

19-Nor-5 $\beta$ -methyl-steroid, IV<sup>1)</sup>

## Die HNO<sub>2</sub>-Desaminierung von 5 $\alpha$ -Amino-steroiden

von Günther Snatzke und Annette Veithen

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Bonn

Eingegangen am 30. September 1966

Ausgehend von Cholesterin- $\beta$ -epoxid-acetat (**1**) werden verschiedene 5 $\alpha$ -Amino-steroiden dargestellt und mit HNO<sub>2</sub> in wäßriger Essigsäure desaminiert. Es entstehen im wesentlichen Olefin-Gemische, deren Zusammensetzungen denen entsprechen, die man bei der Westphalen-Umlagerung der analogen 5 $\alpha$ -Hydroxy-steroiden erhält. Das 5 $\alpha$ -Amino-6-keton **8** liefert mit HNO<sub>2</sub> ebenfalls hauptsächlich 19-Nor-5 $\beta$ -methyl-steroiden; zu je etwa 10% d. Th. findet man aber auch die beiden 5-Hydroxy-Verbindungen. Der Einfluß von 5 $\alpha$ -Azido-, 5 $\alpha$ -Amino- und 5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -Imino-Gruppen auf die Lage des NMR-Signals der Methylene C-18 und C-19 sowie die Änderung des Circular dichroismus von 6-Keto-steroiden durch verschiedene 5 $\alpha$ -Substituenten werden untersucht.

In unsere Untersuchungen<sup>2,3)</sup> über die Westphalen-Umlagerung<sup>4)</sup> hatten wir auch 3 $\beta$ -Methoxy- und 3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-5-ol-6-on einbezogen. Diese Verbindungen lieferten aber unter den Reaktionsbedingungen (KHSO<sub>4</sub>/Ac<sub>2</sub>O bei 75°) in 90-proz. Ausbeute das entsprechende 5-Acetat und nur zu 10% die gewünschten umgelagerten Dehydratisierungsprodukte.

Wir<sup>2)</sup> erklärten dies damit, daß die mit der Protonen-katalysierten Umlagerung konkurrierende Acetylierung hier den Vorzug hat, da die Ausbildung eines (klassischen oder nicht-klassischen) Kations in  $\alpha$ -Stellung zum Carbonyl sehr erschwert ist. Für das System Cholestantriol-diacetat/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/Ac<sub>2</sub>O/Eisessig haben Blunt und Mitarbeiter<sup>5)</sup> wahrscheinlich gemacht, daß zunächst ein 5-Acetyl-schwefelsäureester gebildet wird. Auch daraus muß aber (durch Ablösung von AcSO<sub>4</sub><sup>⊖</sup>) wieder das gleiche Kation entstehen.

Um das für die Umlagerung wesentliche Kation in  $\alpha$ -Stellung zum Carbonyl auch beim erwähnten 6-Keton in hoher Ausbeute zu erhalten, haben wir die HNO<sub>2</sub>-Desaminierung des entsprechenden 5 $\alpha$ -Amino-steroids untersucht, da bei sterisch stark gehinderten Aminen die Solvataion erschwert ist und somit vornehmlich Olefine entstehen sollten. Über die Darstellung verschiedener 5 $\alpha$ -Amino-steroiden und deren Desaminierung in wäßrigem Medium wird im folgenden berichtet.

<sup>1)</sup> III. Mitteilung: G. Snatzke, Liebigs Ann. Chem. 686, 167 (1965).

<sup>2)</sup> G. Snatzke und H.-W. Fehlhaber, Liebigs Ann. Chem. 676, 188 (1964).

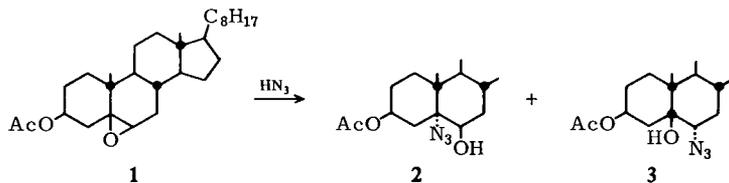
<sup>3)</sup> G. Snatzke und H.-W. Fehlhaber, Liebigs Ann. Chem. 676, 203 (1964).

<sup>4)</sup> Ältere Literatur bei L. F. Fieser und M. Fieser, Steroide, Verlag Chemie, Weinheim 1961, S. 358.

<sup>5)</sup> J. W. Blunt, A. Fischer, M. P. Hartshorn, F. W. Jones, D. N. Kirk und S. W. Yoong, Tetrahedron [London] 21, 1567 (1965).

## Darstellung von 5 $\alpha$ -Amino-steroiden

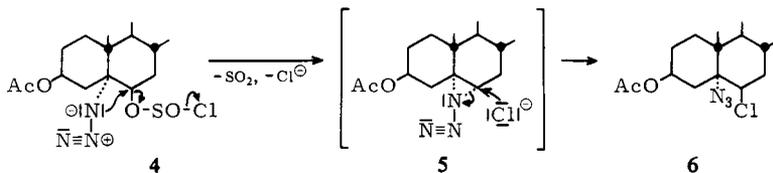
Sie wurden nach Ponsold<sup>6-8)</sup> aus 3 $\beta$ -Acetoxy-5.6 $\beta$ -epoxy-5 $\beta$ -cholestan (**1**) über das Azid **2** dargestellt:



Als Nebenprodukt erhielten wir bei der Öffnung des Epoxid-Rings mit  $\text{NaN}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  in 15–25-proz. Ausbeute ein Isomeres, das weder mit  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pyridin}$  acetylierbar noch mit  $\text{CrO}_3$  oxydierbar war. Es enthält daher eine tertiäre OH-Gruppe. Da es mit 5 $\alpha$ -Hydroxy-6 $\beta$ -azid<sup>6)</sup> nicht identisch war, nehmen wir die Struktur **3** an.

Diese Nebenreaktion hat ihre Analogie in der  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion<sup>9)</sup> von **1** zu einem Gemisch von 3 $\beta$ ,6 $\beta$ -Dihydroxy-5 $\alpha$ - und 3 $\beta$ ,5-Dihydroxy-5 $\beta$ -cholestan. Auch hier entstehen etwa 25% des diäquatorialen Epimeren.

Um die 6 $\beta$ -Hydroxy-Gruppe in **2** zu entfernen, wurde sie mit  $\text{SOCl}_2$  in die Cl-Gruppe übergeführt. Ähnlich wie der Ersatz von OH durch Cl im 5-Chlor-3 $\beta$ -benzyloxy-5 $\alpha$ -cholestan-6 $\beta$ -ol infolge intermediärer Ausbildung eines Chloronium-Kations zu keiner Inversion am C-6 führt<sup>10)</sup>, dürfte auch das zunächst auftretende Chlorosulfit **4** über ein Aziridin-Derivat **5** unter Erhaltung der Konfiguration zu **6** reagieren. Die *trans*-Stellung von Cl- und Azido-Gruppe folgt aus der leichten Bildung eines 5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -Imino-Derivats unter reduzierenden Bedingungen (s. S. 161) sowie aus der Lage des NMR-Signals des Methyls C-19.



Die Überführung der Azidogruppe von **2** bzw. seinem 6-Acetat **14** in  $\text{NH}_2$  wurde mit folgenden Reduktionsmitteln untersucht: Hydrazinhydrat + einer Spur Raney-Nickel lieferte, wie beschrieben<sup>7)</sup>, nur das gewünschte 5 $\alpha$ -Amin **7**, das mit  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pyridin}$  das *O.O.N*-Triacetat **10** gab. Es ging durch Jones-Oxydation<sup>11)</sup> in das entsprechende 6-Keton **8** über, das sich leicht zum *O.N*-Diacetat **11** acetylieren ließ:

6) K. Ponsold, Chem. Ber. **95**, 1727 (1962).

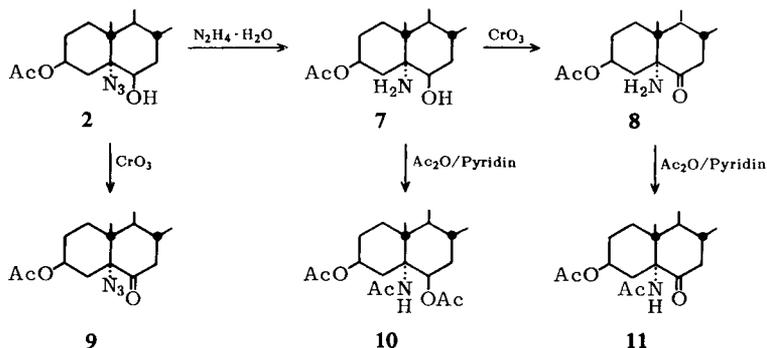
7) K. Ponsold, Chem. Ber. **96**, 1411 (1963).

8) K. Ponsold, Chem. Ber. **97**, 3524 (1964).

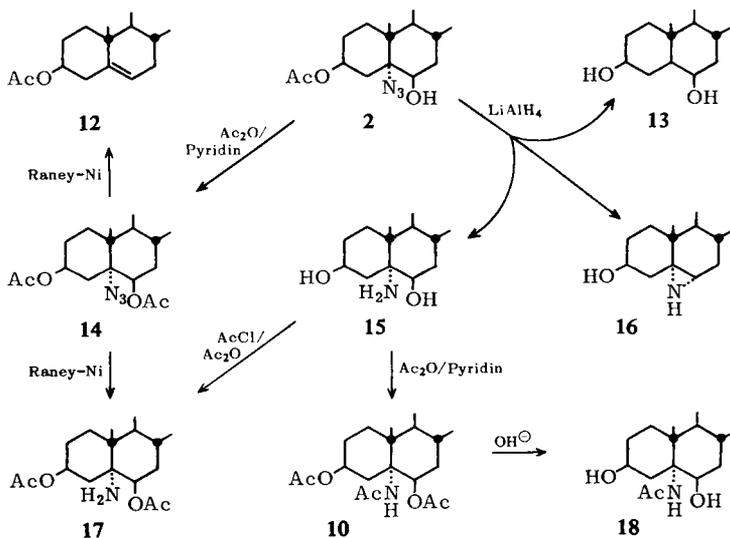
9) Pl. A. Plattner, H. Heusser und M. Feurer, Helv. chim. Acta **32**, 587 (1949).

10) D. H. R. Barton, E. Müller und H. T. Young, J. chem. Soc. [London] **1951**, 2598.

11) K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. [London] **1946**, 39.



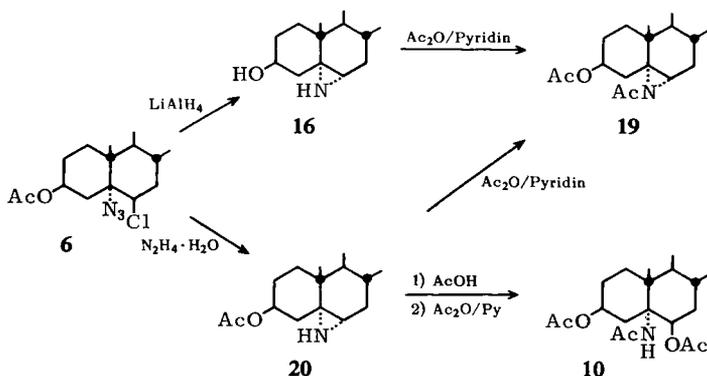
Die Umsetzung von **2** mit Lithiumalanat führte nicht nur zum Diolamin<sup>7)</sup> **15** sondern ergab noch in etwa 9-proz. Ausbeute das 5 $\alpha$ .6 $\alpha$ -Imin<sup>8)</sup> **16**. Als weitere Nebenreaktionen traten reduktive Entfernung der Azidogruppe zu **13** und bloße Abspaltung der Acetoxygruppe (zu **16**) ein:



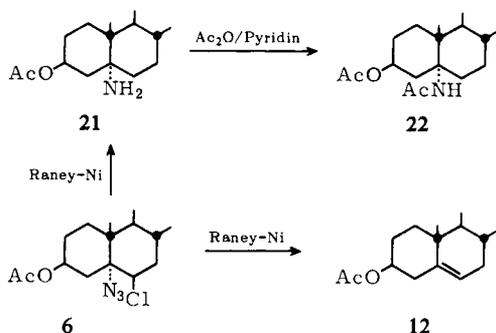
Die Reduktion mit Raney-Nickel am Azidodiacetat **14** ergab als Hauptprodukt das 3 $\beta$ .6 $\beta$ -Diacetoxy-5-amino-5 $\alpha$ -cholestan (**17**); daneben wurden überraschend etwa 6% d. Th. Cholesterinacetat (**12**) erhalten. Das *O,O*-Diacetat **17** ließ sich auch aus dem Aminiol **15** durch Behandlung mit Acetylchlorid in Ac<sub>2</sub>O gewinnen. Unter diesen Bedingungen werden – wohl wegen Bildung des Amin-hydrochlorids – nur etwa 25% bis zum Triacetat **10** durchacetyliert.

Bei der LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion des 5-Azido-6-chlor-Derivats **6** konnte nur das 5 $\alpha$ .6 $\alpha$ -Imin<sup>9)</sup> **16** (65% d. Th.) rein gefaßt werden. Hydrazinhydrat ergab nur Imin-*O*-acetat

**20**, das auf gleiche Weise aus 3 $\beta$ -Acetoxy-6 $\beta$ -mesyloxy-5-azido-5 $\alpha$ -cholestan zugänglich ist<sup>8)</sup>. Mit Eisessig ließ sich der Aziridin-Ring glatt *trans*-diaxial öffnen<sup>12)</sup>; anschließende Acetylierung führte zum reinem *O,O,N*-Triacetat **10**.



Behandlung von **6** mit Raney-Nickel lieferte unter gleichzeitiger reduktiver Entfernung des Cl-Atoms hauptsächlich 3 $\beta$ -Acetoxy-5-amino-5 $\alpha$ -cholestan (**21**). Daneben entstanden – analog zur Reduktion von **14** – wieder 20–25% Cholesterinacetat (**12**). Das *O,N*-Diacetat **22** von **21** konnte nur amorph erhalten werden.



## Spektren der 5-Azido- und 5-Amino-5 $\alpha$ -cholestane

### IR-Spektren

Weder die primären Amine noch die 5 $\alpha$ .6 $\alpha$ -Imino-Verbindungen zeigten in CHCl<sub>3</sub> die NH-stretching-Schwingung; 3 $\beta$ -Acetoxy-11-oxo-20 $\beta$ -amino-29-nor- $\Delta^{12}$ -oleanen\*) verhielt sich ebenso. Ähnliches ist von der sekundären Aminogruppe verschiedener Solanum-Alkaloide bekannt<sup>13)</sup>. Nur das Amindiol **15** gab bei sehr großer Schicht-

\*) Herrn Dr. S. Huneck, Tharandt, danken wir sehr für die Überlassung dieser Substanz.

<sup>12)</sup> Vgl. A. Hassner und C. Heathcock, Tetrahedron Letters [London] **1963**, 393.

<sup>13)</sup> L. H. Briggs, L. D. Colebrook, H. K. Miller und Y. Sato, J. chem. Soc. [London] **1960**, 3417.

dicke (verdünnte Lösung in CCl<sub>4</sub>) eine scharfe Bande bei 3395 cm<sup>-1</sup>. Durch *N*-Acetylierung wird die NH-Schwingung jedoch stark aktiviert, so daß sie jetzt in den IR-Spektren leicht erkannt werden kann. Die Abwesenheit einer entsprechenden Bande im Spektrum des Acetamins **19** ist daher eine weitere Stütze für die Aziridin-Struktur dieser Verbindung. Die integrale Absorption der  $\nu(\text{C}=\text{O})$ -Schwingung dieser 5 $\alpha$ -Acetaminosteroiden (bestimmt nach Methode I von Ramsay<sup>14</sup>) wurde zu 2.8–3.8 · 10<sup>4</sup> gefunden.

### NMR-Spektren

Durch Vergleich mit den entsprechenden N-freien Verbindungen wurden die Einflüsse der 5 $\alpha$ -Azido-, 5 $\alpha$ -Amino- und 5 $\alpha$ .6 $\alpha$ -Imino-Gruppen auf die Lage des NMR-Signals der Methylene C-18 und C-19 bestimmt (Werte in Tab. 1).

Tabelle 1. Lage der NMR-Signale von 18-CH<sub>3</sub> und 19-CH<sub>3</sub>  
Angaben in Hz, gemessen von Tetramethylsilan aus bei 60 MHz.  
Nicht selbst bestimmte Werte wurden Lit.<sup>15</sup> entnommen.

Substanz	19-CH <sub>3</sub>	$\Delta$	18-CH <sub>3</sub>	$\Delta$
5-Amino-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan ( <b>21</b> )	62.0	+12.5	39.5	+0.5
3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan	49.5		39.0	
5-Amino-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-6 $\beta$ -ol ( <b>7</b> )	74.0	+11.0	42.0	+0.5
3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-6 $\beta$ -ol	63.0		41.5	
5-Amino-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-6-on ( <b>8</b> )	56.5	+10.0	40.5	+0.5
3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-6-on	46.5		40.0	
<i>Inkrement der 5<math>\alpha</math>-Amino-Gruppe</i>		+10.0 bis +12.5		+0.5
3 $\beta$ -Acetoxy-5.6 $\alpha$ -imino-5 $\alpha$ -cholestan ( <b>20</b> )	64.5	+15.0	36.5	-2.5
3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan	49.5		39.0	
5.6 $\alpha$ -Imino-5 $\alpha$ -cholestan-3 $\beta$ -ol ( <b>16</b> )	64.5	+16.0	36.5	-2.5
5 $\alpha$ -Cholestan-3 $\beta$ -ol	48.5		39.0	
<i>Inkrement der 5<math>\alpha</math>.6<math>\alpha</math>-Imino-Gruppe</i>		+15.0 bis +16.0		-2.5
5-Azido-6 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-3-on ( <b>24</b> )	80.0	+8.0	44.5	+1.0
6 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-3-on	72.0		43.5	
6 $\beta$ -Chlor-5-azido-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan ( <b>6</b> )	77.5	+9.0	43.0	+0.5
6 $\beta$ -Chlor-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan	68.5		42.5	
5-Azido-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-6 $\beta$ -ol ( <b>2</b> )	72.0	+9.0	41.0	-0.5
3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-6 $\beta$ -ol	63.0		41.5	
<i>Inkrement der 5<math>\alpha</math>-Azido-Gruppe</i>		+8.0 bis +9.0		-0.5 bis +1.0

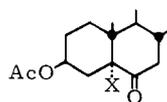
<sup>14</sup>) D. A. Ramsay, J. Amer. chem. Soc. **74**, 72 (1952).

<sup>15</sup>) N. S. Bhacca und D. H. Williams, Application of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry, Holden-Day, San Francisco 1964, S. 19 und dort zitierte Originalliteratur.

## CD-Spektren

Die Azidogruppe in dissymmetrischer Umgebung ist ein Chromophor, der zum Auftreten eines Circular dichroismus Anlaß gibt. Die Effekte sind aber im allgemeinen eine Größenordnung kleiner als z. B. bei Ketonen<sup>16)</sup>. So fanden wir für **2** den Wert  $\Delta\epsilon_{\max} = -0.23$  ( $\lambda_{\max} = 289 \text{ m}\mu$ ). Im 5-Azido-6-keton **9** sind nun zwei Chromophore unmittelbar benachbart. Im allgemeinen ergibt dies eine oft beträchtliche Vicinalwirkung. Wir haben daher den CD von **9** und verschiedenen anderen  $5\alpha$ -substituierten 6-Ketonen untersucht.

Tabelle 2. CD-Hauptbande von  $5\alpha$ -substituierten  $3\beta$ -Acetoxy-6-keto-steroiden, geordnet nach steigender Elliptizität  
Aufnahmen in Dioxan ( $c \approx 1 \text{ g/l}$ ).



X	$\lambda_{\max}$ [m $\mu$ ]	$\Delta \lambda_{\max}$ bei X $\neq$ H	$\Delta\epsilon_{\max}$	$\Delta\Delta\epsilon_{\max}$ bei X $\neq$ H
H	300	—	-1.26	—
OAc	293	-7	-1.30	-0.04
NHAc	289	-11	-1.76	-0.50
N <sub>3</sub>	310	+10	-1.85	-0.59
OH	309	+9	-2.22	-0.96
NH <sub>2</sub>	310	+10	-7.07	-5.81
Br	313	+13	-8.79	-7.53

Tabelle 2 zeigt, daß die Acetaminogruppe eine stärkere hypsochrome Verschiebung gibt als die Acetoxygruppe; außerdem bewirkt sie eine größere Dissymmetrie. Entsprechend wirkt NH<sub>2</sub> stärker bathochrom verschiebend als OH.  $\alpha$ -Aminoketone stellen dabei eine neue Art inhärent dissymmetrischer Systeme<sup>17)</sup> — ähnlich den  $\alpha$ -Halogenketonen<sup>18)</sup> — dar, wie der Vergleich mit dem Bromketon (X = Br) lehrt. Analoges ist bereits bei D-Homo-aminoketo-steroiden beobachtet worden<sup>19)</sup>. Die Azidogruppe gibt ebenfalls eine starke bathochrome Verschiebung des CD-Maximums; dennoch entspricht sie aber nicht einem Halogen-Atom, da die Vergrößerung von  $\Delta\epsilon_{\max}$  nur 0.6 beträgt und somit das reine Inkrement dieses Substituenten in  $\alpha$ -Stellung sein dürfte.

16) A. Moscowitz, Diskussionsbemerkung auf dem NATO-Kurs über ORD- und CD-Spektren, Bonn, September 1965.

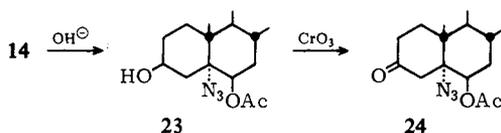
17) A. Moscowitz, Tetrahedron [London] **13**, 48 (1961).

18) C. Djerassi und W. Klyne, J. Amer. chem. Soc. **79**, 1506 (1957).

19) D. F. Morrow, M. E. Brokke, G. W. Moersch, M. E. Butler, C. F. Klein, W. A. Neuklis und E. C. Y. Huang, J. org. Chemistry **30**, 212 (1965).

Selbstverständlich kann die Konformation der Azidogruppe in **2** und **9** verschieden sein, so daß der partielle CD-Wert des N<sub>3</sub>-Chromophors in **9** nicht ebenfalls  $-0.2$  betragen muß. Dennoch zeigt Tab. 2, daß eine wesentliche Vicinalwirkung zwischen der Azido- und der Carbonyl-Gruppe trotz ihrer räumlichen Nähe in **9** nicht vorhanden ist.

Für Vergleichszwecke wurde auch noch der Beitrag einer 5 $\alpha$ -Azido-Gruppe zum Cotton-Effekt eines 3-Ketons bestimmt. Dazu wurde **14** partiell zum 6-Monoacetat **23** verseift, das nach Jones-Oxydation das entsprechende 3-Keton **24** lieferte. Sein CD ( $\Delta\epsilon_{\max} = +0.88$ ,  $\lambda_{\max} = 291.5 \text{ m}\mu$ ) unterscheidet sich praktisch nicht von demjenigen des in 5-Stellung unsubstituierten 6 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-3-ons, der  $+0.85$  (bei  $292.5 \text{ m}\mu$ ) beträgt.



### HNO<sub>2</sub>-Desaminierungen

Sie wurden je nach Löslichkeit der Amine in 30–50-proz. wäßriger Essigsäure mit oder ohne Dioxan bei 0° ausgeführt. Die Desaminierungen verliefen rasch bei **8**, **15** und **17**. 5-Amino-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan (**21**) setzte sich aber auch bei langer Reaktionsdauer nur zur Hälfte um. Um einen Vergleich mit der normalen Westphalen-Umlagerung zu erhalten, wurden zunächst **17** und **21** desaminiert.

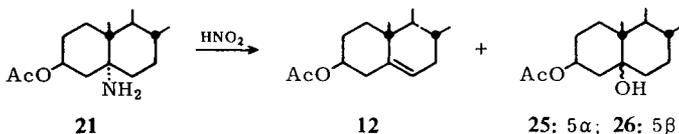
Das **21** entsprechende 3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-5-ol<sup>20)</sup> gibt mit KHSO<sub>4</sub>/Ac<sub>2</sub>O in der Hauptsache Cholesterinacetat (**12**), daneben wenig 3.5-Diacetat und  $\Delta^{3.5}$ -Dien. 3 $\beta$ .6 $\beta$ -Diacetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-5-ol<sup>2,3)</sup> liefert dagegen als Hauptprodukt Westphalens Dioldiacetat **27**; daneben konnten die Isomeren **28**, **29** und **30** (nach Verseifung als 6-Keton gefaßt), „B-Dioldiacetat“<sup>21)</sup> und Cholestantriol-triacetat gewonnen werden. Die Desaminierungen der 5 $\alpha$ -Amine führten fast zum gleichen Ergebnis, nur daß hierbei die Acetylierungsprodukte und „B“ fehlten.

Das 5-Amino-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan (**21**) ergab über 90% d. Th. (bez. auf umgesetztes Material) Cholesterinacetat (**12**). Die Abwesenheit von Umlagerungsprodukten folgt aus der negativen Tortelli-Jaffe-Reaktion des Rohprodukts. Verunreinigung mit  $\Delta^4$ -Isomeren konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, da mit methanol.

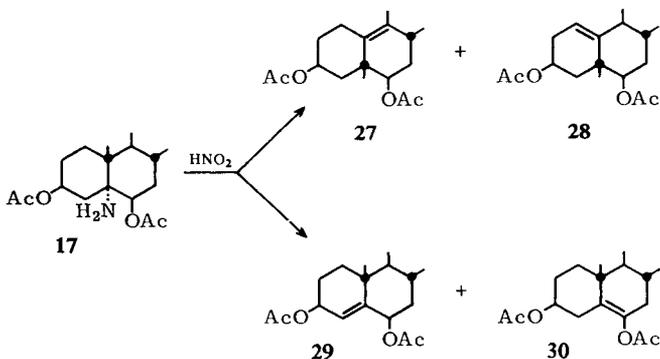
<sup>20)</sup> H. Aebli, C. A. Grob und E. Schumacher, Helv. chim. Acta **41**, 774 (1958).

<sup>21)</sup> Für dieses hatten wir früher<sup>2)</sup> eine 5(10 $\rightarrow$ 19)-Abeo-Struktur mit Doppelbindung  $\Delta^{13(17)}$  angenommen, was inzwischen durch das charakteristische Fragmentierungsmuster im Massenspektrum des mit RuO<sub>4</sub> erhaltenen Seco-Diketons bewiesen wurde: W. R. Chan, D. R. Taylor, G. Snatzke und H.-W. Fehlhaber, Chem. Commun., im Druck. — Nach J. W. Blunt, M. P. Hartshorn und D. N. Kirk, Chem. Commun. [London] **1966**, 160, soll es sich aber um das Produkt einer „backbone-Umlagerung“, ebenfalls mit  $\Delta^{13(17)}$ -Lage der Doppelbindung, handeln.

HCl kein Dien gebildet wird<sup>22)</sup>. In sehr geringer Ausbeute entstehen aber das 5-Hydroxy-Derivat **25**, das dünn-schichtchromatographisch identifiziert wurde, und ein sehr ähnliches Produkt, das wahrscheinlich das Epimere **26** ist. Für diese Struktur spricht auch die Isolierung des Analogens **41** bei der Desaminierung von **8** (vgl. S. 167).

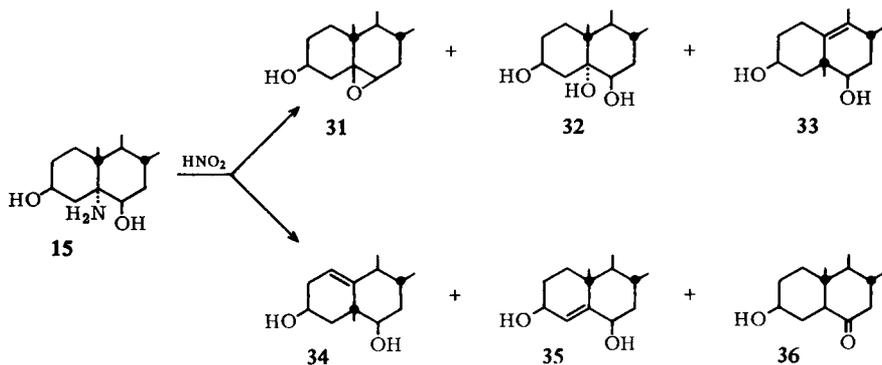


Das dem Cholestantriol-diacetat entsprechende Amin **17** lieferte bei der Desaminierung, völlig analog zur Westphalen-Umlagerung des ersteren, die vier Endiol-diacetate **27–30** (Ausbeuten: 52, 33, 10 und 5%); für die normale Westphalen-Umlagerung fanden wir<sup>2)</sup> entsprechend 75, 11, 8 und 6% (jeweils bezogen auf die Summe der Dehydratisierungsprodukte = 100%). In beiden Fällen tritt also wesentlich mehr Methyl-Wanderung ein (85 bzw. 86%) als einfache Dehydratisierung.

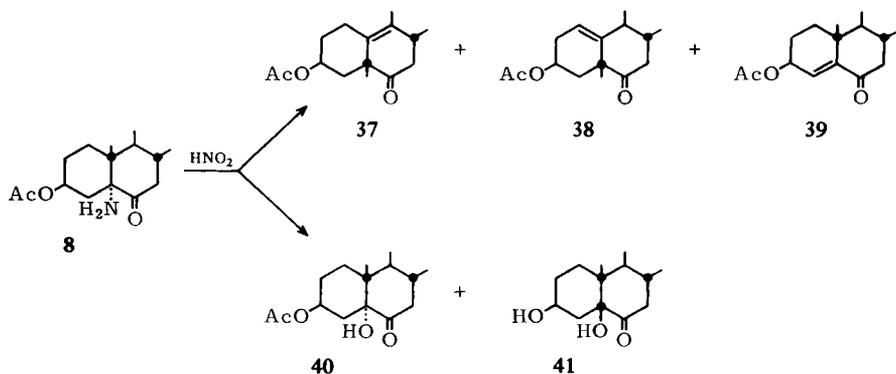


Wird statt des Diacetats **17** das freie Diolamin **15** eingesetzt, so erhält man erwartungsgemäß in der Hauptsache das 5 $\beta$ .6 $\beta$ -Epoxid **31**. Diese Reaktion war schon von *Ponsold*<sup>7)</sup> als Beweis für die Stereochemie der 5 $\alpha$ -Amino-Gruppe herangezogen worden. Daneben fanden wir in wechselnder Menge das Triol **32**. Dieses ist aber (zumindest in der Hauptsache) kein Primärprodukt sondern entsteht während der Reaktion aus **31**, da dessen Epoxid-Ring in 50-proz. Essigsäure mäßig rasch hydrolytisch geöffnet wird. Zu etwa 30% d. Th. erhielten wir daneben ein Gemisch des normalen und der umgelagerten Dehydratisierungsprodukte **33**, **34** und **35**. Spurenweise trat auch das Keton **36** auf.

<sup>22)</sup> Vergleiche z. B.: *R. Tschesche, G. Snatzke, J. Delgado und A. G. González, Liebigs Ann. Chem.* **663**, 157 (1963).



Die Umsetzung des 5 $\alpha$ -Amino-6-ketons **8** lieferte ein Gemisch vieler Verbindungen, aus dem durch Chromatographie vor und nach alkalischer Verseifung das  $\Delta^4$ -Enon **39** und die beiden epimeren 5-Hydroxy-steroiden **40** und **41** rein gewonnen werden konnten. Das Gemisch der beiden umgelagerten Enolon-acetate **37** und **38** ließ sich weder direkt noch in Form von Derivaten vollständig in die Komponenten zerlegen; dennoch wurden beide eindeutig identifiziert (vgl. S. 175) und ihr Verhältnis bestimmt. Das dem Westphalen-Diol entsprechende Keton **37** war auch hier wieder das Hauptprodukt (etwa 46%); die übrigen Verbindungen entstanden in ungefähr gleicher Menge (9% **38**, 10% **39**, 10% **40** und 11% **41**). Der Rest (14%) entfiel auf einige nicht-identifizierbare Stoffe.



### Diskussion der Ergebnisse

Die  $\text{HNO}_2$ -Desaminierungen der verschiedenen 5 $\alpha$ -Amino-steroiden in wässriger Essigsäure lieferten in vergleichbaren Fällen dieselben Olefin-Gemische, wie sie bei der üblichen Westphalen-Umlagerung erhalten werden. Daß die Mengenverhältnisse nicht immer genau übereinstimmen, ist wohl auf die völlig verschiedenen Reaktionsbedingungen zurückzuführen. Die nach  $\text{N}_2$ -Verlust aus den intermediären Di-

azoniumsalzen gebildeten Carbenium-Ionen sind daher mit jenen identisch, die aus den 5 $\alpha$ -Hydroxy-Verbindungen mit KHSO<sub>4</sub>/Ac<sub>2</sub>O entstehen. Nur beim 6 $\beta$ -OI **15** verläuft die diaxiale Ringschlußreaktion zum Epoxid **31** etwas rascher als die Olefin-Bildung.

Sowohl bei **17** wie bei **21** tritt die Anlagerung von OH<sup>⊖</sup> oder AcO<sup>⊖</sup> an das Carbenium-Ion ganz in den Hintergrund. Dies ist zu erwarten, da bekannt ist<sup>23)</sup>, daß bei der Desaminierung axialer NH<sub>2</sub>-Gruppen wesentlich mehr Olefin entsteht als im Falle von äquatorialen. Das völlige Ausbleiben eines Angriffs von AcO<sup>⊖</sup> ist ebenfalls plausibel, da am 5 $\alpha$ -N<sub>2</sub><sup>⊖</sup> eine Solvatation, wie sie etwa das Reaktionsschema von *White* und *Bachelor*<sup>24)</sup> fordert, wegen der sterischen Hinderung nicht möglich ist. Bei dem eine Vinylamingruppe enthaltenden 9-Amino- $\Delta^4(10)$ -octalin fanden *Hückel* und *Waiblinger*<sup>25)</sup> allerdings mehr als 75% d. Th. (normale und umgelagerte) Substitutionsprodukte.

Bei der Umsetzung des 6-Ketons **8** hingegen ist der Anteil an 5-hydroxylierten Derivaten relativ höher. Dies liegt wahrscheinlich daran, daß die Carbonylgruppe im wäßrigen Milieu viel besser hydratisiert ist als etwa die 6 $\beta$ -Acetoxygruppe von **17**, so daß in der Nähe des Carbenium-Ions genügend Solvatwasser-Moleküle zur Verfügung stehen, um eine OH-Gruppe auf C-5 zu übertragen. Die Carbonylgruppe wird dabei von beiden Seiten etwa gleich gut solvatisiert sein, woraus sich die Entstehung von 5 $\alpha$ - und 5 $\beta$ -Alkohol (**25** bzw. **26**) in annähernd gleicher Ausbeute erklärt. Eventuell reagiert **8** sogar aus der Hydrat-Form, wodurch ebenfalls auf beiden Seiten des Moleküls OH-Gruppen gleichermaßen vorhanden sind. Außerdem wird der Zerfall des Diazoniumsalzes zum intermediären Carbenium-Ion wegen dessen relativ hoher Energie sehr verlangsamt sein, was die Alkohol-Bildung ebenfalls fördert. Auch die Ergebnisse der HNO<sub>2</sub>-Desaminierungen stehen also mit dem früher<sup>2)</sup> angegebenen Reaktionsschema in Übereinstimmung.

Herrn Dr. *H.-W. Fehlhaber* danken wir für Aufnahme des Massenspektrums und Diskussionen, Herrn *H. Lander* für die Registrierung der NMR-Spektren.

## Beschreibung der Versuche

Die *Schmelzpunkte* wurden auf einem Heitzisch nach *Weygand* bestimmt. — Die *Stickstoff-Analysen* stammten von der Firma Beetz, Kronach, die übrigen Analysen von unserer analytischen Abteilung. — Die *optischen Drehungen* wurden mit dem Perkin-Elmer-Polarimeter 141, wenn nicht anders vermerkt, in Chloroform gemessen. — Die *IR-Spektren* sind mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer 221 (Gitter-Prismen-Austauscheinheit), die *UV-Spektren* (in Methanol) mit dem Gerät Cary 14, die *NMR-Spektren* mit einem Varian-Gerät A-60, die *Circulardichrogramme* (in Dioxan) mit dem Dichrographen von Roussel-Jouan und das *Massenspektrum* mit dem Spektrometer CH 4 (TO 4 Ionenquelle) der Atlas-Werke aufgenommen worden.

23) Vergleiche. z. B.: *K. Schreiber* und *H. Ripperger*, Liebigs Ann. Chem. **655**, 136 (1962).

24) *E. H. White* und *F. W. Bachelor*, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 77.

25) *W. Hückel* und *H. Waiblinger*, Chem. Ber. **97**, 165 (1964).

Für die *Dünnschichtchromatographie* wurde Kieselgel G (Merck) verwendet. Markiert wurde durch Besprühen mit Chlorsulfonsäure/Eisessig (1 : 1) und 10min. Erhitzen auf 120°; die Betrachtung geschah unter der UV-Lampe. — Zur *Säulenchromatographie* benutztes Kieselgel und Aluminiumoxid wurden durch Sieben auf einheitliche Korngröße (70–100  $\mu$ ) gebracht.

*Aufarbeitung*: Man verteilte zwischen Wasser und Chloroform oder Äther, wusch die vereinigten äther. Lösungen mit Wasser und, soweit erforderlich, mit verd. Salzsäure und verd. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, anschließend nochmals mit Wasser. Getrocknet wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Das Lösungsmittel wurde dann i. Vak. bei <60° (Bad) abgedampft.

*Acetylierung*: Man löste die Substanz in Pyridin und ließ nach Versetzen mit der gleichen Menge Acetanhydrid 6–10 Stdn. stehen. Dann wurde mit Wasser verdünnt oder i. Vak. eingengt und aufgearbeitet.

### Darstellung der 5 $\alpha$ -Amino-steroid

5-Azido-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-6 $\beta$ -ol (2). — 22.6 g Cholesterin- $\beta$ -epoxid-acetat (1) wurden mit der 3fachen Gewichtsmenge NaN<sub>3</sub> in 1 l absol. Dimethylsulfoxid auf dem siedenden Wasserbad gelöst und im Verlauf von 3 Stdn. tropfenweise mit 20 ccm 100-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt. Nach weiterem 6stdg. Kochen wurde mit Wasser verdünnt und aufgearbeitet (vgl. oben). 22.5 g Rohprodukt wurden an 250 g Kieselgel mit Benzol chromatographiert. Die ersten Fraktionen enthielten 0.12 g eines unpolaren Zersetzungsprodukts; dann folgten 5.1 g (23%) 6 $\alpha$ -Azido-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\beta$ -cholestan-5-ol (3), das aus Methanol lange Nadeln vom Schmp. 112–115° gab.  $[\alpha]_D^{20} = +40.5^\circ$  ( $c = 1.00$ ). — IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 3580 (OH), 2105 (N<sub>3</sub>), 1740 cm<sup>-1</sup> (AcO). — CD:  $\lambda_{\max} = 282$  m $\mu$  ( $\Delta\epsilon = +0.13$ ). — Acetylierung (s. oben) oder Oxydation nach Jones<sup>11</sup> ließ 3 unverändert.

C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (487.7) Ber. C 71.41 H 10.13 Gef. C 71.60 H 10.13

In den späteren Eluatn fanden sich 14.16 g (64%) 2 als Blättchen (aus Methanol) vom Schmp. 188–189°,  $[\alpha]_D^{20} = -26.0^\circ$  ( $c = 1.00$ ); Lit.<sup>6</sup>) Schmp. 188°,  $[\alpha]_D = -25^\circ$ . — IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 3612 (OH), 2102 (N<sub>3</sub>), 1729 cm<sup>-1</sup> (AcO). — UV-Spektrum:  $\lambda_{\max} = 285$  m $\mu$  ( $\epsilon = 27$ ). — CD:  $\lambda_{\max} = 289$  m $\mu$  ( $\Delta\epsilon = -0.23$ ).

C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (487.7) Ber. C 71.41 H 10.13 N 8.62 Gef. C 71.12 H 10.10 N 8.89

Weitere Elution ergab noch 2.8 g polarere Zersetzungsprodukte.

6 $\beta$ -Chlor-5-azido-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan (6). — 1 g 2 wurde in 50 ccm absol. Benzol mit 6 Tropfen Pyridin und 5 ccm SOCl<sub>2</sub> 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen i. Vak. wurde mit Chloroform aufgearbeitet (s. oben). Erhalten wurden 1.06 g gelbes Öl, das aus Methanol kristallisierte (0.85 g Nadeln). Aus der Mutterlauge ließ sich eine weitere Kristallfraktion gewinnen. Gesamtausbeute 82% d. Th.; Schmp. 120–122°,  $[\alpha]_D^{20} = -50.0^\circ$  ( $c = 1.59$ ); keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan. — IR-Spektrum (CCl<sub>4</sub>): 2100 (N<sub>3</sub>), 1738 cm<sup>-1</sup> (AcO). — Kein Signal für ein olefinisches Proton im NMR-Spektrum.

C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (506.2) Ber. C 68.91 H 9.50 Cl 6.93 N 8.31  
Gef. 68.58 9.41 7.12 8.57

5-Amino-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-6 $\beta$ -ol (7). — Dargestellt aus 2 nach Ponsold<sup>7</sup>) mit Hydrazinhydrat. Schmp. 179–181°,  $[\alpha]_D^{20} = -19.0^\circ$  ( $c = 1.00$ ); Lit.<sup>7</sup>) Schmp. 179°,  $[\alpha]_D = -22^\circ$  (Pyridin).

C<sub>29</sub>H<sub>52</sub>NO<sub>3</sub> (461.7) Ber. C 75.43 H 11.15 N 3.03 Gef. C 75.64 H 11.05 N 3.19

*5-Amino-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-6-on (8)*. — 1.66 g **7** wurden in 300 ccm Aceton bei 0° unter Rühren tropfenweise mit 3 ccm *Chromsäure*-Lösung nach *Kiliani*<sup>11)</sup> versetzt. Nach weiteren 15 Min. wurde mit Eis/Wasser zersetzt und aufgearbeitet (S. 169). Man erhielt 1.55 g Rohprodukt, die an 100 g *Kieselgel* chromatographiert wurden. Benzol + 20% Chloroform bis reines Chloroform eluierten insgesamt 1.4 g Keton **8**, das aus Methanol in großen Nadeln vom Schmp. 155–156° kristallisierte;  $[\alpha]_D^{20} = -95.0^\circ$  ( $c = 1.00$ ). — *IR-Spektrum* (CHCl<sub>3</sub>): 1730 (AcO), 1710 cm<sup>-1</sup> (6-Keton).

C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>3</sub> (459.7) Ber. C 75.77 H 10.74 N 3.05 Gef. C 75.53 H 10.76 N 3.18

*5-Azido-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-6-on (9)*. — 100 mg **2** wurden in 25 ccm Aceton mit 0.2 ccm *Chromsäure*-Lösung wie voranstehend oxydiert. 90 mg Rohprodukt ergaben, aus Methanol umkristallisiert, 50 mg Nadeln vom Schmp. 188.5–189°,  $[\alpha]_D^{20} = -47.2^\circ$  ( $c = 1.00$ ). — *IR-Spektrum* (CHCl<sub>3</sub>): 2098 (N<sub>3</sub>), 1733 (AcO), 1714 cm<sup>-1</sup> (6-Keton).

C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (485.7) Ber. C 71.71 H 9.75 N 8.65 Gef. C 72.03 H 9.76 N 8.85

*5-Acetamino-3 $\beta$ ,6 $\beta$ -diacetoxy-5 $\alpha$ -cholestan (10)*. — **7** und **15** geben bei der *Acetylierung* (S. 169) **10**, das aus Methanol in Prismen kristallisiert. Schmp. 222.5–223.5°,  $[\alpha]_D^{20} = -20.7^\circ$  ( $c = 1.00$ ); Lit.<sup>7)</sup> Öl. — *IR-Spektrum* (CHCl<sub>3</sub>): 3459 (NH), 1730 (AcO), 1680 cm<sup>-1</sup> (AcN); A (1730) = 7.42 · 10<sup>4</sup>, A (1680) = 3.36 · 10<sup>4</sup>.

C<sub>33</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>5</sub> (545.8) Ber. C 72.67 H 10.16 N 2.57 Gef. C 72.80 H 9.78 N 2.89

*5-Acetamino-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-6-on (11)*. — 25 mg **8** gaben nach der *Acetylierung* (S. 169) 28 mg Rohprodukt, das aus Methanol in feinen Nadeln vom Schmp. 274–275° kristallisierte;  $[\alpha]_D^{20} = -31.5^\circ$  ( $c = 0.33$ ). — *IR-Spektrum* (CHCl<sub>3</sub>): 3442 (NH), 1725–1715 (AcO und 6-Keton), 1678 cm<sup>-1</sup> (AcN). — *CD*:  $\lambda_{\max} = 305$  und 289 m $\mu$  ( $\Delta\epsilon = +0.44$  und  $-1.76$ ).

C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>4</sub> (501.7) Ber. N 2.79 Gef. N 2.88

*Reduktion von 2 mit Lithiumalanat*: Zu einer Aufschlämmung von LiAlH<sub>4</sub> (zwei Spatelspitzen) in 250 ccm absol. Äther wurde bei Siedetemperatur unter Rühren eine Lösung von 7.7 g **2** in 250 ccm absol. Äther sehr langsam getropft. Nach weiterem 2stdg. Rühren bei 35° ließ man abkühlen und zersetzte vorsichtig mit wäbr. Äther. Die Aufarbeitung (S. 169) ergab 6.6 g Rohprodukt, das an 70 g *Kieselgel* chromatographiert wurde. Mit *Chloroform* + 1% *Methanol* wurden 53 mg *5-Azido-5 $\alpha$ -cholestan-3 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol* eluiert: Schmp. 175–176°,  $[\alpha]_D^{20} = -3.9^\circ$  ( $c = 1.01$ ); Lit.<sup>6)</sup> Schmp. 171–172°,  $[\alpha]_D = -2.0^\circ$ . — *IR-Spektrum* (CHCl<sub>3</sub>): 3622 und 3614 (OH), 2097 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>).

C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (445.7) Ber. C 72.76 H 10.63 N 9.43 Gef. C 72.57 H 10.51 N 9.63

Durch weitere Elution mit *Chloroform* + 2% *Methanol* wurden 136 mg *5 $\alpha$ -Cholestan-3 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol (13)* abgelöst. Die Substanz war nach Schmp. (Mischprobe), Drehung und *IR-Spektrum* identisch mit einem nach Lit.<sup>26)</sup> dargestellten Vergleichspräparat. Schmp. 193°,  $[\alpha]_D^{20} = +9.9^\circ$  ( $c = 1.00$ ); Lit.<sup>26)</sup> Schmp. 190–191°,  $[\alpha]_D = +13^\circ$ .

C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub> (404.7) Ber. C 80.14 H 11.96 Gef. C 80.12 H 11.90

<sup>26)</sup> Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. chim. Acta 27, 513 (1944).

Mit *Chloroform* + 5% *Methanol* wurden zunächst 224 mg eines Gemisches aus **13** und **16**, dann 430 mg reines *5.6a-Imino-5a-cholestan-3 $\beta$ -ol* (**16**) (insgesamt 9% d. Th.) eluiert. Feine Nadeln (aus Benzol) vom Schmp. 210–215°,  $[\alpha]_D^{20} = -49.9^\circ$  ( $c = 1.00$ ); Lit.<sup>8</sup>) Schmp. 214°,  $[\alpha]_D = -49^\circ$ . — *IR-Bande* (CHCl<sub>3</sub>): 3600 cm<sup>-1</sup> (OH). — Molekül-Ion = 401.

C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>NO (401.7) Ber. C 80.73 H 11.80 N 3.49 Gef. C 80.53 H 11.64 N 3.44

*Chloroform* + 10% *Methanol* lösten schließlich 5.52 g *5-Amino-5a-cholestan-3 $\beta$ .6 $\beta$ -diol* (**15**) ab: Nadeln (aus Methanol) vom Schmp. 239–239.5°,  $[\alpha]_D^{20} = -6.6^\circ$  ( $c = 1.00$ , Pyridin); Lit.<sup>7</sup>) Schmp. 242–243°,  $[\alpha]_D = -6^\circ$ . — *IR-Spektrum* (CCl<sub>4</sub>, d = 2 cm): 3627 (OH), 3392 cm<sup>-1</sup> (NH).

*5-Azido-3 $\beta$ .6 $\beta$ -diacetoxy-5a-cholestan* (**14**). — 800 mg **2** wurden *acetyliert* (S. 169). Die erhaltenen 900 mg Rohprodukt wurden aus Methanol umkristallisiert. Derbe Prismen vom Schmp. 151–153°,  $[\alpha]_D^{20} = -80.1^\circ$  ( $c = 1.00$ ); Lit.<sup>6</sup>) Schmp. 146°,  $[\alpha]_D = -70^\circ$ . — *IR-Spektrum* (CHCl<sub>3</sub>): 2104 (N<sub>3</sub>), 1730 cm<sup>-1</sup> (AcO).

C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (529.7) Ber. C 70.28 H 9.70 N 7.93 Gef. C 70.06 H 9.54 N 8.12

*Reduktion von 14 mit Raney-Nickel*: 165 mg **14** wurden in 100 ccm Äthanol mit *Raney-Nickel* (zwei Spatelspitzen) 4 Stdn. lang gerührt. Danach wurde das alkoholische Filtrat i. Vak. eingedampft. Den Rückstand (152 mg) chromatographierte man an 30 g *Kieselgel* mit Chloroform, wobei zunächst 11 mg unpolares Substanzgemisch anfielen, die nach Rechromatographie an 10 g *Kieselgel* mit Petroläther 2 mg eines unbekanntes Stoffes und 7.2 mg (6%) *Cholesterinacetat* (**12**) lieferten; Identifizierung durch *IR-Spektrum* und Lage im Dünnschichtchromatogramm.

Weitere Elutionen mit Chloroform gaben zunächst 12 mg (8%) Ausgangsmaterial, dann 123 mg (84%) **17**, das mit der nachstehend beschriebenen Verbindung in Schmp., Drehung,  $R_F$ -Wert und *IR-Spektrum* identisch war.

*5-Amino-3 $\beta$ .6 $\beta$ -diacetoxy-5a-cholestan* (**17**). — 1 g **15** wurde in 150 ccm *Acetylchlorid* + 30 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde i. Vak. weitgehend eingengt, mit Wasser versetzt und 12 Stdn. stehengelassen. Die Aufarbeitung (S. 169) ergab 1.2 g Rohprodukt, das nach dem Chromatogramm etwa 25% *Triacetat* **10** enthielt, von dem es durch zweimalige Kristallisation aus Methanol zu befreien war. Ausbeute 0.9 g *Diacetat* **17** vom Schmp. 142–145°,  $[\alpha]_D^{20} = -36.8^\circ$  ( $c = 1.00$ ). — *IR-Spektrum* (CCl<sub>4</sub>): 1732 cm<sup>-1</sup> (AcO); A (1732) = 5.68 · 10<sup>4</sup>.

C<sub>31</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>4</sub> (503.7) Ber. C 73.91 H 10.61 N 2.78 Gef. C 74.39 H 10.44 N 2.91

*5-Acetamino-5a-cholestan-3 $\beta$ .6 $\beta$ -diol* (**18**). — Es wurde aus **10** zu dessen Charakterisierung durch alkalische Verseifung<sup>7</sup>) dargestellt. Schmp. 255–257°,  $[\alpha]_D^{20} = +18.0^\circ$  ( $c = 1.00$ ); Lit.<sup>7</sup>) Schmp. 257–258°,  $[\alpha]_D = +24^\circ$ . — *IR-Spektrum* (CHCl<sub>3</sub>): 3605 (OH), 3450 (NH), 1663 cm<sup>-1</sup> (AcN); A (1663) = 3.84 · 10<sup>4</sup>.

C<sub>29</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>3</sub> (461.7) Ber. C 75.43 H 11.15 N 3.03 Gef. C 75.44 H 10.90 N 3.19

*Reduktion von 6 $\beta$ -Chlor-5-azido-3 $\beta$ -acetoxy-5a-cholestan* (**6**). — a) Mit *Lithiumalanat*: Zu einer Suspension von *LiAlH<sub>4</sub>* (eine Spatelspitze) in 20 ccm absol. *Diglyme* (Diäthylenglykoldimethyläther) wurde bei 130° eine Lösung von 220 mg **6** in 15 ccm absol. *Diglyme* langsam unter Rühren getropft. Man rührte noch 2 Stdn. bei derselben Temperatur und

zerstörte nach dem Abkühlen überschüssiges  $\text{LiAlH}_4$  durch vorsichtige Zugabe von Wasser. Abgeschiedenes Al-hydroxid wurde mit verd. Salzsäure in Lösung gebracht und die ausgeflockte Substanz abfiltriert. 155 mg Rohprodukt (nach dem Trocknen) chromatographierte man an 17 g *Kieselgel* mit Chloroform + 2 bis 5% Methanol und eluierte so 114 mg (65%) reines Imin-ol **16**, das durch Vergleich mit dem S. 171 beschriebenen Präparat identifiziert wurde.

*Diacetat 19*: Es wird durch *Acetylierung* (S. 169) von **16** gewonnen. Feine Nadeln (aus Methanol) vom Schmp.  $160^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -93.9^\circ$  ( $c = 1.00$ ); Lit.<sup>8)</sup> Schmp.  $160^\circ$ ,  $[\alpha]_D = -95^\circ$ . — *IR-Spektrum* ( $\text{CHCl}_3$ ): 1728 (AcO),  $1665\text{ cm}^{-1}$  (AcN).

$\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NO}_3$  (485.7) Ber. C 76.66 H 10.58 N 2.88 Gef. C 76.89 H 10.70 N 2.84

b) Mit *Hydrazinhydrat*: **6** wurde, wie in Lit.<sup>8)</sup> für die entsprechende  $6\beta$ -Mesyloxy-Verbindung angegeben, mit *Hydrazinhydrat* + 1 Spatelspitze *Raney-Nickel* in siedendem Äthanol reduziert. Das entstandene **20** kristallisiert aus Methanol. Schmp.  $146-147^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -52.1^\circ$  ( $c = 1.00$ ); Lit.<sup>8)</sup> Schmp.  $146-147^\circ$ ,  $[\alpha]_D = -48^\circ$ . — *IR-Bande* ( $\text{CHCl}_3$ ):  $1720\text{ cm}^{-1}$  (AcO).

$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{NO}_2$  (443.7) Ber. C 78.50 H 11.13 N 3.16 Gef. C 78.84 H 11.20 N 3.02

*Acetylierung* (S. 169) ergab **19**, das mit dem unter a) beschriebenen Produkt identisch war.

*Ringöffnung zu 10*: Sie wurde durch Erhitzen einer Lösung von 10 mg **20** in 3 ccm Eisessig auf dem siedenden Wasserbad in 30 Min. erreicht. Man dampfte i. Vak. ein und *acetylierte* (S. 169). Das erhaltene Acetat war nach *Rf*-Wert und *IR-Spektrum* identisch mit **10**.

c) Mit *Raney-Nickel*: 850 mg **6** wurden in 150 ccm 99-proz. Äthanol mit *Raney-Nickel* (zwei Spatelspitzen) 3 Stdn. gerührt. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft und der in Benzol gelöste Rückstand an 100 g *Kieselgel* chromatographiert. Benzol eluierte 110 mg (20%) *Cholesterinacetat* (**12**), das durch Vergleich mit authent. Material identifiziert wurde. Chloroform + 1 bis 2% Methanol lösten 420 mg (57%) *5-Amino-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan* (**21**) ab, das aus Methanol in kleinen Nadeln vom Schmp.  $104-105^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +3.7^\circ$  ( $c = 0.86$ ) kristallisierte. — *IR-Spektrum* ( $\text{CHCl}_3$ ):  $1720\text{ cm}^{-1}$  (AcO); A (1720) =  $2.17 \cdot 10^4$ .

$\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{NO}_2$  (445.7) Ber. C 78.14 H 11.53 N 3.14 Gef. C 78.51 H 11.69 N 3.38

*Acetyl-Derivat 22*: Die *Acetylierung* (S. 169) von 40 mg **21** ergab ein Rohprodukt, das auf 5 g *Kieselgel* von geringen Verunreinigungen befreit werden mußte. Benzol/Chloroform (1 : 1) eluierte 33 mg dünn-schichtchromatographisch einheitliches Öl, das nicht kristallisierte. Durch Eindampfen der Lösung in Methanol wurde **22** als farbloses Pulver erhalten. Schmp.  $89-93^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +31.6^\circ$  ( $c = 2.00$ ). — *IR-Spektrum* ( $\text{CHCl}_3$ ): 3455 (NH), 1725 (AcO),  $1668\text{ cm}^{-1}$  (AcN); A (1725) =  $2.49 \cdot 10^4$ , A (1668) =  $2.77 \cdot 10^4$ .

$\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{NO}_3$  (487.7) Ber. N 2.87 Gef. N 2.83

*5-Azido-6 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-3-on* (**24**). — 826 mg **14** wurden in 300 ccm Methanol mit 17.98 ccm 0.1*n* KOH 5 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde Wasser zugegeben und aufgearbeitet (S. 169). Man erhielt 715 mg Rohprodukt, das an 55 g *Kieselgel* chromatographiert wurde. Benzol + 2 bis 5% Chloroform eluierten insgesamt 330 mg dünn-schichtchromatographisch reines *6-Monoacetat 23*, das aus Petroläther in Nadeln kristallisierte. Schmp.  $155-158^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -46.7^\circ$  ( $c = 1.00$ ). — *IR-Spektrum* ( $\text{CHCl}_3$ ): 3619 (OH), 2100 ( $\text{N}_3$ ),  $1742\text{ cm}^{-1}$  (AcO).

$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_3$  (487.7) Ber. C 71.41 H 10.13 N 8.62 Gef. C 71.16 H 10.33 N 8.80

285 mg **23** wurden in 200 ccm Aceton mit 6 ccm  $CrO_3$ -Lösung<sup>11)</sup> 15 Min. bei 0° oxydiert. Nach Zugabe von Wasser und Aufarbeitung (S. 169) erhielt man 265 mg Rohprodukt von **24**, das aus Methanol in feinen Nadeln vom Schmp. 150.5–152°,  $[\alpha]_D^{20} = -50.0^\circ$  ( $c = 1.00$ ) anfiel. — IR-Spektrum ( $CHCl_3$ ): 2103 ( $N_3$ ), 1748 (AcO), 1719  $cm^{-1}$  (3-Keton).

$C_{29}H_{47}N_3O_3$  (485.7) Ber. C 71.71 H 9.77 N 8.65 Gef. C 72.08 H 9.77 N 8.93

### Desaminierungen

1) 5-Amino-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan (**21**): Zu einer Lösung von 40 mg **21** in 2 ccm 50-proz. Essigsäure wurde unter Rühren bei 0° innerhalb von 90 Min. eine Lösung von 100 mg  $NaNO_2$  in 1 ccm Wasser getropft. Dann wurde noch 2 Stdn. bei derselben Temperatur gerührt, mit Wasser verdünnt und aufgearbeitet (S. 169). Das Rohprodukt (36.6 mg) gab keine Tortelli-Jaffe-Reaktion. Es wurde an 10 g  $Al_2O_3$  chromatographiert. Petroläther + 2% Benzol eluierten 17.3 mg (94%, bez. auf umgesetztes Ausgangsprodukt) einer Substanz, die in allen Eigenschaften mit Cholesterinacetat (**12**) identisch war.

Mit Petroläther + 50% Benzol wurden danach 1.2 mg (6%) abgelöst, die im Dünnschichtchromatogramm (Benzol/Isopropyläther = 20 : 1) zwei Flecke ( $R_F = 0.25$  und 0.30) ergaben. Nach Lit.<sup>26)</sup> dargestelltes 3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-5-ol (**25**) hatte im gleichen System den  $R_F$ -Wert 0.25 und färbte sich bei der Markierung (S. 168) gleich an wie die polarere der beiden getrennten Verbindungen. Die unpolarere ist vermutlich das 5 $\beta$ -Epimere **26** (größerer  $R_F$ -Wert wegen H-Brücke vom 5 $\beta$ -OH zum 3 $\beta$ -AcO).

Benzol + 1 bis 2% Chloroform lieferte dann noch 14.5 mg Ausgangsmaterial **21** zurück.

Hydrolyse von **12** (Rohprodukt): 10 mg voranstehend erhaltenes rohes Cholesterinacetat wurden in methanol. Lösung mit 2 Tropfen 2*n* HCl 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach der Aufarbeitung erhielt man dünn-schichtchromatographisch einheitliches Cholesterin (7.8 mg), das durch  $R_F$ -Wert und IR-Spektrum identifiziert wurde. — 10 mg 3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^4$ -cholesten lieferten bei der gleichen Prozedur bereits nach 30 Min. ein Dien-Gemisch, das nach dem UV-Spektrum ( $\lambda_{max} = 230$  und 270  $m\mu$ , in Cyclohexan) aus  $\Delta^{2,4}$ - und  $\Delta^{3,5}$ -Cholestadien bestand.  $\Delta^4$ -Cholesten-3 $\beta$ -ol war nicht nachweisbar.

2) 5-Amino-3 $\beta$ ,6 $\beta$ -diacetoxy-5 $\alpha$ -cholestan (**17**): 500 mg **17** wurden in 140 ccm Dioxan + 60 ccm 50-proz. Essigsäure bei 0° unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 0.6 g  $NaNO_2$  in 5 ccm Wasser versetzt. Nach 30 Min. wurde verd. NaCl-Lösung zugegeben und mit Chloroform aufgearbeitet. Aus dem gelblichen Öl (473 mg) ließen sich mit Methanol 163 mg Westphalen-Dioldiacetat (**27**) vom Schmp. 123–125° kristallisieren, die nach Mischprobe,  $R_F$ -Wert und IR-Spektrum mit authent. Material<sup>2,3)</sup> identisch waren. Der Rückstand der Mutterlauge wurde an 25 g  $Al_2O_3$  (Aktivitätsstufe III) mit Petroläther/Benzol-Gemischen chromatographiert und lieferte weitere 37.8 mg reines **27**. Die restlichen Eluat-Fractionen wurden vereinigt und erneut 2mal an Aluminiumoxid chromatographiert. Es ergaben sich noch 23.5 mg des gleichen Diacetats.

Das bei der letzten Chromatographie weiter anfallende Substanz-Gemisch wurde alkalisch verseift und ergab ein Öl, aus dem durch Digerieren mit 10 ccm heißem Essigester 34.9 mg des sehr schwer löslichen  $\Delta^4$ -Cholesten-3 $\beta$ ,6 $\beta$ -diols (**35**) in nadelförmigen Kristallen abgetrennt werden konnten; Identifizierung durch Misch-Schmp., IR-Spektrum und  $R_F$ -Wert mit einem authent. Vergleichspräparat<sup>2,3)</sup>.

Kristallisation des Rückstandes der *Essigester Mutterlauge* aus Methanol lieferte 107.9 mg *19-Nor-5 $\beta$ -methyl- $\Delta^{1(10)}$ -cholesten-3 $\beta$ .6 $\beta$ -diol (34)* in Büscheln kleiner Nadelchen vom Schmp. 161–164°. Auch dieses Endiol wurde durch Vergleich mit authent. Material<sup>2,3)</sup> identifiziert.

Der Rückstand der *Mutterlauge* von **34** wurde an 3 g *Kieselgel* chromatographiert und ergab mit Benzol + 1 bis 10% Chloroform 10 mg unpolare Zersetzungsprodukte des 6-Ketons **36**. Benzol/Chloroform (1 : 1) eluierte noch 7.7 mg rohes *5 $\alpha$ -Cholestan-3 $\beta$ -ol-6-on (36)*, das auch durch erneute Chromatographie nicht völlig einheitlich zu erhalten war. — Reines Chloroform eluierte schließlich weitere 11.9 mg reines  $\Delta^{1(10)}$ -Endiol **34**.

3) *5-Amino-5 $\alpha$ -cholestan-3 $\beta$ .6 $\beta$ -diol (15)*: 10 mg **15** wurden in 0.2 ccm 30-proz. *Essigsäure* gelöst und im Eisbad tropfenweise mit einer Lösung von 20 mg *NaNO<sub>2</sub>* in 0.3 ccm Wasser versetzt. Es trat sofort eine Trübung auf. Nach 10 Min. wurde Wasser zugefügt und aufgearbeitet (S. 169). Das erhaltene Rohprodukt (9.3 mg) wurde dünnschichtchromatographisch mit einem Gemisch der zu erwartenden Reaktionsprodukte **31–36** verglichen, wobei sich auch die Mengenverhältnisse abschätzen ließen. Alle 6 Verbindungen konnten in verschiedenen Systemen identifiziert werden: Etwa zu 50% war das Epoxid **31** entstanden, ungefähr 33% lagen als Gemisch der Endiole **33, 34** und **35** vor, wobei **33** überwog; den Rest bildete das Triol **32**. Das Keton **36** war nur in eben nachweisbaren Spuren entstanden. Zusätzlich trat ein unpolarerer Fleck auf, der nicht identifiziert werden konnte.

Wurde die Reaktionszeit verlängert und in verdünnterer Lösung gearbeitet, so war das Epoxid **31** fast völlig zugunsten des Triols **32** verschwunden.

4) *5-Amino-3 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-6-on (8)*: 400 mg **8** wurden in 160 ccm 50-proz. *Essigsäure* unter Rühren bei 0° tropfenweise mit einer Lösung von 2.2 g *NaNO<sub>2</sub>* in 75 ccm Wasser versetzt. Nach 2 Stdn. wurde mit viel Wasser verdünnt und aufgearbeitet (S. 169). Man erhielt 400 mg Öl, das an 80 g *Kieselgel* chromatographiert wurde. Petroläther/Benzol (1 : 1) eluierte 3.2 bzw. 12.2 mg zweier nicht identifizierbarer unpolarer Verbindungen. Benzol und Benzol + 1% Chloroform eluierten 277.7 mg (70%) gelbliches Öl, dessen *R<sub>F</sub>*-Wert mit dem des Gemisches der drei Enonacetate **37, 38** und **39** übereinstimmte. Es gelang bisher nicht, ein System zu finden, das eine eindeutige dünnschichtchromatographische Trennung erlaubte. — Benzol + 2 bis 10% Chloroform lösten 4.1 mg eines weiteren nicht identifizierbaren Nebenprodukts ab.

Benzol + 20% Chloroform lösten 43 mg (11%) einer dünnschichtchromatographisch einheitlichen Substanz ab, die nach Kristallisation aus Methanol Blättchen vom Schmp. 143 bis 144.5°,  $[\alpha]_D^{20} = -22.7^\circ$  ( $c = 0.86$ ) ergab. — *IR-Spektrum* (CHCl<sub>3</sub>): 3460 (OH), 1733 (AcO), 1704 cm<sup>-1</sup> (6-Keton). — Demnach handelt es sich um *3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\beta$ -cholestan-5-ol-6-on (41)*, für das bisher<sup>27)</sup> der Schmp. 142.5–144.5° und  $[\alpha]_D = -22.5^\circ$  angegeben wurden.

Benzol/Chloroform (1 : 1) ergab in den ersten Eluat-Fractionen 40.3 mg (10%) *3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-5-ol-6-on (40)*, identifiziert durch Vergleich mit einer nach Lit.<sup>28)</sup> dargestellten Probe. Schmp. 235–238° (Sintern ab 228°),  $[\alpha]_D^{20} = -51.0^\circ$  ( $c = 1.00$ ); Lit.<sup>28)</sup> Schmp. 238° (korr.),  $[\alpha]_D = -56.2^\circ$ . — In späteren Fractionen waren noch 10.7 mg bzw. 2.9 mg polarere Nebenprodukte vorhanden. *3 $\beta$ .5-Diacetoxy-5 $\alpha$ -cholestan-6-on* trat nach dem Dünnschichtchromatogramm im Rohprodukt der Desaminierung von **8** nicht auf.

27) A. T. Rowland, J. org. Chemistry **27**, 1135 (1962).

28) B. Ellis und V. A. Petrov, J. chem. Soc. [London] **1939**, 1078.

*Identifizierung des Gemisches von 37 + 38 + 39*: Eine kleine Probe des bei der voranstehenden Desaminierung von **8** erhaltenen Hauptprodukts wurde mit  $\text{NaBH}_4$  reduziert und gab danach eine positive Tortelli-Jaffe-Reaktion, wodurch die Anwesenheit von Verbindungen vom Typ des Westphalen-Diols erwiesen ist. — Die Hauptmenge (257 mg) wurde unter Stickstoff mit 5-proz. methanol. KOH 5 Stdn. bei Raumtemperatur verseift. Die Aufarbeitung (S. 169) ergab 227.5 mg Rohprodukt, das an 20 g Kieselgel mit Benzol + steigenden Mengen Chloroform chromatographiert wurde. Man erhielt zwei Komponenten; nach Rechromatographie der Mischfraktionen fielen insgesamt 175.6 mg eines unpolaren Öls und 33.6 mg einer polaren Verbindung an.

Die *polare Substanz* kristallisierte aus Methanol in langen, dünnen Nadeln vom Schmp. 150–152°,  $[\alpha]_D^{20} = -13.1^\circ$  ( $c = 1.00$ ). — IR-Spektrum ( $\text{CCl}_4$ ): 3593 (OH), 1689 (C=O, konjugiert), 1628  $\text{cm}^{-1}$  (C=C, konjugiert). — UV-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}} = 239$  und 320  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 7580$  und 75). — Nach dem Vergleich mit aus authent. **39** durch Verseifung dargestelltem Produkt handelt es sich um  $\Delta^4$ -Cholesten-3 $\beta$ -ol-6-on; Lit.<sup>29)</sup> Schmp. 150–151°,  $[\alpha]_D = -13^\circ$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 239$  und 319  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 6310$  und 85).

Das *unpolare Öl* konnte durch Chromatographie nicht weiter aufgetrennt werden. Es zeigte im IR-Spektrum die charakteristischen Banden der **37** und **38** entsprechenden Enolone. Zum Beweis, daß es sich tatsächlich um ein Gemisch dieser Verbindungen handelte, wurden 175 mg in Aceton mit  $\text{CrO}_3$ -Lösung<sup>11)</sup> oxydiert. Man erhielt 172 mg gelbliches Öl. — IR-Spektrum ( $\text{CCl}_4$ ): 1720 (C=O), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (schwach, C=C). — UV-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}} = 282.5 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 80$ ). — CD:  $\lambda_{\text{max}} = 297 \text{ m}\mu$  ( $\Delta\epsilon = -5.03$ ). Daraus errechnet sich mit den bekannten<sup>30)</sup> Werten der beiden Diketone eine Zusammensetzung von 84%  $\Delta^9$ - und 16%  $\Delta^{1(10)}$ -En-3.6-dion. Im NMR-Spektrum war das Signal eines olefinischen Protons bei  $\tau = 4.36$  erkennbar. Aus der (hierbei natürlich nicht sehr genauen) Integration errechnete sich ein Anteil von etwa 10%  $\Delta^{1(10)}$ -Endion.

58 mg des *Dienon-Gemisches* wurden in 5 ccm  $\text{CCl}_4$  mit einer Spatelspitze  $\text{RuO}_4$  oxydiert<sup>31)</sup>. Nach 2 Stdn. zerstörte man überschüssiges Tetroxid mit wenig Methanol, filtrierte vom  $\text{RuO}_2$  ab und erhielt so 19 mg Seco-Produkte, die an 10 g Kieselgel chromatographiert wurden. Mit Benzol + 10% Chloroform wurden 10 mg Öl eluiert, dessen IR-Spektrum und  $R_F$ -Wert mit jenen des Hauptprodukts der analogen Oxydation von authent. 19-Nor-5 $\beta$ -methyl- $\Delta^9$ -cholesten-3.6-dion identisch waren. Der aus dem  $\Delta^{1(10)}$ -Isomeren entstehende Aldehyd war bei der kleinen Menge nicht zu fassen.

Insgesamt ergibt sich so eine Zusammensetzung des Gemisches der *Desaminierungsprodukte von 8* zu 46% **37**, 9% **38**, 10% **39**, 10% **40** und 11% **41**.

<sup>29)</sup> I. M. Heilbron, E. R. H. Jones und F. S. Spring, J. chem. Soc. [London] **1937**, 801.

<sup>30)</sup> G. Snatzke und H.-W. Fehlhaber, Tetrahedron [London] **20**, 1243 (1964).

<sup>31)</sup> G. Snatzke und H.-W. Fehlhaber, Liebigs Ann. Chem. **663**, 123 (1963).