

Stickstoffhaltige Steroide. XVIII¹⁾

Reduktion von Azidosteroiden mit Natriumborhydrid/Kobalt-II-tris- α,α' -dipyridyl-bromid

Von K. PONSOLD

Inhaltsübersicht

Während Azidosteroide von Natriumborhydrid nicht angegriffen werden, erfolgt die Reduktion sehr glatt durch das System Natriumborhydrid/Kobalt-II-tris- α,α' -dipyridylbromid. Der Vorteil dieses Verfahrens gegenüber einer Anzahl anderer Reduktionsmittel besteht darin, daß verschiedene im Molekül vorhandene funktionelle Gruppen wie Epoxyde oder Ester unter den Reaktionsbedingungen nicht verändert werden.

Bei unseren Arbeiten über stickstoffsubstituierte Steroide verwenden wir zur Einführung der Stickstofffunktion häufig das starke nucleophile Azidion. Für die Synthese weiterer interessierender Verbindungen ist es dann erforderlich, den Azidrest zu reduzieren. Obwohl eine größere Anzahl von Methoden zur Reduktion der Azidfunktion bekannt sind²⁾, treten doch dann Schwierigkeiten auf, wenn sich außer der Azidgruppe weitere reaktionsfähige funktionelle Gruppen im Molekül befinden. Wir hatten früher gefunden, daß sich Azidosteroide recht glatt mit Hydrazinhydrat/RANEY-Nickel reduzieren lassen³⁾ und daß nach diesem Verfahren auch recht spezifische Reduktionen möglich sind. Dennoch schien es wünschenswert, weitere spezifische Verfahren für die Reduktion spezieller Verbindungen aufzufinden. Von den vielseitig eingesetzten Metallhydriden reduziert Lithiumaluminiumhydrid Azidosteroide sehr glatt bei Zimmertemperatur³⁾. Ein entscheidender Nachteil dieses Reduktionsmittels besteht jedoch darin, daß auch viele andere funktionelle Gruppen, darunter die uns besonders interessierenden Epoxy- und Estergruppen angegriffen werden. Das präparativ sehr einfach zu handhabende Natriumborhydrid reduziert zwar aromatische Azide nicht aber aliphatische und damit auch Azidosteroide.

1) XVII. Mitteil. K. PONSOLD, B. SCHÖNECKER u. I. PFAFF, Chem. Ber., im Druck.

2) J. H. BOYER u. F. C. CANTER, Chem. Rev. **54**, 1 (1954).

3) K. PONSOLD, Chem. Ber. **96**, 1411 (1963),

Aus einer Anzahl Veröffentlichungen geht hervor, daß sich die Aktivität von Natriumborhydrid durch bestimmte Metallzusätze erhöhen läßt. Dabei nimmt allerdings häufig die Selektivität dieses Reduktionsmittels ab. Wir versuchten nun, Bedingungen zu finden, durch die die Reaktivität des Natriumborhydrids soweit erhöht wird, daß Azidosteroide zu Aminosteroiden reduziert werden, aber möglichst viele andere funktionelle Gruppen — insbesondere Epoxy- und Estergruppen — nicht verändert werden. Nach verschiedenen negativen Versuchen fanden wir mit der Kombination Natriumborhydrid/Kobalt-II-tris- α, α' -dipyridyl-bromid ein Reduktionssystem, das dieser Forderung entspricht.

VON VLČEK und RUSINA⁴⁾ war bereits 1961 gefunden worden, daß die Reduktionskraft von Natriumborhydrid durch Zusatz von Kobalt-II-tris- α, α' -dipyridyl-perchlorat erhöht wird. Die Autoren hatten als Substrate verschiedene aromatische Nitroverbindungen verwendet und beobachtet, daß die Reduktion der Nitroverbindungen durch dieses System in 1—2 Minuten beendet ist, wenn molare Mengen des Kobaltkomplexes eingesetzt werden. Es können aber auch bei Verwendung wesentlich geringerer Mengen an Komplexsalz gute Ergebnisse erreicht werden, wenn nur die Reaktionszeit entsprechend verlängert wird. VLČEK und Mitarbeiter nehmen an, daß das eigentliche Reduktionsmittel der Dipyridylkomplex des einwertigen Kobalts ist. Die leicht zugänglichen Kobalt-tris-pyridyl-komplexe höherer Oxydationsstufen werden durch Natriumborhydrid in wäßrigen oder alkoholischen Lösungen sofort zu dieser Wertigkeitsstufe reduziert.

Wir führen unsere Untersuchungen zunächst mit dem leicht zugänglichen 3 α -Azidocholestan als Testsubstanz durch. Als Lösungsmittel wurde Äthanol verwendet und der Komplex nicht als Substanz eingesetzt sondern in Lösung hergestellt, in dem zu der alkoholischen Lösung von wasserfreiem Kobalt-II-bromid etwas über 3 Mol α, α' -Dipyridyl zugegeben wurden. Die Komplexbildung ist leicht daran zu erkennen, daß bei Zugabe des α, α' -Dipyridyls zu der blauen Kobalt-II-bromid-Lösung ein Farbumschlag nach rosarot erfolgt. Gibt man zu der Lösung des Komplexes Natriumborhydrid in fester Form zu, so entsteht momentan die blauschwarze aktive Reduktionslösung. Es wurde gefunden, daß ein ungefähres molares Verhältnis von Azidosteroid zu Kobalt-tris- α, α' -dipyridylkomplex von 5:1 und die Verwendung von überschüssigem Natriumborhydrid sehr gute Ausbeuten gibt. Unter diesen Bedingungen ist die Reduktion, wie die dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion ergab, in wenigen Minuten bei Zimmer-temperatur beendet. Aber auch bei Verwendung von geringen Mengen an Komplexverbindung lassen sich bei entsprechend verlängerter Reaktions-

⁴⁾ Proc. Chem. Soc. 1961, 161.

zeit gute Ergebnisse erreichen. Als Lösungsmittel ist neben Alkoholen vor allem Äthylenglykoldimethyläther sehr gut geeignet, da in diesem Lösungsmittel sowohl die Kobalt-tris- α, α' -dipyridyl-komplexe als auch die Azido-sterioide bei Zimmertemperatur leicht löslich sind.

Aus 3 α -Azidocholestan wurde in sehr glatter Reaktion 3 α -Aminocholestan erhalten, welches als Acetaminoderivat charakterisiert wurde. Auch 1 α -Azido-cholestan-2 $\beta, 3\beta$ -diol ließ sich in hoher Ausbeute zu 1 α -Aminocholestan-2 $\beta, 3\beta$ -diol reduzieren. Die Beständigkeit von Estergruppen unter den Reaktionsbedingungen wurde an 1 α -Azido-cholestan-2 $\beta, 3\beta$ -diol-3-acetat, 5 α -Azido-cholestan-3 $\beta, 6\beta$ -diol-3-acetat sowie 6 β -Azido-cholestan-3 $\beta, 7\alpha$ -diol-3-acetat überprüft. Alle drei Verbindungen wurden zu den entsprechenden Aminoalkoholen reduziert, ohne daß dabei die relativ leicht verseifbare Estergruppe an C₃ verändert wurde. Die Aminoalkohole wurden als N-Acylderivate und durch die IR-Spektren charakterisiert. Daß auch Epoxygruppen unter den angewandten Reaktionsbedingungen stabil sind, zeigt die Reduktion von 3 β -Azido-4,5 α -epoxy-cholestan und 3 β -Azido-4,5 β -epoxy-cholestan. Aus beiden Azidoepoxyden wurden die entsprechenden Aminoepoxyde erhalten, und diese weiter zu den Acylaminoepoxyden umgesetzt.

Das System Natriumborhydrid/Kobalt-II-tris- α, α' -dipyridylbromid ist aber auch geeignet zur Darstellung von Aziridinen, ausgehend von vicinalen, diaxialen Azido-alkoholmesylestern. So wurde gefunden, daß aus 5 α -Azidocholestan-3 $\beta, 6\beta$ -diol-3-acetat-6-mesylat in guter Ausbeute 5,6 α -Iminocholestan-3 β -ol-acetat entsteht. Bei analoger Umsetzung von 6 β -Azidocholestan-3 $\beta, 7\alpha$ -diol-3-acetat-6-mesylat erhält man 6,7 β -Iminocholestan-3 β -ol-acetat. Die Aziridine wurden als N-Acylderivate charakterisiert und ihre IR-Spektren zeigten völlige Übereinstimmung mit den auf andere Weise dargestellten Verbindungen.

Beschreibung der Versuche

3 α -Acetamino-cholestan

30 mg wasserfreies Kobalt-II-bromid werden in 50 ml abs. Äthanol gelöst und dann 65 mg α, α' -Dipyridyl zugegeben. Wenn sich alles Dipyridyl gelöst hat, ist die ursprünglich blaue Farbe nach rosa umgeschlagen. Es werden dann 0,3 g fein gepulvertes 3 α -Azidocholestan zugegeben und nach Auflösung des Azids 80 mg Natriumborhydrid eingetragen. Unter stürmischer Gasentwicklung färbt sich die Lösung blauschwarz. Nach 15 Minuten wird das überschüssige Reduktionsmittel zerstört, dabei verschwindet die intensive Farbe und man erhält eine rosa bis schwach gelbbraun gefärbte Lösung⁵⁾. Nach dem Verdünnen

⁵⁾ Es ist nicht zweckmäßig, die tiefblau gefärbte Lösung direkt aufzuarbeiten, da sonst der Kobaltkomplex z. T. in die ätherische Phase geht und daraus oft nur umständlich wieder entfernt werden kann.

mit Wasser wird die Base in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung nochmals mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat das Lösungsmittel abdestilliert. Den Rückstand löst man in 2 ml Pyridin und versetzt mit 2 ml Acetanhydrid. Nach kurzer Zeit fällt 3 α -Acetamino-cholestan in Form farbloser Kristalle aus. Nach 2 Stunden wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 215°. Lit.⁶⁾ 216°. Keine Schmelzpunktdepression. Gesamtausbeute nach üblicher Aufarbeitung der Pyridin/Acetanhydrid-Mutterlauge 79%.

1 α -Amino-cholesten-2 β ,3 β -diol

0,6 g 1 α -Azido-cholestan-2 β ,3 β -diol⁷⁾ wird, wie vorstehend beschrieben, mit 0,16 g Natriumborhydrid in Gegenwart von 0,09 g wasserfreiem Kobalt-II-bromid und 0,2 g α,α' -Dipyridyl in 50 ml abs. Äthanol reduziert. Beim Verdünnen der alkoholischen Lösung mit Wasser fallen farblose Kristalle aus, die nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 188–189° schmelzen. Lit.⁷⁾ Schmp. 188–189°. Keine Schmelzpunktdepression. Ausbeute 88%.

5 α -Amino-cholesten-3 β ,6 β -diol-3-acetat

Werden 0,5 g 5 α -Azido-cholestan-3 β ,6 β -diol-3-acetat⁸⁾, wie vorstehend beschrieben, mit 0,08 g Kobalt-II-bromid, 0,18 g α,α' -Dipyridyl und 0,15 g Natriumborhydrid in 40 ml Äthanol reduziert, so erhält man beim Verdünnen der alkoholischen Lösung mit Wasser einen farblosen Niederschlag, der nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 177–178° schmilzt. Lit.³⁾ 179°. Keine Schmelzpunktdepression. Ausbeute 82%.

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

Die Reduktion von 1 g 6 β -Azido-cholestan-3 β ,7 α -diol-3-acetat⁸⁾ mit 0,1 g Kobalt-II-bromid, 0,22 g α,α' -Dipyridyl und 0,2 g Natriumborhydrid in 25 ml Äthylenglykoldimethyläther liefert nach der Aufarbeitung mit Äther die Base als farbloses festes Produkt. Zweimaliges Umkristallisieren aus verdünntem Methanol gibt 0,5 g farblose Kristalle vom Schmp. 136–138°. Lit.³⁾ 136°. Keine Schmelzpunktdepression.

Werden die vereinigten Methanolmutterlaugen 1 Stunde mit 1 ml Acetanhydrid stehen gelassen, dann mit Wasser verdünnt und das ausgefallene Produkt aus verd. Methanol umkristallisiert, so erhält man 6 β -Acetamino-cholestan-3 β ,7 α -diol-3-acetat als farblose Kristalle vom Schmp. 207–208°. Lit.³⁾ 208–209°. Keine Schmelzpunktdepression. Gesamtausbeute 88%.

1 α -Amino-cholesten-2 β ,3 β -diol-3-acetat

Läßt man auf 0,2 g 1 α -Azido-cholestan-2 β ,3 β -diol-3-acetat⁷⁾ in 10 ml Äthylenglykoldimethyläther 20 mg Kobalt-II-bromid, 75 mg α,α' -Dipyridyl und 50 mg Natriumborhydrid einwirken, so erhält man beim Verdünnen mit Wasser einen farblosen Niederschlag, der nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 185–187° schmilzt. Lit.⁷⁾ 188 bis 189°. Keine Schmelzpunktdepression. Ausbeute 74%.

⁶⁾ C. W. SHOPPE, D. E. EVANS, H. C. RICHARDS u. G. H. R. SUMMERS, J. chem. Soc. (London) 1956, 1649.

⁷⁾ K. PONSOLD, Chem. Ber. 96, 1855 (1963).

⁸⁾ K. PONSOLD, Chem. Ber. 95, 1727 (1962).

3 β -Acetamino-4,5 α -epoxy-cholestan

0,4 g 3 β -Azido-4,5 α -epoxy-cholestan⁹⁾ werden in 75 ml Äthanol gelöst und in Gegenwart von 0,1 g Kobalt-II-bromid und 0,2 g α, α' -Dipyridyl mit überschüssigem Natriumborhydrid reduziert. Die Base wird mit Äther isoliert, die ätherische Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat gut getrocknet und eingeengt. Bei Zugabe von wenig Acetanhydrid fällt sofort ein fein kristalliner Niederschlag aus, der nach kurzer Zeit grobkristallin wird. Nach einstündigem Stehen im Kühlschrank werden die farblosen Kristalle abgesaugt und mit wenig eiskaltem Äther gewaschen. Schmp. 203–204°. Lit.⁹⁾ 205–206°. Keine Schmelzpunktdepression. Ausbeute 92%.

3 β -Acetamino-4,5 β -epoxy-cholestan

Werden 0,4 g 3 β -Azido-4,5 β -epoxy-cholestan⁹⁾ vollkommen analog wie das vorstehend beschriebene α -Epoxyd reduziert, die Base mit Äther isoliert und mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert, so erhält man nach dem Umkristallisieren aus Aceton farblose Kristalle vom Schmp. 140°. Lit.⁹⁾ 141°. Keine Schmelzpunktdepression.

6,7 β -Imino-cholestan-3 β -ol-acetat

0,45 g 6 β -Azido-cholestan-3 $\beta, 7\alpha$ -diol-3-acetat-7-mesyilat¹⁰⁾ werden zu 50 ml einer alkoholischen Lösung von 0,05 g Kobalt-II-bromid und 0,12 g α, α' -Dipyridyl gegeben und dann 0,15 g Natriumborhydrid hinzugefügt. Die Isolierung des Aziridins erfolgt nach Verdünnen mit Wasser durch Ätherextraktion. Der dabei erhaltene farblose Rückstand kristallisiert aus Methanol in großen Kristallen. Schmp. 108–109°. Lit.¹⁰⁾ 109–110°. Keine Schmelzpunktdepression.

Versetzt man die Methanalmutterlauge mit Acetanhydrid, verdünnt nach 10 Minuten mit Wasser und kristallisiert das ausgefallene Produkt aus Aceton um, so erhält man 6,7 β -Acetimino-cholestan-3 β -ol-acetat als farblose Kristalle vom Schmp. 138–139°. Lit.¹⁰⁾ 140°. Keine Schmelzpunktdepression. Gesamtausbeute 88%.

5,6 α -Imino-cholestan-3 β -ol-acetat

Werden 0,33 g 5 α -Azido-cholestan-3 $\beta, 6\beta$ -diol-3-acetat-6-mesyilat¹⁰⁾ in 35 ml abs. Äthanol in Gegenwart von 0,04 g Kobalt-II-bromid mit 0,09 g α, α' -Dipyridyl und 0,13 g Natriumborhydrid reduziert, so erhält man beim Verdünnen mit Wasser farblose Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 145–146° schmelzen. Lit.¹⁰⁾ 146–147°. Keine Schmelzpunktdepression.

5,6 α -Acetimino-cholestan-3 β -ol-acetat kann man, wie vorstehend beschrieben, aus der Methanalmutterlauge gewinnen. Nach Umkristallisieren aus Methanol schmilzt es bei 157–159°. Lit.¹⁰⁾ 160°. Keine Schmelzpunktdepression. Gesamtausbeute 78%.

⁹⁾ K. PONSOLD, J. prakt. Chem. **25**, 32 (1964).

¹⁰⁾ K. PONSOLD, Chem. Ber. **97**, 3524 (1964).

Jena, Deutsche Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie.

Bei der Redaktion eingegangen am 10. April 1967.