

Stickstoffhaltige Steroide. XVI¹⁾

Darstellung und reaktives Verhalten von 7 β -Azido-cholestan-3 β -ol-6-on-acetat

VON KURT PONSOLD und GERHARD POHLE

Inhaltsübersicht

Aus 7 α -Brom-cholestan-3 β -ol-6-on-acetat entsteht bei der Umsetzung mit Natriumazid 7 β -Azido-cholestan-3 β -ol-6-on-acetat. Dieses wird durch Hydrazinhydrat/RANEY-Nickel zum Aminoketon und durch Natriumborhydrid zum Azidoalkohol reduziert. Der Azidoalkohol kann durch Hydrazinhydrat/RANEY-Nickel weiter reduziert werden zum Aminoalkohol. Die funktionellen Gruppen an C₆ und C₇ haben β -Konfiguration.

Im Rahmen unserer Arbeiten über stickstoffhaltige Steroide waren Synthese und reaktives Verhalten von vicinalen Azidoketonen von besonderem Interesse, da hieraus nicht nur Aminoalkohole, sondern durch spezifische Reduktionen auch Aminoketone und Azidoalkohole relativ leicht zugänglich sein sollten. Diese Substanzen interessieren hinsichtlich ihrer pharmakologischen Eigenschaften und sind gut geeignete Ausgangsmaterialien für die Synthese von N-heterocyclisch kondensierten Steroiden.

Bisher sind auf dem Steroidgebiet kaum systematische Arbeiten über die Synthese und das reaktive Verhalten von vicinalen Azidoketonen durchgeführt worden. O. E. EDWARDS und K. K. PURUSHOTAMAN²⁾ versuchten aus 2 α -Brom-cholestan-3-on das entsprechende Azidoketon durch Umsetzung mit Alkaliaziden in verschiedenen Lösungsmitteln zu erhalten. Sie konnten IR-spektroskopisch auch die Bildung von 2-Azido-cholestan-3-on nachweisen; das Produkt war jedoch instabil und zersetzte sich zu 2-Iminocholestan-3-on. Stabile oder doch relativ stabile Azidoketone wurden in der Pregnanreihe synthetisiert. Hierbei befanden sich die beiden funktionellen Gruppen in der Seitenkette bzw. an C₁₇. SARETT und Mitarbeiter³⁾ erhielten 21-Azido-derivate der Cortison-Reihe aus den entsprechenden C₂₁-Mesylestern durch

¹⁾ 15. Mitt. K. PONSOLD, B. SCHÖNECKER u. P. GROSSE, Chem. Ber., im Druck.

²⁾ O. E. EDWARDS u. K. K. PURUSHOTAMAN, Canad. J. Chem. **42**, 712 (1964).

³⁾ H. BROWN, H. R. MATZUK, D. R. HOFF u. H. SARETT, J. org. Chem. **26**, 5052 (1961).

Umsetzung mit Natriumazid in Aceton. Pregnanderivate mit der Azidgruppe an C₁₇ und der Ketogruppe an C₂₀ wurden dargestellt aus 16,17 β -Epoxy-5 α -pregnan-3 β -ol-11,20-dion⁴), 16,17 β -Epoxy-5 β -pregnan-3 α -ol-11,20-dion⁵) und 16,17 β -Epoxy-pregen-5-en-3 β -ol-20-on⁶) durch Aufspaltung des Epoxydringes mit Natriumazid.

Wir wollten untersuchen, ob sich stabile vicinale Azidoketone darstellen lassen, die beide funktionelle Gruppen am Ringsystem der Steroide haben. Als relativ leicht zugängliches Ausgangsmaterial wählten wir 7 α -Brom-cholestan-3 β -ol-6-on-acetat. Läßt man auf das Bromketon bei 60° Natriumazid in Äthylenglykolmonomethyläther einwirken, so ist die Umsetzung in 8–10 Stunden beendet, in Dimethylsulfoxyd bereits nach 1,5–2 Stunden. Das Reaktionsprodukt besaß im IR-Spektrum eine sehr intensive Azidbande bei 2105 cm⁻¹, normale Ester- und Ketonbanden bei 1740 bzw. 1700 cm⁻¹ und eine ganz schwache Bande bei 1650 cm⁻¹⁷), die auf die Bildung einer geringen Menge Iminoketon hinwies, das offensichtlich durch Zersetzung des Azidoketons entstanden war. Das über Aluminiumoxyd gereinigte 7 β -Azidocholestan-3 β -ol-6-on-acetat ist bei Ausschluß von Sonnenlicht einige Tage haltbar und zersetzt sich dann langsam unter Gasentwicklung und Gelbfärbung. Selektive Reduktionen des Azidoketons sind mit Hydrazinhydrat/RANEY-Nickel bzw. Natriumborhydrid möglich. Erhitzt man 7 β -Azido-cholestan-3 β -ol-6-on-acetat in Äthanol kurze Zeit mit Hydrazinhydrat und etwas RANEY-Nickel, so wird nur die Azidgruppe angegriffen und es entsteht 7 β -Aminocholestan-3 β -ol-6-on-acetat. Das Aminoketon läßt sich mit Kaliumcyanat zum Harnstoffderivat umsetzen und wurde so charakterisiert. Durch Natriumborhydrid dagegen wird nur die Ketogruppe reduziert und es entsteht 7 β -Azido-cholestan-3 β ,6 β -diol-3-acetat. Die Bildung des 6 α -Isomeren als Nebenprodukt wurde nicht beobachtet. Lediglich die Estergruppe in 3-Stellung wurde in geringem Umfang verseift. Der Azidoalkohol kann durch Hydrazinhydrat/RANEY-Nickel weiter reduziert werden zu 7 β -aminocholestan-3 β ,6 β -diol-3-acetat. Der Azido- und der Aminoalkohol wurden durch mehrere Derivate charakterisiert.

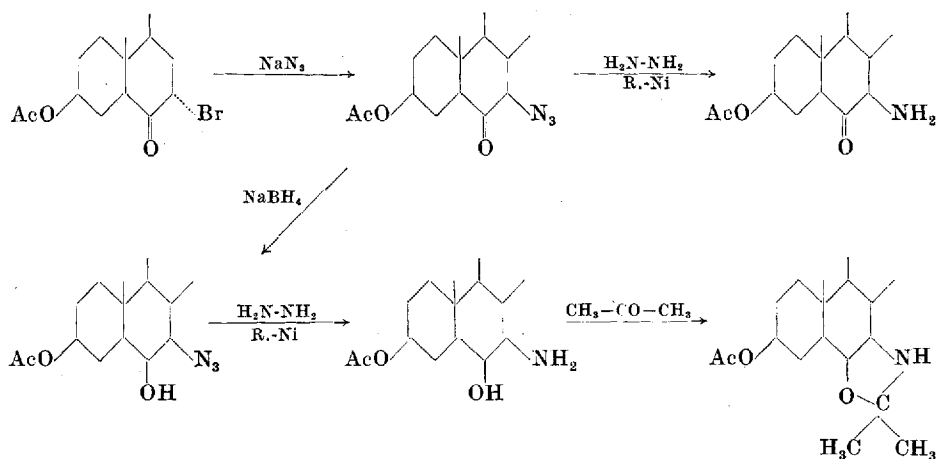
Die Bestimmung der Konfiguration der funktionellen Gruppen an C₆ und C₇ erfolgte im wesentlichen auf der Stufe des Aminoalkohols. Die Umsetzung von 7 α -Brom-cholestan-3 β -ol-6-on-acetat erfolgte unter S_N 2-Bedingungen, so daß die Azidgruppe β -Konfiguration haben sollte. Es mußte aber eine nachträgliche Isomerisierung unter dem Einfluß der benachbarten Ketogruppe in Betracht gezogen werden. Aufschluß hierüber brachten Be-

⁴) G. NATHANSOHN, G. WINTERS u. A. VIGEVANI, Gazz. chim. Ital. **95**, 1338 (1965).

⁵) F. WINTERNITZ u. CH. R. ENGEL, Steroids **6**, 805 (1965).

⁶) B. MÜLLER, Dipl.-Arb. Jena 1966.

⁷) Die IR-Spektren wurden in Tetrachlorkohlenstofflösung aufgenommen.



ziehungen der N-Funktion an C₇ zu der O-Funktion an C₆. Der durch Borhydridreduktion erhaltene Azidoalkohol besaß im IR-Spektrum eine aufgespaltene Hydroxylbande (3630 und 3590 cm⁻¹), was auf Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Azidgruppe und der Hydroxylgruppe hinwies und damit auf cis-Stellung der beiden funktionellen Gruppen. Die cis-Stellung wurde durch chemische Reaktionen gesichert. Die Reduktion des 7-Azido-cholestan-3,6-diol-diacetats mit Hydrazinhydrat/RANEY-Nickel in Äthanol gibt kein Amino-dioldiacetat, sondern ein Acetamino-diol-monoacetat, wie das IR-Spektrum mit Banden bei 1680, 1740, 3450 und 3630 cm⁻¹ zeigt. Es ist also bereits unter den schwach basischen Reduktionsbedingungen O → N-Acylwanderung erfolgt. Diese leichte Acylwanderung ist charakteristisch für cis-Aminoalkohole. In Übereinstimmung damit ist das Verhalten des Amino-diol-3-acetats gegen Aceton. Bereits beim Auflösen in Aceton und Eindunsten bei Zimmertemperatur erhält man in praktisch quantitativer Ausbeute eine neue Verbindung, die keine Amino- und Hydroxylbanden mehr im IR-Spektrum zeigt, dafür aber das für Oxazolidine charakteristische Triplett der —C—N—O-Gruppierung zwischen 1100 und 1200 cm⁻¹ besitzt. Damit ist eindeutig bewiesen, daß ein cis-Aminoalkohol vorliegt, denn trans-Aminoalkohole liefern unter diesen Bedingungen SCHIFFSche Basen⁸⁾. Zu klären blieb, ob in 6,7-Stellung α,α- oder β,β-Konfiguration vorliegt. Dies konnte durch Veresterungsreaktionen der Hydroxylgruppe an C₆ und durch die stereoselektive Reduktion des Azidoketons mit Natriumborhydrid bestimmt werden. Während Cholestan-6-on durch Metallhydride praktisch ausschließlich zum Cholestan-6β-ol reduziert wird⁹⁾, geht

⁸⁾ E. GIL-AV, J. Amer. chem. Soc. **81**, 1602 (1959).

⁹⁾ L. F. FIESER u. M. FIESER, Steroide, S. 296, Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße, 1961.

diese Selektivität bei Vorhandensein von 7 α -konfigurierten Substituenten infolge der zunehmenden Abschirmung der α -Seite weitestgehend verloren¹⁰⁾. Durch einen 7 β -Substituenten dagegen sollte die Selektivität noch erhöht werden, was in Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Reduktion des Azidoketons ist. Auch durch Veresterungsreaktionen konnte die β -Konfiguration gesichert werden. Während 6 α -konfigurierte Steroidalkohole sterisch wenig gehindert sind und sich glatt verestern lassen, sind 6 β -Alkohole relativ stark sterisch gehindert und bilden mit großvolumigen Säuren nur langsam Ester oder reagieren überhaupt nicht¹¹⁾. Es wurde gefunden, daß sich 7-Azido-cholestan-3,6-diol-3-acetat mit Toluolsulfochlorid und Methansulfochlorid in Pyridin bei Zimmertemperatur nicht umsetzen läßt und daß die Veresterung mit Essigsäureanhydrid erst nach 6 Tagen vollständig ist. Damit dürfte eindeutig bewiesen sein, daß die Azidgruppe an C₇ und die Hydroxylgruppe an C₆ β -Konfiguration haben. Da die Reduktion von Aziden unter Erhalt der Konfiguration erfolgt, haben auch die dargestellten Aminoverbindungen β -Konfiguration. Damit im Einklang steht das Ergebnis der Desaminierung von 7-Amino-cholestan-3,6-diol-3-acetat. Man erhält ein Produkt, das im IR-Spektrum die für Aldehyde charakteristische Bande bei 2720 cm⁻¹ besitzt. Es ist bekannt, daß bei der Desaminierung von Aminoalkoholen der Cyclohexanreihe Verbindungen mit axialer Aminogruppe — je nach Stellung der Hydroxylgruppe — Epoxyde oder Ketone geben, während Verbindungen mit äquatorialen Aminogruppen Nor-Aldehyde liefern¹²⁾. Die 7 β -Stellung der Steroide ist äquatorial, und es war somit ein B-Nor-Aldehyd zu erwarten.

Beschreibung der Versuche

7 β -Azido-cholestan-3 β -ol-6-on-acetat

1 g 7 α -Brom-cholestan-3 β -ol-6-on-acetat wird in 30 ml Dimethylsulfoxyd mit 2 g Natriumazid und 3 Tropfen konz. Schwefelsäure 2 Stunden bei 60° gerührt und dann mit Wasser verdünnt. Das ausgefallene Produkt wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es bleibt ein gelbes Öl zurück, das in absolutem Benzol über 20 g Aluminiumoxyd (neutral III) filtriert wird¹³⁾. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man ein farbloses Öl. Ausbeute 70%.

C₂₉H₄₇O₃N₃ (485,7) ber.: N 8,65%; gef.: N 8,65%.

¹⁰⁾ D. R. JAMES u. C. W. SHOPPEE, J. chem. Soc. (London) 1954, 4227.

¹¹⁾ D. NEVILLE-JONES u. M. A. SARED, J. chem. Soc. (London) 1963, 4657.

¹²⁾ G. M. McCASLAND, J. Amer. chem. Soc. 73, 2293 (1951); R. J. W. CREMLYN, D. L. GERMAISE u. C. W. SHOPPEE, J. chem. Soc. (London) 1953, 1847.

¹³⁾ Die Filtration muß schnell erfolgen, da sonst teilweise Zersetzung am Aluminiumoxyd eintritt.

7 β -Azido-cholestan-3 β ,6 β -diol-3-acetat

Löst man 1 g 7 β -Azido-cholestan-3 β -ol-6-on-acetat in 10 ml Äthanol und gibt 0,25 g Natriumborhydrid zu, so beginnt nach kurzer Zeit die Abscheidung von farblosen Nadeln. Nach Stehen im Kühlschrank wird abgesaugt und mit wenig kaltem Äthanol gewaschen. Schmp. 120–122°. Ausbeute 0,73 g. Durch Umkristallisieren aus Methanol steigt der Schmp. auf 123°.

$C_{29}H_{49}O_3N_3$ (487,7) ber.: C 71,41; H 10,13; N 8,62;
gef.: C 71,24; H 10,11; N 8,64.

$[\alpha]_D^{20} = +31^\circ$ (10 = 1; Chloroform).

7 β -Azido-cholestan-3 β ,6 β -diol

Werden 0,3 g 7 β -Azido-cholestan-3 β , 6 β -diol-3-acetat mit 7 ml 5proz. methylalkoholischer Kalilauge 15 Minuten am Rückfluß erhitzt und dann mit Wasser verdünnt, so erhält man 0,24 g farblose Nadeln vom Schmp. 173–174°.

$C_{27}H_{47}O_2N_3$ (445,7) ber.: C 73,42; H 9,82; N 9,51;
gef.: C 73,00; H 10,04; N 9,53.

$[\alpha]_D^{20} = +47^\circ$ (c = 1; Chloroform).

7 β -Azido-cholestan-3 β ,6 β -diol-diacetat

0,5 g 7 β -Azido-cholestan-3 β ,6 β -diol werden in 5 ml Pyridin mit 5 ml Acetanhydrid 6 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen, dann auf Eis gegossen und der Niederschlag in Äther aufgenommen. Nachdem die ätherische Lösung mit eiskalter verdünnter Salzsäure, Natriumbikarbonat und Wasser gewaschen worden war, wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das erhaltene farblose Öl konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Ausbeute 90%.

$C_{31}H_{51}O_4N_3$ (529,8) ber.: C 70,28; H 9,65; N 7,92;
gef.: C 69,96; H 9,70; N 7,71.

7 β -Amino-cholestan-3 β ,6 β -diol-3-acetat

0,5 g 7 β -Azido-cholestan-3 β ,6 β -diol-3-acetat werden in 25 ml Äthanol gelöst und mit 1 ml Hydrazinhydrat und einer Spatelspitze RANEY-Nickel 10 Minuten am Rückfluß erhitzt. Der Katalysator wird dann abfiltriert, mit Wasser verdünnt und die Base in Äther aufgenommen. Nach mehrmaligem Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt schmilzt bei 87–90°. Da der Aminoalkohol schlecht kristallisiert, wurde die Reinigung über das Oxazolidin durchgeführt.

2'-Dimethyl-6 β ,7 β -oxazolidino(4',5':7,6)cholestan-3 β -ol-acetat

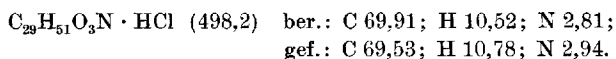
0,5 g 7 β -Amino-cholestan-3 β ,6 β -diol-3-acetat vom Schmp. 87–90° werden in 20 ml Aceton aufgelöst. Beim Eindunsten bei Zimmertemperatur kristallisieren farblose Nadeln aus, die abgesaugt und mit wenig kaltem Aceton gewaschen werden. Schmp. 126–127°. Ausbeute 90%.

$C_{32}H_{55}O_3N$ (503,8) ber.: C 76,59; H 11,04; N 2,79;
gef.: C 76,65; H 11,21; N 2,86.

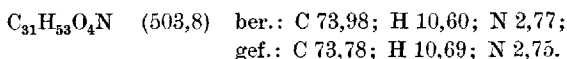
$[\alpha]_D^{20} = +17$ (c = 1; Chloroform).

7 β -Amino-cholestan-3 β ,6 β -diol-3-acetat-Hydrochlorid

0,25 g des Oxazolidins werden in 15 ml Methanol in der Wärme gelöst, 3 ml verdünnte Salzsäure zugegeben und kurze Zeit am Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen scheiden sich farblose Kristalle ab, die abfiltriert und aus Methanol—Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 345° (Zers.), Ausbeute 90%.

**7 β -Acetamino-cholestan-3 β ,6 β -diol-3-acetat**

Werden 0,2 g 7 β -Amino-cholestan-3 β ,6 β -diol-3-acetat vom Schmp. 87—90° in 10 ml Äther gelöst und etwas Acetanhydrid zugegeben, so fallen nach einigem Stehen farblose Kristalle aus, die abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen werden. Schmp. 234°. Ausbeute 90%.

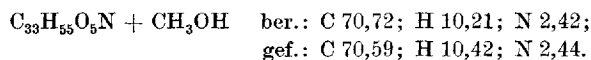


$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +34^\circ \quad (c = 1; \text{ Chloroform}).$$

Das gleiche Produkt erhält man aus 7 β -Azido-cholestan-3 β ,6 β -diol-diacetat durch die bereits beschriebene Reduktion mit Hydrazinhydrat/RANEY-Nickel in Äthanol.

7 β -Acetamino-cholestan-3 β ,6 β -diol-diacetat

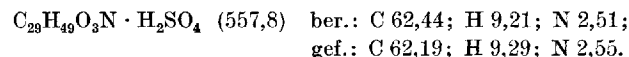
Läßt man 0,25 g 7 β -Acetamino-cholestan-3 β ,6 β -diol-3-acetat in 3 ml Pyridin mit 3 ml Acetanhydrid 5 Tage bei Zimmertemperatur stehen und arbeitet wie üblich auf, so erhält man nach dem Umkristallisieren aus Methanol lange farblose Nadeln vom Schmp. 184°. Ausbeute 90%. Die Substanz kristallisiert mit einem Mol Methanol.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 46 \quad (c = 1; \text{ Chloroform}).$$

7 β -Amino-cholestan-3 β -ol-6-on-acetat-sulfat

1 g 7 β -Azido-cholestan-3 β -ol-6-on-acetat werden in 20 ml Äthanol mit 2 ml Hydrazinhydrat und einer Spatelspitze RANEY-Nickel 10 Minuten am Rückfluß erhitzt, der Katalysator abfiltriert, mit Wasser verdünnt und die Base in Äther aufgenommen. Nach dem Waschen des Äthers mit Wasser rührt man kurze Zeit mit 25proz. Schwefelsäure, wobei farblose Kristalle ausfallen. Es wird abgesaugt, gründlich mit Äther gewaschen und aus Methanol—Wasser umkristallisiert. Schmp. 197—199° (Zers.), Ausbeute 60%.

**7 β -Carbamido-cholestan-3 β -ol-6-on-3 β -acetat**

Werden 0,1 g Aminoketon-sulfat in 4 ml Methanol gelöst und eine wäßrige Lösung von 0,15 g Kaliumcyanat zugegeben und am Rückfluß erhitzt, so fällt ein schwachgelbes Pro-

dukt aus. Es wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 235—237°. Ausbeute 80%.

$C_{30}H_{50}O_4N_2$ (502,8) ber.: C 71,67; H 10,02; N 5,37;
gef.: C 71,63; H 10,42; N 5,81.

Desaminierung von 7 β -Amino-cholestan-3 β ,6 β -diol-3-acetat

0,1 g Aminoalkohol wird in wenig 30proz. Essigsäure gelöst und mit 0,2 g Kaliumnitrit in wenig Wasser gelöst, zersetzt. Unter Gasentwicklung fällt das Reaktionsprodukt aus. Es wird mit Äther isoliert, die ätherische Lösung mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.

Jena, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 3. September 1966.