

Reaktion von 5-Oxo-*A*-nor-3,5-secocholestan-3-säure mit einfachen Hydrazinderivaten*

N-haltige Steroide, 2. Mitt.

Von

R. Franzmair

Abteilung für Pharmazeutisch-chemische Forschung, Chemie Linz AG, Linz,
Österreich

(Eingegangen am 8. September 1975)

*Reaction of 5-Oxo-*A*-nor-3,5-secocholestan-3-oic Acid with Simple Hydrazines*

The reaction of 5-oxo-*A*-nor-3,5-secocholestan-3-oic acid (**1**) with simple N-mono and N,N-disubstituted hydrazines including acetylhydrazide was studied. Derivatives of 4-amino-4-aza-cholest-5-ene-3-one (**2**) were obtained.

Einige Vertreter der 4-Azasteroide der Androstan-, Cholestan- und Pregnanreihe zeigen antimikrobielle Wirksamkeit¹⁻⁶. Für 4-Amino-4-aza-cholest-5-en-3-on (**2**) wurde eine milde antiinflammatorische Wirkung nachgewiesen⁷. Eine erwartete Steigerung dieser Wirkung durch Substitution am Amino-N von **2** konnte nicht verwirklicht werden.

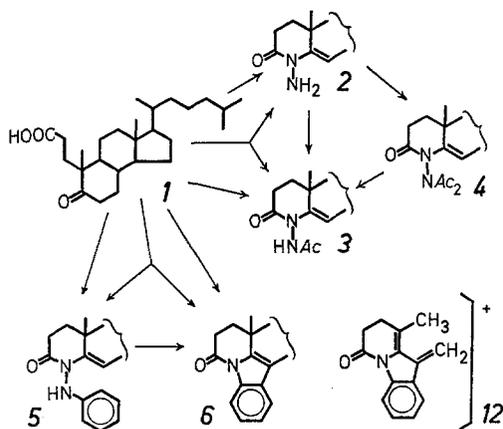
Doorenbos und *Wu* stellten **2** durch Umsetzung von 5-Oxo-*A*-nor-3,5-secocholestan-3-säure (**1**)⁵ mit Hydrazin entweder in Eisessig bei 95° (40% Ausb.) oder in Äthanol im geschlossenen Rohr bei 150 °C (68% Ausb.) her⁷. Unter Vermeiden der Druckreaktion ist **2** in etwa 75% Ausbeute durch Umsetzung von Hydrazinmonohydrochlorid und **1** in *DMF* bei 120 °C zugänglich.

Durch Acylierung von **2** in Benzol mit Essigsäureanhydrid wird 4-Acetamido-4-aza-cholest-5-en-3-on (**3**) erhalten, das auch direkt aus **1** durch Umsetzung mit Acetylhydrazid in siedendem Eisessig zugänglich ist. Beim Versuch, **1** mit Acetylhydrazid in Xylol oder polaren aprotischen Solventien, wie *DMF*, Tetramethylharnstoff

* Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider* mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

oder N-Methylpyrrolidon analog der Bildung von **2** umzusetzen, wird neben **3** auch **2** erhalten. **2** entsteht dabei offensichtlich durch Hydrazinolyse der Acetylgruppe am Amino-N.

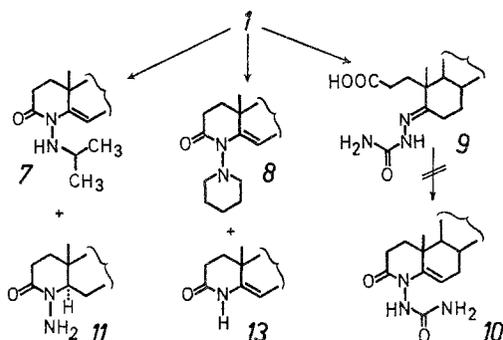
Acetylierung von **2** mit Acetanhydrid in siedendem Pyridin führt zu 4-(N,N-Diacetylamino)-4-aza-cholest-5-en-3-on (**4**), das im IR-Spektrum die für eine Säureimidgruppierung $O=C-N-C=O$ typischen⁹ Carbonylfrequenzen bei 1725 cm^{-1} und 1694 cm^{-1} aufweist. Durch Alkali wird bei Raumtemperatur eine Acetylgruppe aus **4** abgespalten, wobei **3** erhalten wird. Durch diese Reaktionsfolge ist die



Struktur von **2**, die von *Doorenbos* und *Wu* aus spektroskopischen Befunden abgeleitet wurde⁷, auch auf chemischem Weg bewiesen. Außerdem zeigt das von den genannten Autoren nicht publizierte NMR-Spektrum von **2** das Signal zweier identischer N—H-Protonen bei $\delta = 4,59$, die durch D_2O austauschbar sind.

Beim Versuch, analog der Bildung von **2** durch Umsetzung von **1** mit Phenylhydrazinhydrochlorid in *DMF* 4-(N-Phenylamino)-4-aza-cholest-5-en-3-on (**5**) zu erhalten, konnte statt dessen nur 4-Azacholest-5-eno[4,5,6-*bc*]indol-3-on (**6**) als Produkt einer *Fischer*schen Indolsynthese erhalten werden. **5** wird durch Reaktion von **1** mit Phenylhydrazin in siedendem Xylol erhalten; als wasserbindendes Mittel wird 4 Å-Molekularsieb in den Dampfraum eingebracht. **5** wird in siedendem Eisessig unter Schwefelsäurekatalyse in guter Ausbeute in **6** übergeführt. **5** und **6** bilden sich nebeneinander, wenn man nach ⁷ **1** und Phenylhydrazin in siedendem Eisessig umsetzt. Die Struktur von **6** ist durch Elementaranalyse und spektroskopische Daten ge-

sichert; das UV-Spektrum ist für ein N-Acylindol charakteristisch*. Ein Dreidimensionalmodell zeigt, daß die Verknüpfung des planaren Indol-systems mit dem starren Steroidskelett zu starken Spannungen führt, welche die gegenüber der Vergleichssubstanz 1-Acetyl-3-methylindol¹⁰ verschobenen UV-Maxima verständlich machen. Im NMR-Spektrum sind vier aromatische Protonen sichtbar, von denen das Proton an C-7 durch die Carbonylgruppe zu tieferem Feld ($\delta = 8,42$) verschoben wird. Im Massenspektrum ist der Basepeak mit dem Molekülion ident. Ein Ion bei $m/e = 211$ (10%), **12** ist als Produkt einer Retro-Diels—Alder-Reaktion anzusehen.



1 konnte nach den oben geschilderten Methoden mit Isopropylhydrazin nicht zu 4-(N-Isopropyl)-amino-4-aza-cholest-5-en-3-on (**7**) umgesetzt werden. Erst die Anwendung der — höher siedenden — Pivalinsäure als Lösungsmittel erbrachte (nach Abtrennung der sauren Bestandteile) **7** als Hauptprodukt, das nach DC von zwei Substanzen begleitet wird, die durch Umkristallisation nicht abgetrennt werden konnten. Die Trennung gelang durch Säulenchromatographie über Kieselgel. Einer der beiden Begleitsubstanzen konnte auf Grund der Elementaranalyse und der spektroskopischen Befunde die Struktur 4-Amino-4-aza-5 α -cholestan-3-on (**11**) zugeordnet werden: Im Massenspektrum tritt das Molekülion bei $m/e = 402$ (47%) auf. Im NMR-Spektrum fehlt die N-Isopropylgruppe. Weiters fehlt ein olefinisches Proton, die C-19-CH₃-Gruppe ist gegenüber **2** von $\delta = 1,07$ zu höherem Feld bei $\delta = 0,94$ verschoben, d. h., daß die Doppelbindung an C-5 hydriert ist; vgl. ¹². Übereinstimmend damit tritt im UV keine für eine O=C—N—C=C-Gruppierung charakteristische Absorption^{7, 11}

* λ_{\max} (log ϵ in Klammer) für **6**: 243 (4,30), 267 (4,01), 297 (3,65); zum Vergleich 1-Acetyl-3-methylindol¹⁰: 240 (4,1), 290 (3,9), 300 (3,8); beide in Äthanol.

auf. Amidgruppe (1642 cm^{-1}) und Aminogruppe (3310 cm^{-1}) sind im IR nachweisbar. Als reduzierendes Agens im Reaktionsmilieu ist Isopropylhydrazin anzunehmen; eine Hydrierung an der α -Seite des Moleküls durch das relativ sperrige Reagens ist wahrscheinlich. Im NMR ist das Signal bei $\delta = 3,17$ auf Grund seiner chemischen Verschiebung dem Proton an C-5 zuzuordnen. Es ist als Teil eines ABB' -Systems anzusehen, die gemessenen Kopplungskonstanten betragen 4 bzw. 12 Hz. Die aus *Dreidungsmodellen* abgenommenen Diederwinkel zu den Protonen an C-6 betragen 178 und 57° für ein 5α -H bzw. 58 und 63° für ein 5β -H. Die beobachtete hohe Kopplungskonstante von 12 Hz ist nach der *Karplusgleichung* nur mit einem Diederwinkel von nahezu 180° , wie er durch ein 5α -H gegeben ist, erklärbar. Dieser Befund stützt die stereochemische Zuordnung zur 5α -Reihe*.

4-(Piperidin-1'-yl)-4-aza-cholest-5-en-3-on (**8**) wurde analog durch Umsetzung von **1** mit 1-Amino-piperidin in siedender Pivalinsäure erhalten. Als Nebenprodukt tritt hier 4-Azacholest-5-en-3-on (**13**) auf; es wurde über eine Säule abgetrennt. Die physikalischen und spektroskopischen Daten beweisen die Struktur von **13**, und stimmen mit der Literatur¹¹ hinreichend überein.

1 bildet leicht sein Semicarbazon **9**. Versuche, **9** zu 3-Oxo-4-aza-cholest-5-en-4-yl-harnstoff (**10**) zu cyclisieren, schlugen fehl.

An dieser Stelle sei der Fa. Chemie Linz AG, die die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte gedankt. Den Herren Dr. *G. Glawitsch* (Abteilung für organische und pharmazeutische Analytik der Chemie Linz AG) und Herrn Dr. *W. Obendorf* (Leiter der Abteilung für pharmazeutisch-chemische Forschung) sei für klärende Diskussion gedankt.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden am *Kofler*-Heizmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Massenspektren wurden von Herrn Dr. *A. Niki-forov* vom Org.-Chem. Inst. der Universität Wien aufgenommen, für Hilfestellung bei der Interpretation der Spektren sei ihm an dieser Stelle herzlich gedankt. Die 60 MHz NMR-Spektren wurden von Dr. *W. Silhan* vom Institut für organische Chemie der Universität Wien mit einem *Varian-A-60* aufgenommen. Elementaranalysen, IR-, UV- und 100 MHz-NMR-Spektren wurden von der Abteilung für organische und pharmazeutische Analytik (Leitung Dr. *K. Winsauer*) der Chemie Linz AG angefertigt. Bei den UV-Spektren ist nach dem Absorptionsmaximum $\log \epsilon$ (in Klammer) angegeben. Die Dünnschichtchromatogramme wurden mit selbstgestrichenen

* Der Frage, auf welche Weise **11** entsteht, konnte aus Zeitgründen nicht nachgegangen werden. Aus den gleichen Gründen mußte die Struktur-aufklärung der dritten, bei dieser Reaktion entstehenden Verbindung (vgl. Exper. Teil) unterbleiben.

Platten (Kieselgel HF der Fa. Merck; Schichtdicke 0,3 mm) ausgeführt. Folgende Laufmittel wurden verwendet:

Benzol: Äthylacetat 9:1 für 1.

Äthylacetat: Benzol: Methanol 15:5:3 für 2, 3, 4, 7, 11, 13.

Äthylacetat: Benzol 3:1 für 5, 6.

Äthylacetat: Benzol: Methanol 75:25:2 für 8, 11.

Äthylacetat: Benzol: Methanol: HCl (20%) in Äther 75:25:15:1 für 9.

4-Amino-4-aza-cholest-5-en-3-on (2)

6,0 g 5-Oxo-A-nor-3,5-secocholestan-3-säure (1) werden mit 10,0 g Hydrazin-monohydrochlorid 17 Stdn. bei Raumtemp., dann 4 Stdn. bei 120° gerührt; dann wird zur Trockene eingedampft. Der resultierende Brei wird mit 40 ml Methanol und 80 ml 5proz. Na₂CO₃-Lösung versetzt. Die Kristalle werden filtriert, einmal mit Wasser gewaschen und mit Äther aus der Fritte gelöst. Die Mutterlauge wird dreimal mit Äther extrahiert, alle äther. Phasen vereinigt und dreimal mit je 25 ml H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der gelbe Rückstand wird mit 20 ml Methanol angerieben, filtriert, dreimal mit je 5 ml Methanol gewaschen und getrocknet. Ausb. 4,54 g (76,2%), Schmp. 161—163 °C.

IR (KBr): 3370, 3305, 1633 cm⁻¹.

UV (EtOH): 243 nm (4,10).

NMR (60 MHz, CDCl₃): 0,71 (s, 3 H, C-18), 0,87 (d, 6 H, C-26, -27, *J* = 6 Hz), 0,93 (d, 3 H, C-21, *J* = 6 Hz), 1,07 (s, 3 H, C-19), etwa 2,58 (m, 2 H, C-2), 4,59 (s, breit, 2 H, tauschbar mit D₂O), 5,58 (m, 1 H, C-6).

$[\alpha]_D^{24} = -80,2^\circ$ (CHCl₃).

Daten nach ⁷: Schmp. 158—159 °C.

IR 2,92; 3,02; 6,13 μ (entsprechend: 3424, 3310, 1631 cm⁻¹).

UV (EtOH): 244 (4,12).

$[\alpha]_D^{25} = -57,4^\circ$ (*c* = 0,5, CHCl₃). 2 wurde nach der von Doorenbos und Wu⁷ angegebenen Vorschrift (Hydrazin/Eisessig) hergestellt und zeigte $[\alpha]_D = -79,6^\circ$ (CHCl₃), so daß anzunehmen ist, daß in der genannten Literaturstelle⁷ ein Druckfehler vorliegt.

4-Acetamido-4-aza-cholest-5-en-3-on (3)

4,0 g 4-Amino-4-aza-cholest-5-en-3-on (2) werden in einem Gemisch aus 90 ml Benzol und 10 ml Ac₂O gelöst, und 72 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wird im Vak. eingedampft, der Rückstand mit etwa 50 ml Äther versetzt, filtriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 4,05 g (91,5% d. Th.). Umkristallisation aus Äthylacetat ergibt Schmp. 211—213 °C. $[\alpha]_D^{24} = -108,6^\circ$ (CHCl₃).

C₂₈H₄₆N₂O₂ (442,691). Ber. C 75,97, H 10,48, N 6,33, O 7,23.

Gef. C 75,8, H 10,8, N 6,4, O 7,1.

IR (KBr): 3208, 1725, 1656, 1516 cm⁻¹.

UV (EtOH): 230 nm (4,08).

NMR (60 MHz, CDCl₃): 0,71 (s, 3 H, C-18), 0,87 (d, 6 H, C-26, -27, *J* = 6 Hz), 1,19 (s, 3 H, C-19), 2,09 (s, 3 H, CH₃CO—), etwa 2,63 (m, 2 H, C-2), 5,24 (m, 1 H, C-6), 8,16 (m, 1 H, N—H).

4-Acetamido-4-aza-cholest-5-en-3-on (3)

808 mg 5-Oxo-*A*-nor-3,5-secocholestan-3-säure (**1**) und 800 mg Acetylhydrazid werden in 16 ml Eisessig 23 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Danach wird eingedampft, der Rückstand mit Wasser und wenig Äthylacetat versetzt. Die Kristalle werden filtriert, dreimal mit Wasser und zweimal mit wenig Äthylacetat gewaschen, und aus Äthylacetat umkristallisiert. Ausb. 427 mg (48,3%), Schmp. 212—214 °C. Identisch nach DC, IR, Mixschmp. mit dem oben erhaltenen **3**.

*4-Amino-4-aza-cholest-5-en-3-on (2) und
4-Acetamido-4-aza-cholest-5-en-3-on (3)*

404 mg 5-Oxo-*A*-nor-3,5-secocholestan-3-säure (**1**) werden in 20 ml absol. Xylol gelöst, mit 740 mg Acetylhydrazid (10facher Überschuß) 17 Stdn. bei Raumtemp. belassen, dann 12 Stdn. zum Rückfluß erhitzt, und zur Trockene eingedampft, mit H₂O versetzt und mit Äther extrahiert. Der Äther wird getrocknet und eingedampft. 397 mg Rückstand werden mit Methanol angerieben und filtriert; Ausb. 92 mg **3** (DC), Schmp. 154 bis 164°. Die methanol. Mutterlauge ergibt 127 mg eines Gemisches, Schmp. 125—150 °C, das laut DC aus **3** und 4-Amino-4-aza-cholest-5-en-3-on **2** besteht. In der Mutterlauge ist **2** und **3** neben mehreren nicht identifizierten Substanzen durch DC nachzuweisen.

Ähnliche Verhältnisse ergeben sich, wenn diese Reaktion in Tetramethylharnstoff oder *N*-Methylpyrrolidon ausgeführt wird.

4-Acetamido-4-aza-cholest-5-en-3-on (3)

200 mg 4-(*N,N*-Diacetylamino)-4-aza-cholest-5-en-3-on **4** werden in 10 ml Äthanol unter gelindem Erwärmen gelöst und mit 0,2 ml 4*N*-NaOH 17 Stdn. bei Raumtemp. belassen. Dann wird auf 20 ml 1proz. Essigsäure gegossen, wobei ein Kristallinat anfällt, welches abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Methanol/Wasser umkristallisiert wird. Ausb. 123 mg (67,6%), identisch (DC, Schmp., Mischschmp., Drehwert) mit **3**.

4-(N,N-Diacetylamino)-4-aza-cholest-5-en-3-on (4)

4,0 g 4-Amino-4-aza-cholest-5-en-3-on (**2**) werden in einem Gemisch aus 100 ml absol. Pyridin und 40 ml Ac₂O 2 Stdn. zum Rückfluß erhitzt; dann wird eingedampft, der Rückstand mit Methanol verrieben, einige Stunden bei —20 °C gehalten, abfiltriert, gewaschen und getrocknet. 4,17 g (86,1%) Kristalle, die durch Umkristallisation aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle farblos erhalten werden; Schmp. 125—127 °C. $[\alpha]_D^{24} = -97,9^\circ$ (CHCl₃).

C₃₀H₄₈N₂O₃ (484,729). Ber. C 74,19, H 10,00, N 5,78, O 9,92.
Gef. C 73,9, H 10,4, N 5,6, O 10,1.

IR (KBr): 1725, 1694, 1668 cm⁻¹.

UV (EtOH): 225 nm (4,06).

NMR (60 MHz, CDCl₃): 0,71 (s, 3 H, C-18), 0,88 (d, 6 H, C-26, -27, *J* = 6 Hz), 1,23 (s, 3 H, C-19), 2,31 (s, 3 H, CH₃CO), 2,37 (s, 3 H, CH₃CO), etwa 2,70 (m, 2 H, C-2), 4,86 (m, 1 H, C-6).

MS: 484 (*M*⁺, 100%), 442 (12%), 441 (35%), 440 (24%), 426 (23%), 425 (74%), 401 (12%), 400 (10%), 385 (16%), 43 (30%).

4-Phenylamino-4-aza-cholest-5-en-3-on (5)

5,0 g 5-Oxo-*A*-nor-3,5-secocholestan-3-säure (**1**) werden in 100 ml absol. Xylol mit 3 ml Phenylhydrazin unter Rückfluß gekocht, wobei im Dampfraum 20 g Molekularsieb (4 Å Merck) eingebracht sind. Danach wird im Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit Methanol angerieben, filtriert und mit Methanol gewaschen. Rohausb. 3,51 g (59,6%). Zur Reinigung wird einmal aus *n*-Heptan und einmal aus *n*-Propanol umkristallisiert; Schmp. 169—171,5°. $[\alpha]_D^{23} = -88,0^\circ$ (CHCl₃).

C₃₂H₄₈N₂O (476,752). Ber. C 80,01, H 10,14, N 5,83, O 3,99.
Gef. C 80,2, H 10,2, N 5,7, O 3,9.

IR (KBr): 3260, 1653, 1675, 1600, 1490 cm⁻¹.

UV (EtOH) 233 nm (4,28).

NMR: (60 MHz, CDCl₃) 0,72 (s, 3 H, C-18), 0,88 (d, 6 H, C-26, -27, *J* = 6 Hz), 1,23 (s, 3 H, C-19), etwa 2,66 (m, 2 H, C-2), 5,55 (m, 1 H, C-6), 6,60—7,40 (Phenyl, 5 H).

MS: 476 (*M*⁺, 100%), 385 (26%), 213 (12%), 93 (23%).

4-Azacholest-5-eno[4,5,6-ab]indol-3-on (6) aus 1

6,0 g 5-Oxo-*A*-nor-3,5-secocholestan-3-säure (**1**) werden mit 12,0 g Phenylhydrazinhydrochlorid in 100 ml DMF 30 Min. unter N₂ zum Rückfluß erhitzt; nach Eindampfen (im Vak.) wird mit 100 ml Methanol versetzt, wobei Kristallisation eintritt; **6** wird mit Methanol gewaschen und getrocknet, Ausb. 4,44 g (63,6%). Zur Analyse wird aus viel Äthanol umkristallisiert; Schmp. 129—131 °C. $[\alpha]_D^{22} = -55,7^\circ$ (CHCl₃).

C₃₂H₄₅NO (459,722). Ber. C 83,61, H 9,86, N 3,04, O 3,49.
Gef. C 83,5, H 10,1, N 3,0, O 3,7.

IR (KBr): 3040, 1688, 1634 cm⁻¹.

UV (EtOH): 243 nm (4,30), 267 nm (4,01), 297 nm (3,65).

NMR (60 MHz, CDCl₃): 0,78 (s, 3 H, C-18), 0,88 (d, 6 H, C-26, -27), 1,26 (s, 3 H, C-19), 2,82 (m, 2 H, C-2), etwa 7,35 (m, 3 H, Aromat), 8,42 (m, 1 H, Aromat.).

MS: 459 (*M*⁺, 100%), 442 (19%), 211 (10%).

4-Azacholest-5-eno[4,5,6-ab]indol-3-on (6)

238 mg 4-Phenylamino-4-aza-cholest-5-en-3-on (**5**) werden in 10 ml Eisessig und 2 Tropfen konz. H₂SO₄ 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Dann wird eingedampft, der Rückstand in CHCl₃ aufgenommen, einmal mit Wasser und zweimal mit 15proz. NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft, der Rückstand mit Methanol angerieben, filtriert, mit Methanol gewaschen; Ausb. 176 mg **6** (76,5%). Schmp. (aus *n*-Butanol) 128—131,5°. Identität (DC, Misch-Schmp., IR) mit **6**.

*4-Phenylamino-4-aza-cholest-5-en-3-on (5) und**4-Azacholest-5-eno[4,5,6-ab]indol-3-on (6)*

1,0 g 5-Oxo-*A*-nor-3,5-secocholestan-3-säure (**1**) und 1,0 g Phenylhydrazin werden in 4 ml Eisessig 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann wird im Vak. eingedampft, der Rückstand mit 15 ml Methanol heiß digeriert, abgekühlt und filtriert: 281 mg **6** (24,4%), Schmp. 128—131 °C.

Die methanol. Mutterlauge wird eingedampft mit 10proz. Na_2CO_3 -Lösung auf pH 8,5 eingestellt und 15 ml Wasser zugefügt, wobei ein zähes Öl ausfällt, das nach Zugabe von wenig n-Hexan kristallisiert; 193 mg rohes **5** (16,4%), das nach Umkristallisation aus n-Hexan bei 169 bis 171,5 °C schmilzt.

In den Mutterlaugen ist neben einigen nicht identifizierten Substanzen noch **5** und **6** (*DC*) nachweisbar.

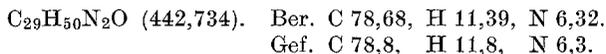
4-(*N*-Isopropylamino)-4-aza-cholest-5-en-3-on (**7**)

2,02 g 5-Oxo-*A*-nor-3,5-secocholestan-3-säure (**1**) werden mit 6 ml Isopropylhydrazin und 36 g 2,2-Dimethylpropionsäure 6 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Dann wird im Vak. eingedampft; der Rückstand wird in Äther gelöst, einmal mit Wasser, viermal mit je 40 ml 1proz. Weinsäure, einmal mit Wasser, viermal mit je 20 ml 5proz. Na_2CO_3 -Lösung, dann mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit 15 ml Methanol verrieben, wobei Kristallisation eintritt. Es wird über Nacht bei -20° gehalten, filtriert und mit wenig Methanol gewaschen. Ausb. 1,31 g, Schmp. 131—142 °C; laut *DC* (Kieselgel HF; 0,3 mm; Essigester: Benzol: Methanol = 3:1:0,2) aus drei Substanzen $R_f = 0,67$; 0,45; 0,26 bestehend.

1 g obigen Gemisches wurden über eine Säule getrennt (45 × 2,5 cm, Kieselgel Merck; Laufmittel Äthylacetat: Benzol: Methanol = 15:5:3). Ausb. an **7** ($R_f = 0,67$) 600 mg, Schmp. (aus *EtOH*) 144—147 °C. $[\alpha]_D^{21} = -67,3^\circ$ (CHCl_3).

Substanz mit $R_f = 0,45$: 57 mg, noch stark mit **7** verunreinigt, die Struktur wurde nicht aufgeklärt.

Ausb. an **11** ($R_f = 0,26$) 117 mg (siehe unten).



IR (KBr): 3300 (scharf), 1642, 1510 cm^{-1} .

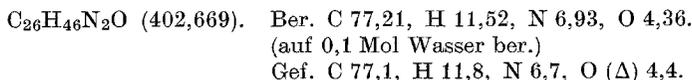
UV (*EtOH*): 244 nm (3,99).

NMR (100 MHz, CDCl_3): 0,70 (s, 3 H, C-18), 0,87 (d, 6 H, C-26, -27, $J = 6$ Hz), 1,02 (d, 6 H, $J = 6,5$ Hz, N-Isopropyl), 1,11 (s, 3 H, C-19), etwa 2,60 (m, 2 H, C-2), 3,16 (septett, 1 H, N—CH, $J = 6,5$ Hz), etwa 5,0 (m, 1 H, N—H), 5,76 (m, 1 H, C-6).

MS: 442 (M^+ , 9%), 385 (100%), 370 (11%), 137 (16%), 43 (45%), $m^* = 335$ (442 → 385), 356 (385 → 370).

4-Amino-4-aza-5 α -cholestan-3-on (**11**, niederster R_f -Wert)

Schmp. 201—207°.



IR (KBr): 3310, 1642 cm^{-1} .

UV (*EtOH*): kein Maximum über 220 nm.

NMR (100 MHz, CDCl_3): 0,70 (s, 3 H, C-18), 0,89 (d, 6 H, C-26, -27, $J = 6$ Hz), etwa 2,42 (m, 2 H, C-2), 3,14 (1 H, C-5, $J = 12$ Hz und 4 Hz), 3,69 (m, breit, 1—2 Hz).

MS: 402 (M^+ , 47%), 287 (7%), 113 (100%).

4-(Piperidin-1'-yl)-4-aza-cholest-5-en-3-on (8)

2,02 g 5-Oxo-A-nor-3,5-secocholestan-3-säure (1) werden mit 6 ml 1-Amino-piperidin in 32 ml 2,2-Dimethylpropionsäure $7\frac{1}{2}$ Stdn. zum Rückfluß erhitzt; dann wird im Vak. eingedampft und der Rückstand in etwa 50 ml Äther aufgenommen. Die äther. Lösung wird zweimal mit Wasser, zweimal mit je 50 ml 1proz. Weinsäurelösung, einmal mit Wasser, viermal mit je 20 ml 5proz. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen, mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Methanol angerieben, filtriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet; Ausb. 723 mg.

Nach dünnschichtchromatographischen Befunden 2 Substanzen, von 555 mg über eine Säule (Kieselgel Merck; $2,5 \times 40$ cm; Laufmittel: 75 Äthylacetat, 25 Benzol, 2 Methanol) getrennt werden.

Die Substanz mit dem höheren R_f -Wert erwies sich als 8. Ausb. 188 mg, Schmp. 118—122,5°. $[\alpha]_D^{21} = -74,8^\circ$ (CHCl_3).

$\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}$ (468,772). Ber. C 79,44, H 11,18, N 5,97.
Gef. C 79,7, H 11,6, N 6,0.

IR (KBr): 1673, 1650 cm^{-1} .

UV (EtOH): 236 nm (4,05).

NMR (100 MHz, CDCl_3): 0,70 (s, 3 H, C-18), 0,87 (d, 6 H, C-26, -27, $J = 6$ Hz), 0,92 (d, teilw. verdeckt, C-21); 2,48 (m, 2 H, C-2), etwa 3,20 (m, breit, 4 H, $\text{CH}_2\text{—N—CH}_2$), 5,63 (m, 1 H, C-6).

Die Substanz mit dem niedrigen R_f -Wert ist 13, Ausb. 210 mg, Schmp. 246—248 °C (aus Aceton). $[\alpha]_D^{21} = -91,9^\circ$ (CHCl_3).

$\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}$ (385,639). Ber. C 80,98, H 11,24, N 3,63.
Gef. C 81,2, H 11,5, N 3,7.

IR (KBr): 3200, 3090, 1680 cm^{-1} .

UV: 235 nm (4,11).

NMR (100 MHz, CDCl_3): 0,70 (s, 3 H, C-18), 0,86 (d, 6 H, C-26, -27, $J = 6,5$ Hz), 0,92 (d, teilw. verdeckt, C-21); 1,09 (s, 3 H, C-19); etwa 2,42 (m, 2 H, C-2), 4,89 (m, 1 H, C-6), 8,50 (m, 1 H, N—H, tauscht mit D_2O).

MS: 385 (100%), 370 (12%), 230 (7%), 176 (9%), 137 (24%). Literaturdaten¹¹ für 13: Schmp. 249—253 °C. $[\alpha]_D = -92^\circ$ (CDCl_3).

IR (KBr): 3420, 3210, 3085, 1680, 1667 cm^{-1} .

UV (EtOH): 235 nm (4,1).

5-Oxo-5-semicarbazon-A-nor-3,5-secocholestan-3-säure (9)

2,03 g 5-Oxo-A-nor-3,5-secocholestan-3-säure (1) werden in 80 ml heißem Äthanol gelöst, eine Lösung von 2,03 g Semicarbazid · HCl in 10 ml Wasser und eine Lösung von 3,0 g Natriumacetat in 15 ml H_2O zugegeben und die zunächst klare Lösung 40 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei nach etwa 5 Min. Kristallisation einsetzt. Nach $1\frac{1}{2}$ stdg. Stehen bei Raumtemp. wird abgesaugt, einmal mit 60proz. Äthanol und dreimal mit H_2O gewaschen. Ausb. 1,63 g (72%), Schmp. (aus Isopropylalkohol) 202—206°. $[\alpha]_D^{26} = +36,0^\circ$ (EtOH/ $\text{CHCl}_3 = 1 : 1$).

$\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_3$ (461,693). Ber. C 70,24, H 10,26, N 9,10, O 10,40.
Gef. C 70,2, H 10,5, N 9,0, O 10,4.

IR (KBr): 3240, 1690 (breit), 1650, 1564 cm^{-1} .

UV (EtOH): 229 nm (4,12).

NMR (100 MHz, $Py-d_5$): 0,70 (s, 3 H, C-18), 0,90 (d, 6 H, C-26, -27, $J = 6,5$ Hz), 1,05 (s, 3 H, C-19), 3,30 (m, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 10,31 (breites s, 1 H).

MS: 400 (100%), 44 (15%).

Literatur

- ¹ F. J. Timey, Diss. Abstr. **1966**, 27, B, 1107 Order-Nr. 66-9305.
- ² N. J. Doorenbos und W. E. Solomons, Chem. and Ind. **1970**, 1322.
- ³ N. J. Doorenbos und P. C. Bossle, Chem. and Ind. **1970**, 1660.
- ⁴ N. J. Doorenbos und J. M. Brown, J. Pharm. Sci. **60**, 1234 (1971).
- ⁵ N. J. Doorenbos und W. E. Solomons, J. Pharm. Sci. **62**, 638 (1973).
- ⁶ W. E. Solomons und N. J. Doorenbos, J. Pharm. Sci. **63**, 20 (1974).
- ⁷ N. J. Doorenbos und M. T. Wu, J. Heterocycl. Chem. **2**, 212 (1965).
- ⁸ R. B. Turner, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 579 (1950).
- ⁹ Siehe L. J. Bellamy, The Infra-red Spectra of Complex Molecules, 2. Aufl., S. 221. 1966.
- ¹⁰ J. Keble und K. Hoffmann, Helv. Chim. Acta **39**, 116 (1956).
- ¹¹ C. W. Shoppee, R. W. Killik und G. Krüger, J. Chem. Soc. **1962**, 2275.
- ¹² R. F. Zürcher, Chimia **18**, 349 (1964); Helv. Chim. Acta **46**, 2054 (1963); **44**, 1380 (1961).

Korrespondenz und Sonderdrucke:
Dr. R. Franzmair
Pharmazeutisch-chemische Forschung
Chemie Linz AG
St. Peter-Strasse 25
A-4020 Linz
Österreich