

Günter Adam und Klaus Schreiber

*Solanum*-Alkaloide, LXXIII<sup>1)</sup>

## Synthese und Umsetzungen von (22*R*:25*S*)-22.26-Imino-cholestanen mit 16 $\beta$ -Amino-Gruppe.

### 1.4-N $\rightarrow$ N'-Acylwanderung bei einem Diaminosteroid<sup>2)</sup>

Aus dem Institut für Kulturpflanzenforschung Gatersleben der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin

(Eingegangen am 31. Januar 1966)

Ausgehend von (22*R*:25*S*)-3 $\beta$ -Hydroxy-22.26-acetylimino-5 $\alpha$ -cholestanon-(16) (**2**) wird über dessen Oxim **4** (22*R*:25*S*)-16 $\beta$ -Amino-22.26-acetylimino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) (**5**) dargestellt. Beim Versuch der sauren Hydrolyse von **5** erfolgt 1.4-N $\rightarrow$ N'-Acylwanderung unter Bildung der 16 $\beta$ -Acetamino-Verbindung **6**. Unter den alkalischen Verseifungsbedingungen nach *Schmidt-Thomé* entsteht aus **4**, **5** und **6** das Solanidan-Alkaloid Demissidin (**7**) als Hauptprodukt.

Im Zusammenhang mit synthetischen und photochemischen Arbeiten auf dem Gebiet der *Solanum*-Steroidalkaloide und anderer stickstoffhaltiger Steroide waren für uns Derivate des (22*R*:25*S*)-22.26-Imino-5 $\alpha$ -cholestandiols-(3 $\beta$ .16 $\beta$ ) (Dihydro-tomatidin B) von Interesse, in denen die 16-ständige Hydroxygruppe durch eine Aminogruppe ersetzt ist. Im folgenden werden Partialsynthese und einige Reaktionen solcher Verbindungen beschrieben.

Als Ausgangsmaterial für eine Einführung der 16 $\beta$ -Amino-Gruppe ist (22*R*:25*S*)-3 $\beta$ -Acetoxy-22.26-acetylimino-5 $\alpha$ -cholestanon-(16) (**1**) geeignet, das nach *Sato* und *Latham*<sup>3)</sup> in 3 Stufen aus dem natürlichen Alkaloid Tomatidin erhalten werden kann. Die von den genannten Autoren als amorph beschriebene und nicht charakterisierte Verbindung wurde von uns kristallin dargestellt und zeigte im IR-Spektrum die erwarteten Banden bei 1643 (tert. Amid) und 1728/cm (*O*-Acetyl und 5-Ring-Keton). Verseifung von **1** durch 1 stdg. Erhitzen mit 2-proz. methanol. Kalilauge lieferte die bekannte<sup>3)</sup> 3 $\beta$ -Hydroxy-Verbindung **2**. In dem durch Elektronenanlagerung gewonnenen Molekülmassenspektrum<sup>4)</sup> dieser Substanz zeigt sich ein Peak der Massenzahl 456 ( $M - 1$ ). Der Hauptpeak liegt jedoch bei der Massenzahl 317 ( $M - 140$ ) und ist auf eine für Verbindungen des 22.26-Imino-cholestan-Typs charakteristische Fragmentierung zwischen C-20 und -22 zurückzuführen (Abspaltung des Piperidininges<sup>5)</sup>).

1) LXXII. Mitteil.: *H. Rönsch* und *K. Schreiber*, *Phytochemistry*, im Druck.

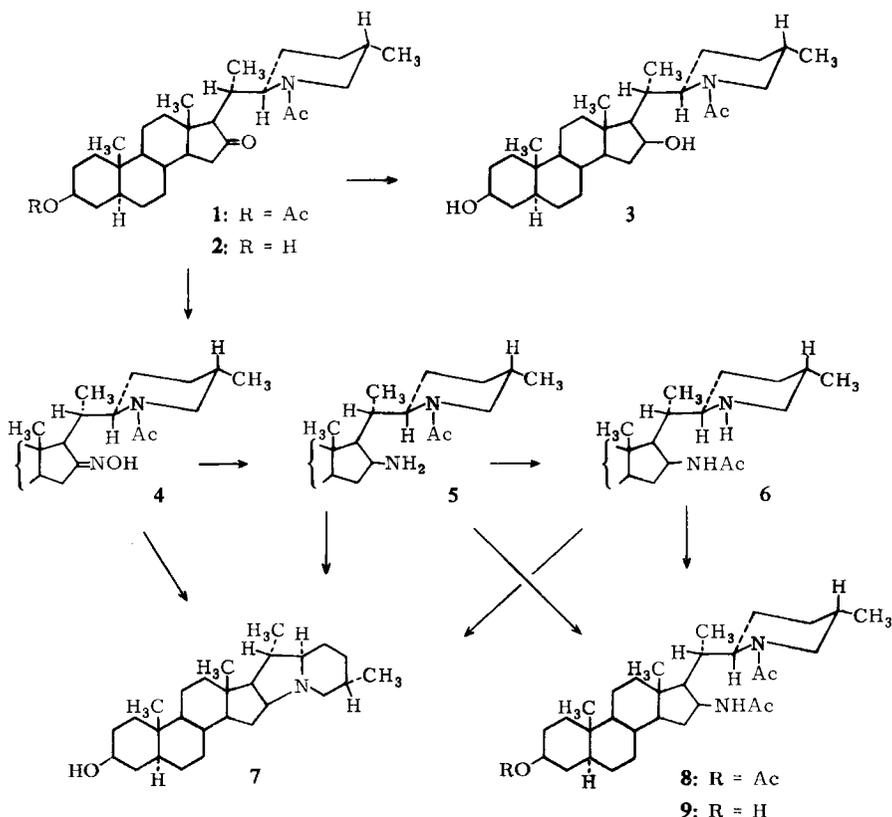
2) Vorläufige Mitteil.: *G. Adam* und *K. Schreiber*, *Z. Chem.* **5**, 15 (1965); *Angew. Chem.* **77**, 94 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* **4**, 74 (1965).

3) *Y. Sato* und *H. G. Latham jr.*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 3146 (1956).

4) *M. von Ardenne*, *K. Steinfelder*, *R. Tümmeler* und *K. Schreiber*, *Experientia [Basel]* **19**, 178 (1963).

5) *M. von Ardenne*, *K. Steinfelder*, *R. Tümmeler*, *G. Adam* und *K. Schreiber*, in Vorbereitung.

Das 16-Keton **2** bildet glatt das entsprechende Oxim **4**, dessen IR-Spektrum Banden bei 1611 (tert. Amid), 1658 (Oxim) sowie 3255 und 3475/cm (Hydroxyl) aufweist. Katalytische Hydrierung von **4** mit  $\text{PtO}_2$  in Eisessig führt in 89-proz. Ausbeute zum gewünschten 16 $\beta$ -Amin **5** vom Schmp. 231–233°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-23.3^\circ$ . Beim Einleiten von Chlorwasserstoff in eine benzolische Lösung von **5** wird das entsprechende Hydrochlorid vom Schmp. 278–281° erhalten. Die 16 $\beta$ -Konfiguration ergibt sich in Analogie zur katalytischen Hydrierung des 16-Ketons **2**, bei der wir unter gleichen Bedingungen ausschließlich das bekannte<sup>3)</sup> (22*R*:25*S*)-22.26-Acetyl-imino-5 $\alpha$ -cholestandiol-(3 $\beta$ ,16 $\beta$ ) (**3**) isolierten. Die katalytische Hydrierung der 16-Keto- bzw. -Oximino-Funktion erfolgt somit erwartungsgemäß von der sterisch weniger gehinderten  $\alpha$ -Seite des Moleküls<sup>6)</sup>. Im IR-Spektrum des 16 $\beta$ -Amino-Steroids **5** treten charakteristische Banden bei 1615 (Schulter, prim. Amin), 1639



<sup>6)</sup> Auch bei 16-Ketonen der Pregnanreihe erfolgt (in Abwesenheit einer 17 $\alpha$ -Hydroxy-Gruppe) die katalytische Hydrierung stereospezifisch unter Bildung der 16 $\beta$ -Hydroxy-Verbindung, vgl. dazu H. Hirschmann, F. B. Hirschmann und M. A. Daus, J. Amer. chem. Soc. **74**, 539 (1952), J. biol. Chemistry **178**, 751 (1949) und weitere dort angegebene Literatur. Ähnliches gilt für die Reduktion der 16-Carbonyl-Gruppe mit Lithiumalanat, vgl. S. Bernstein, M. Heller und S. M. Stolar, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5327 (1955).

(tert. Amid) und 3280/cm (Hydroxyl) auf. Das Molekülmassenspektrum<sup>5)</sup> zeigt einen Hauptpeak der Massenzahl 457 ( $M - 1$ ); der durch Fragmentierung zwischen C-20 und -22 entstehende Peak der Massenzahl 318 ( $M - 140$ ) tritt hier nur schwach in Erscheinung.

Die Verseifung des tert. Amids **5** sollte zum (22*R*:25*S*)-16 $\beta$ -Amino-22.26-imino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ), dem 16 $\beta$ -Amino-Analogon des Dihydropotamidins **B**, führen. Jedoch tritt sowohl unter alkalischen als auch sauren Hydrolysebedingungen ein abweichender Reaktionsverlauf ein.

Die Verseifung von **5** nach *Schmidt-Thomé*<sup>7)</sup> mit Kaliumhydroxid in siedendem Äthylenglykol lieferte unter Cyclisierung in 40-proz. Ausbeute das Solanidan-Alkaloid Demissidin (**7**)<sup>8)</sup> vom Schmp. 215–217° und  $[\alpha]_D^{20}$ : +25.8°. Neben diesem isolierten Hauptprodukt ließen sich im Dünnschichtchromatogramm noch 5 Nebenprodukte nachweisen. Auch bei der analogen Behandlung des isomeren Amids **6** (s. weiter unten) bildet sich nach unseren dünn-schichtchromatographischen Befunden Demissidin als Hauptprodukt wie auch in glatter Reaktion mit 59-proz. Ausbeute aus dem Oxim **4**.

Diese ungewöhnlichen Ringschlußreaktionen erfordern in den beiden ersten Fällen formal Amidverseifung und Ammoniakabspaltung. Ob bei der Bildung von **7** aus **4** neben der Verseifung der Amidgruppierung eine Reduktion der Oximinogruppe oder deren Hydrolyse eintritt, ist ungeklärt. Im letzteren Fall würde das gebildete  $\gamma$ -Aminoketon spontan zum Carbinolamin cyclisieren<sup>3)</sup>, das durch reduktive Einwirkung von Kaliumglykolat in **7** übergehen kann<sup>9)</sup>. Wahrscheinlich ist jedoch, daß die genannten Ringschlüsse nach einem komplexen Reaktionsmechanismus unter Mitbeteiligung der nachbarständigen Stickstoff-Funktion ablaufen und in deren räumlicher Nahestellung ihre Ursache haben.

Für die große Bildungstendenz des (22*R*:25*S*)-Solanidan-Gerüsts wurden von uns bereits vorher andere Beispiele gefunden. So läßt sich (22*R*:25*S*)-22.26-Imino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) über sein *N*-Chlor-Derivat nicht nur durch Hofmann-Löffler-Freytag-Cyclisierung<sup>10)</sup>, sondern sogar schon durch einfache Alkalibehandlung der *N*-Chlor-Verbindung<sup>11)</sup> in Demissidin (**7**) überführen. Ein weiteres Beispiel dieser Art ist die platin-katalysierte Isomerisierung von 22-iso-Demissidin zu Demissidin<sup>12)</sup>.

Umsetzung des primären Steroidamins **5** mit 1 Äquivalent *N*-Chlor-succinimid in Methylenchlorid bei –5 bis –10° ergab nahezu quantitativ das Monochlor-Derivat **10**. Die Verbindung weist im UV-Spektrum ein schwaches Absorptionsmaximum bei 265 nm ( $\log \epsilon = 2.53$ ) auf. Erhitzen von **10** mit Natriummethylat in Methanol und anschließende saure Hydrolyse des nicht isolierten Imins **11** nach der Methode von *Ruschig* und Mitarbb.<sup>13)</sup> ergibt in 65-proz. Ausbeute wieder das 16-Keton **2**. Ein

7) *J. Schmidt-Thomé*, Chem. Ber. **88**, 895 (1955).

8) Vgl. *H.-G. Boit*, Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960, Akademie-Verlag, Berlin 1961.

9) Vgl. *K. Schreiber* und *H. Rönsch*, Tetrahedron [London] **21**, 645 (1965).

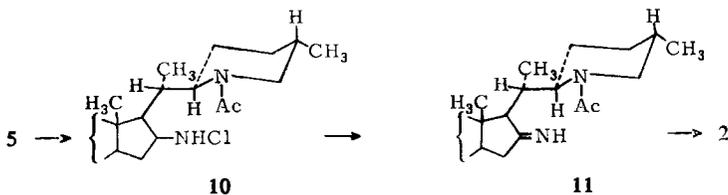
10) *G. Adam* und *K. Schreiber*, Tetrahedron Letters [London] **1963**, 943; Tetrahedron [London] **20**, 1719 (1964).

11) *G. Adam* und *K. Schreiber*, Angew. Chem. **76**, 752 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 633 (1964).

12) *K. Schreiber*, *Chr. Horstmann* und *G. Adam*, Chem. Ber. **97**, 2368 (1964).

13) *M. Ruschig*, *W. Fritsch*, *J. Schmidt-Thomé* und *W. Haede*, Chem. Ber. **88**, 883 (1955).

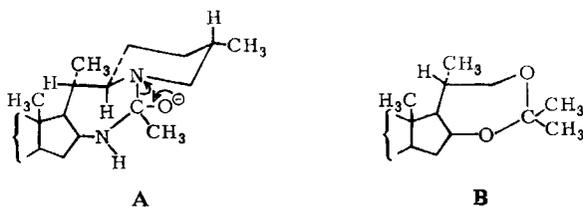
Versuch, die *N*-Chlor-Verbindung **10** unter den Bedingungen der Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion in Trifluoressigsäure zu photolysieren<sup>10)</sup>, führte nicht zum intramolekularen Angriff auf eine  $\delta$ -ständige C—H-Bindung, sondern lieferte nach alkalischer Behandlung und Chromatographie als einziges isolierbares Produkt das Ausgangsamin **5** zurück.



Bemerkenswert ist weiterhin das Verhalten des tert. Steroidamids **5** unter sauren Hydrolysebedingungen. 30stdg. Erhitzen mit 6.7*n* absol. äthanol. Salzsäure auf 110° im geschlossenen Gefäß\*) lieferte ein neues Aminosteroid, das durch Kristallisation der Hydrochloride aus Methanol/Aceton von unverändertem **5** abgetrennt wurde. Das in 69-proz. Ausbeute gewonnene schwerer lösliche neue Hydrochlorid vom Schmp. 320–323° (Zers.) weist dieselbe Bruttozusammensetzung  $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$  wie das Hydrochlorid des Ausgangsamins **5** auf; die entsprechende freie Base zeigt den Doppel-Schmp. 164–167° und 230–232° sowie  $[\alpha]_D^{25}$ : +26.8°. Die Struktur dieser Verbindung geht aus ihren IR-Daten und dem Molekülmassenspektrum hervor: Die starken IR-Maxima bei 1550, 1651 und 3305/cm sind für eine sek. Amidgruppierung charakteristisch; die scharfe Bande bei 3265 läßt sich einer sek. Aminogruppe, die breite Absorption bei 3395 und 3450/cm der  $\beta$ -Hydroxy-Gruppe zuordnen. Im Massenspektrum<sup>5)</sup> zeigt sich neben einem Peak der Massenzahl 457 ( $M-1$ ) ein starker, durch Fragmentierung zwischen C-20 und -22 entstehender Peak bei 360 ME ( $M-98$ ). Letzterer liegt im Vergleich zum Massenspektrum von **5** um 42 ME höher und zeigt somit an, daß sich die Acetylgruppe nicht mehr am Piperidinteil, sondern am Steroidkern befindet. Aus diesen Daten folgt, daß bei der Umsetzung des tert. Amids **5** mit äthanol. Salzsäure keine Verseifung zum Diamin, sondern 1.4-*N*→*N'*-Acylwanderung unter Bildung des sek. Amids **6** eintritt. Die Reaktion dürfte dabei über einen siebengliedrig-cyclischen Übergangszustand A verlaufen, der eine Konformation der Steroidseitenkette mit räumlicher Nahestellung beider Aminogruppen erfordert. Daß die Ausbildung eines solchen Siebenringes spannungsmäßig möglich ist, zeigt die Existenz von Acetoniden des Typs B, die von *Fieser* und Mitarbb.<sup>14)</sup> beschrieben wurden. Die Messung der scheinbaren Aciditätskonstanten von **5** und **6** ergab mit  $\text{pK}^*_{\text{MCS}}$ -Werten von 9.22 bzw. 9.06 nur relativ geringe Basizitätsunterschiede, so daß in erster Linie sterische Effekte für diese Reaktion verantwortlich sein dürften. Eine alkalikatalysierte oder thermische Acylwanderung in umgekehrter Richtung (**6** → **5**) konnte nicht beobachtet werden.

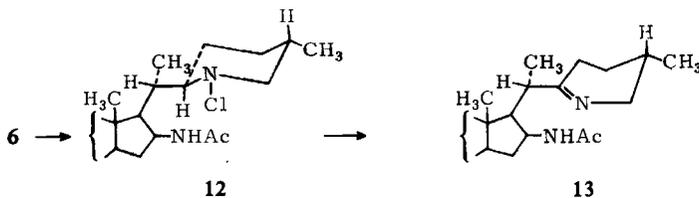
\*) Durchführung der Reaktion unter milderen Bedingungen, z. B. 4stdg. Erhitzen mit 2*n* absol. äthanol. Schwefelsäure oder 6.6*n* absol. äthanol. Salzsäure (mit oder ohne Einleiten von HCl-Gas) unter Rückfluß, ergab nur geringe Mengen an **6**.

<sup>14)</sup> D. L. *Klass*, M. *Fieser* und L. F. *Fieser*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3829 (1955).



Intramolekulare  $N \rightarrow N'$ -Acylwanderungen sind bisher nur in wenigen Fällen bekannt. So fand *Stirling*<sup>15)</sup> bei acylierten Äthylendiaminen des Typs  $\text{PhCO}-\text{NR}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ , daß der Acylrest unter Einwirkung von Alkali ( $\text{R} = \text{Ph}$ ) oder thermisch ( $\text{R} = \text{Cyclohexyl}$ ) zur prim. Aminogruppe wandert. Weiterhin wurden transannulare Umlagerungen bei 3.8-Diaza-bicyclo[3.2.1]octanen beschrieben<sup>16)</sup>, die irreversibel in Richtung  $\text{N}(8) \rightarrow \text{N}(3)$  unter der Einwirkung von Säuren, Alkalien und bei Erwärmung stattfinden. In allen diesen Fällen handelt es sich um 1.2- $N \rightarrow N'$ -Acylwanderungen. Hingegen ist die gefundene Isomerisierung  $5 \rightarrow 6$  unseres Wissens das erste Beispiel für eine 1.4- $N \rightarrow N'$ -Acylwanderung.

Acetylierung von **5** oder **6** mit Acetanhydrid/Pyridin bei Raumtemp. führt in 80-proz. Ausbeute zur *O.N.N'*-Triacetyl-Verbindung **8** mit IR-Banden bei 1238 (*O*-Acetyl), 1532 (sek. Amid), 1625 und 1682 (tert. und sek. Amid), 1735 (*O*-Acetyl) und 3308/cm (sek. Amid). Im Molekülmassenspektrum<sup>5)</sup> finden sich Hauptpeaks der Massenzahlen 541 ( $\text{M} - 1$ ), 499 ( $\text{M} - 43$ , Abspaltung von  $\text{CH}_3\text{CO}-$ ) und 402 ( $\text{M} - 140$ , Fragmentierung zwischen C-20 und -22). Die partielle Verseifung von **8** durch 1stdg. Erhitzen mit 2-proz. methanol. Kalilauge ergab in 82-proz. Ausbeute die  $3\beta$ -Hydroxy-Verbindung **9** mit IR-Banden bei 1532 (sek. Amid), 1611 sowie 1657 (tert. bzw. sek. Amid), 3315 (sek. Amid) und 3400/cm (Hydroxyl).



Das 22.26-Imino-cholestan **6** bildet mit *N*-Chlor-succinimid in glatter Reaktion das *N*-Chlor-Derivat **12**. Chlorwasserstoff-Abspaltung aus **12** durch 1stdg. Erhitzen mit 5-proz. methanol. Kalilauge führt nach  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Chromatographie in 53-proz. Ausbeute zum cyclischen Azomethin **13**, dessen Struktur durch das IR- und Massenspektrum gesichert wird: Im IR-Spektrum (Chloroform) treten Banden bei 1038 ( $\text{C}-\text{OH}$ ), 1517 (sek. Amid), 1645 (Schulter, Azomethin), 1660 und 3440 (sek. Amid) sowie 3605/cm (Hydroxyl) auf. Das Molekülmassenspektrum zeigt einen Peak der Massenzahl 455 ( $\text{M} - 1$ ); der Hauptpeak liegt jedoch bei 470 ME ( $\text{M} + 14$ ). Er ist nach unseren Befunden an anderen  $\text{C}-\text{N}$ -ungesättigten Steroiden für cyclische Azomethine dieses Strukturtyps charakteristisch und wahrscheinlich auf einen Oxydationsvorgang zurückzuführen<sup>5)</sup>. Weitere schwache Peaks treten bei 413 ( $\text{CH}_3\text{CO}-$

<sup>15)</sup> C. J. M. Stirling, J. chem. Soc. [London] 1958, 4531.

<sup>16)</sup> G. Cignarella, E. Testa und C. R. Pasqualucci, Tetrahedron [London] 19, 143 (1963).

Abspaltung) und 360 ME (Fragmentierung des F-Ringes) auf. Die katalytische Hydrierung von 13 ergab nach dünn-schichtchromatographischen Untersuchungen ein Gemisch des Amins 6 und vermutlich der 22*S*-isomeren Verbindung.

Wir danken Herrn Dr. R. Tümmeler, Forschungsinstitut Manfred von Ardenne, Dresden, für die Aufnahme der Molekül-Massenspektren, Herrn Dr. W. Simon, Zürich, für die Messung der p*K*-Werte sowie Fräulein U. Hof für sorgfältige experimentelle Mitarbeit. Die Mikroelementaranalysen wurden von Herrn Dr. A. Schoeller, Kronach/Obfr., sowie von Herrn Dr. W. Knobloch und Frau F. Knobloch †, Institut für Pharmakologie des Medizinisch-Biologischen Forschungszentrums Berlin-Buch der DAdW zu Berlin, ausgeführt.

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach Boëtius bestimmt und sind korrigiert. — Die spezif. Drehungen wurden in Chloroform gemessen. — Die IR-Spektren wurden mit dem Zeiss-Zweistrahl-Spektralphotometer UR 10 in Nujol aufgenommen, falls nicht anders angegeben. Die Substanzen trocknete man hierfür i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei Raumtemp. — Zur Aufnahme des UV-Spektrums diente das Perkin-Elmer-Spektralphotometer 137 UV. — Für die Mikroelementaranalysen wurden die Substanzen bei 110° i. Hochvak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/Paraffin bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. — Die Dünnschichtchromatographie erfolgte — falls nicht anders angegeben — an Kieselgel G (Merck) aufsteigend (Steighöhe ca. 10 cm) mit Methylenchlorid/Methanol (8:2) als Laufmittel, das vorher im Vol.-Verhältnis 1:1 mit 25-proz. Ammoniak geschüttelt wurde. Zur Sichtbarmachung diente Jodlösung (0.5 g Jod + 1 g KJ in 1 l Wasser).

(22*R*:25*S*)-3β-Acetoxy-22.26-acetylimino-5α-cholestanon-(16) (1) wurde nach Sato und Latham jr.<sup>3)</sup> durch CrO<sub>3</sub>-Oxydation von (22*R*:25*S*)-3β-Acetoxy-22.26-acetylimino-5α-cholestanol-(16) (O(3).*N*-Diacetyl-dihydrotomatidin B) dargestellt. Aus Aceton/Wasser Nadeln vom Schmp. 156–158° und  $[\alpha]_D^{25}$ : –134.2° (*c* = 0.412).

C<sub>31</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>4</sub> (499.7) Ber. C 74.51 H 9.88 Gef. C 74.32 H 9.74

IR: 1244 (*O*-Acetyl), 1643 (tert. Amid), 1728/cm (*O*-Acetyl und 5-Ring-Keton).

(22*R*:25*S*)-3β-Hydroxy-22.26-acetylimino-5α-cholestanon-(16) (2)

a) Nach l. c.<sup>3)</sup> durch Verseifung von 1 mit 2-proz. methanol. Kalilauge. Aus Methylenchlorid/Hexan Nadeln vom Schmp. 259–261° und  $[\alpha]_D^{25}$ : –136.1° (*c* = 0.461) (Lit.<sup>3)</sup>: Schmp. 256–258°).

b) Aus (22*R*:25*S*)-16β-Chloramino-22.26-acetylimino-5α-cholestanol-(3β) (10): 100 mg 10 wurden mit einer Lösung aus 39 mg Natrium in 4 ccm absol. Methanol 1 Stde. unter Durchleiten von Argon auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung des Imins 11 wurde vorsichtig unter Kühlen mit 2*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert und nach 30 Min. bei Raumtemp. mit Wasser versetzt. Es schieden sich 60 mg (65%) Kristalle vom Schmp. 253–256° ab. Aus Methylenchlorid/Hexan Nadeln vom Schmp. 258–260° und  $[\alpha]_D^{25}$ : –135.4° (*c* = 0.502), die sich in allen Eigenschaften mit dem nach a) erhaltenen Produkt als identisch erwiesen.

(22*R*:25*S*)-22.26-Acetylimino-5α-cholestandiol-(3β.16β) (3): 50 mg 16-Keton 2 wurden in 12 ccm Eisessig nach Zusatz von 32 mg PtO<sub>2</sub> bei Raumtemp. 10 Stdn. mit Wasserstoff geschüttelt. Aufarbeitung wie vorstehend lieferte 50 mg (Ausb. praktisch quantitativ) kristallines Produkt vom Schmp. 228–233°. Aus Aceton/Wasser Nadeln vom Schmp. 231–233° und  $[\alpha]_D^{25}$ : –12.7° (*c* = 0.537). Die Verbindung war nach Misch-Schmp., IR-Spektrum und

dünnschichtchromatographischem Verhalten mit einer nach *Sato* und *Latham jr.*<sup>3)</sup> durch partielle Verseifung von (22*R*:25*S*)-3 $\beta$ -Acetoxy-22.26-acetylimino-5 $\alpha$ -cholestanol-(16 $\beta$ ) dargestellten authent. Probe vom Schmp. 232–233° und  $[\alpha]_D^{20}$ : –15.1°\*) identisch.

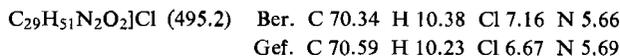
(22*R*:25*S*)-16-Oximino-22.26-acetylimino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) (4): 2.82 g **2** wurden mit einer filtrierten Lösung aus 7 g *Hydroxylaminhydrochlorid* und 14 g *Natriumacetat* in 200 ccm Äthanol versetzt und 3.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen auf das halbe Vol., Zugabe von heißem Wasser und 12stdg. Stehenlassen kristallisierten 2.88 g (Ausb. fast quantitativ) dünnschichtchromatographisch einheitliches ( $R_F$  0.28) *Oxim 4* vom Schmp. 270–273°. Die Analysenprobe zeigte nach 2maligem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser Schmp. 273–274° und  $[\alpha]_D^{20}$ : –69.8° ( $c = 0.419$ ).



(22*R*:25*S*)-16 $\beta$ -Amino-22.26-acetylimino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) (5): 2.84 g *Oxim 4* wurden in 200 ccm Eisessig mit 2 g frisch vorbereitetem *PtO<sub>2</sub>* bei Raumtemp. hydriert. Die ber. Menge *Wasserstoff* (560 ccm) wurde innerhalb 3 Stdn. aufgenommen. Das mit dem doppelten Vol. Wasser versetzte Filtrat wurde unter Kühlung und Rühren mit verd. *Ammoniak* alkalisiert. Der erhaltene amorphe Niederschlag ergab aus Methanol/verd. *Ammoniak* 2.33 g (89%) Nadeln vom Schmp. 226–230° ( $R_F$  0.17); nach zwei weiteren Kristallisationen Schmp. 231–233° und  $[\alpha]_D^{20}$ : –23.3° ( $c = 0.500$ ),  $pK^*_{MCS}$  9.22.



*Hydrochlorid*: Durch Einleiten von *HCl* in eine benzol. Lösung von **5**. Aus Methanol/Aceton Nadeln vom Schmp. 278–281° (Zers.).



*Demissidin* ((22*R*:25*S*)-5 $\alpha$ -Solanidanol-(3 $\beta$ ), 7)

a) Aus (22*R*:25*S*)-16-Oximino-22.26-acetylimino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) (4): 38 mg **4** wurden mit 450 mg *KOH* in 3 ccm Äthylenglykol unter Durchleiten von Argon 2.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Aus der mit Wasser versetzten Lösung kristallisierten 22 mg (59%) **7** in Nadeln vom Schmp. 209–215°, die nach zwei weiteren Kristallisationen Schmp. 217–219° und  $[\alpha]_D^{20}$ : +26.9° ( $c = 0.481$ ) zeigten. Die Verbindung erwies sich nach Misch-Schmp., IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm ( $R_F$  0.57) mit authent. *Demissidin* (Lit.<sup>10)</sup>: Schmp. 217–219°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +26.8°) als identisch.

b) Aus (22*R*:25*S*)-16 $\beta$ -Amino-22.26-acetylimino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) (5): 23 mg **5** wurden, wie unter a) beschrieben, mit *KOH*/Äthylenglykol erhitzt und aufgearbeitet. Kristallisation des Rohprodukts (20 mg) aus Methanol/Wasser lieferte 8 mg (40%) Nadeln vom Schmp. 215–217° und  $[\alpha]_D^{20}$ : +25.8° ( $c = 0.452$ ), die in allen Eigenschaften mit authent. *Demissidin* (7) übereinstimmten. Im Dünnschichtchromatogramm der Mutterlaugenrückstände traten Flecke mit  $R_F$  0.57 (7), 0.45, 0.32, 0.28, 0.18 (Ausgangsmaterial 5) und 0.11 (Verbindung 6?) auf.

c) Aus (22*R*:25*S*)-16 $\beta$ -Acetamino-22.26-imino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) (6): 1 mg **6** wurde, wie unter a) beschrieben, mit *KOH*/Äthylenglykol erhitzt. Nach Versetzen mit gesätt. NaCl-Lösung wurde mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert und die organ. Phase nach Waschen und Trocknen dünnschichtchromatographisch untersucht. Als Hauptprodukt lag *Demissidin* (7) mit  $R_F$  0.57 vor; Nebenflecke traten bei  $R_F$  0.45, 0.37, 0.28, 0.22 und 0.11 (Ausgangsmaterial 6) auf.

\*) Der von diesen Autoren für **3** angegebene höhere Drehwert von –25° (Chloroform) konnte nicht bestätigt werden.

(22R: 25S)-16 $\beta$ -Chloramino-22.26-acetylimino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) (10): 200 mg **Amin 5** wurden in 35 ccm gereinigtem Methylenchlorid bei  $-5$  bis  $-10^\circ$  innerhalb 30 Min. mit 58 mg (1 Äquiv.) *N*-Chlor-succinimid in 5 ccm Methylenchlorid unter Rühren umgesetzt. Nach weiteren 30 Min. Rühren bei Raumtemp. wurde 3mal mit Wasser ausgeschüttelt und nach Trocknen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> das Lösungsmittel i. Vak. bei  $20^\circ$  abdestilliert. Man erhielt 214 mg (Ausb. prakt. quantitativ) kristallines **10** vom Schmp. ab  $145^\circ$  (Zers.) und  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-3.4^\circ$  ( $c = 0.457$ ), das sich im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G, Merck, Methylenchlorid/Methanol 9:1) als einheitlich erwies ( $R_F$  0.67, Ausgangsmaterial  $R_F$  0.06). Die Verbindung gibt in Essigsäure oder Trifluoressigsäure mit KJ-Lösung sofortige Jodausscheidung.

*Versuch einer Photolyse von 10*: 100 mg **10** wurden in 4 ccm frisch dest. Trifluoressigsäure bei maximal  $25^\circ$  unter Durchleiten von Argon mit UV-Licht bestrahlt (Quecksilberhochdruckbrenner Th U 500, Thelta Elektroapparate, Zella-Mehlis, Leistungsaufnahme 500 Watt, Kolbenabstand 20 cm). Nach 20 Min. war mit KJ/Stärke kein positives Chlor mehr nachweisbar. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgezogen, der ölige Rückstand mit 10 ccm 10-proz. methanol. Kalilauge 1 Stde. unter Argon unter Rückfluß erhitzt. Der nach Einengen i. Vak. und Zugabe von gesätt. NaCl-Lösung erhaltene Niederschlag (80 mg) enthielt laut Dünnschichtchromatogramm als Hauptprodukt das 16-Amin **5** mit  $R_F$  0.17 sowie drei Nebenprodukte mit  $R_F$  0.30, 0.36 und 0.40. Man löste in 4 ccm Benzol und chromatographierte an 3.5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Woelm, basisch, standardisiert nach Brockmann, Akt.-St. III; Fraktionen zu 2.5 ccm). Die Frakt. 1–6 wurden mit Benzol, 7–14 mit Benzol/Äther (8:2), 15–20 mit Benzol/Äther (1:1), 21–24 mit Äther, 25–30 mit Äther/Methanol (95:5) und Frakt. 31–35 mit Äther/Methanol (90:10) eluiert. Frakt. 15–20 lieferten 7 mg nicht kristallisierende Nebenprodukte mit  $R_F$  0.40, 0.36 und 0.30. Frakt. 25–35 ergaben nach Kristallisation aus Methanol/verd. Ammoniak 31 mg (34%) Nadeln vom Schmp.  $227-230^\circ$  und  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-22.8^\circ$  ( $c = 0.481$ ), identisch nach Misch-Schmp., IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm mit authent. **5**.

(22R: 25S)-16 $\beta$ -Acetamino-22.26-imino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) (6): 800 mg **5** wurden mit 120 ccm 6.7*n* absol. äthanol. Salzsäure 30 Stdn. im geschlossenen Gefäß auf  $110^\circ$  erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert und der schaumig-amorphe Rückstand mehrfach aus Methanol/Aceton umkristallisiert. Man erhielt 597 mg (69%) Nadeln von 6-Hydrochlorid, Schmp.  $312-317^\circ$ . Die noch 2mal umkristallisierte Analysenprobe zeigte Schmp.  $320-323^\circ$  (Zers.).

C<sub>29</sub>H<sub>51</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl (495.2) Ber. C 70.34 H 10.38 Cl 7.16 N 5.66

Gef. C 69.86 H 10.46 Cl 6.87 N 5.69

Der Rückstand der Hydrochlorid-Kristallisation bestand nach dem Dünnschichtchromatogramm aus einem Gemisch von **6** ( $R_F$  0.11) sowie Ausgangsamin **5** ( $R_F$  0.17) und wurde einem nächsten Ansatz zugesetzt.

Die freie Base **6** erhielt man durch Lösen des Hydrochlorids (600 mg) in heißem Methanol und vorsichtige Zugabe von verd. Ammoniak: 485 mg (87%) Nadeln, die nach zwei weiteren Kristallisationen Doppel-Schmp.  $164-167^\circ$  und  $230-232^\circ$  sowie  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+26.8^\circ$  ( $c = 0.513$ ) zeigten,  $pK^*_{MCS}$  9.06.

C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (458.7) Ber. N 6.11 Gef. N 6.10

(22R: 25S)-16 $\beta$ -Acetamino-3 $\beta$ -acetoxy-22.26-acetylimino-5 $\alpha$ -cholestan (8)

a) Aus (22R: 25S)-16 $\beta$ -Amino-22.26-acetylimino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) (**5**): 10 mg **5** in 0.3 ccm wasserfreiem Pyridin wurden mit 0.2 ccm Acetanhydrid 16 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Versetzen mit Wasser lieferte ein amorphes Produkt, das aus Hexan 9.2 mg (78%) Prismen vom Schmp.  $213-215^\circ$  und  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+4.3^\circ$  ( $c = 0.516$ ) ergab.

C<sub>33</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (542.8) Ber. C 73.02 H 10.03 N 5.16 Gef. C 73.30 H 9.96 N 5.03

b) *Aus* (22*R*:25*S*)-16 $\beta$ -Acetamino-22.26-imino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) (6): Acetylierung von 26 mg **6**, wie unter a), ergab 25.2 mg (82%) Kristalle vom Schmp. 213–215° und  $[\alpha]_D^{20}$ : +4.9° ( $c = 0.503$ ), die sich in jeder Hinsicht mit nach a) dargestelltem **8** als identisch erwiesen.

(22*R*:25*S*)-16 $\beta$ -Acetamino-22.26-acetylimino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) (9): 45 mg **8** wurden mit 7 ccm 2-proz. methanol. Kalilauge 1 Stde. in Argon-Atmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Bei vorsichtiger Zugabe von heißem Wasser kristallisierten 34 mg (82%) vom Schmp. 215–218°. 2maliges Umlösen aus Methylenchlorid/Hexan erhöhte den Schmp. auf 222–223°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +1.2° ( $c = 0.415$ ).

$C_{31}H_{52}N_2O_3$  (500.8) Ber. C 74.35 H 10.47 Gef. C 74.12 H 10.23

(22*R*:25*S*)-16 $\beta$ -Acetamino-22.26-chlorimino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) (12): Umsetzung von 200 mg **6** mit *N*-Chlor-succinimid, wie für die *N*-Chlorierung von **5** beschrieben, lieferte 202 mg (94%) kristallines **12** vom Schmp. 280° (Zers. nach vorheriger Bräunung) und  $[\alpha]_D^{20}$ : +45.9° ( $c = 0.440$ ). **12** zeigt im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G, Merck, Methylenchlorid/Methanol 9:1)  $R_F$  0.50 (Ausgangsmaterial  $R_F$  0.04) neben Spuren einer zweiten Verbindung vom  $R_F$  0.61. **12** gibt in Essigsäure oder Trifluoressigsäure mit KJ-Lösung sofortige Jodausscheidung.

(25*S*)-16 $\beta$ -Acetamino-22.26-imino- $\Delta^{22(N)}$ -5 $\alpha$ -cholestenol-(3 $\beta$ ) (13): 180 mg *N*-Chlor-Derivat **12** wurden mit 25 ccm 5-proz. methanol. Kalilauge 1.5 Stdn. in Argon-Atmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wurde der abgeschiedene Niederschlag (140 mg) in 30 ccm Benzol an 9 g  $Al_2O_3$  (Merck, standardisiert nach Brockmann, Akt.-St. I) chromatographiert (Fraktionen zu 5 ccm). Die Fraktt. 1–9 wurden mit Benzol, 10–15 mit Benzol/Äther (1:1), 16–23 mit Äther, 24–32 mit Äther/Methanol (98:2), 33–44 mit Äther/Methanol (95:5) und Fraktt. 45–53 mit Äther/Methanol (90:10) eluiert. Die kristallinen Rückstände der Fraktt. 33–46 ( $R_F$  0.25) ergaben aus Aceton/Hexan 88 mg (53%) lange Nadeln vom Doppel-Schmp. 155–160° und 204–206° sowie  $[\alpha]_D^{20}$ : –26.8° ( $c = 0.437$ ).

$C_{29}H_{48}N_2O_2$  (456.7) Ber. C 76.27 H 10.59 N 6.13 Gef. C 76.28 H 10.54 N 5.87

Die Fraktionen 47–53 enthielten 15 mg *Amin* **6** ( $R_F$  0.11), das noch mit wenig **13** ( $R_F$  0.25) verunreinigt war.

*Katalytische Hydrierung von 13*: 1 mg **13** wurde mit 1 mg  $PtO_2$  in 3 ccm Eisessig 5 Stdn. bei Raumtemp. hydriert. Das durch Einengen i. Vak., Alkalisieren mit Ammoniak und Methylenchlorid-Extraktion gewonnene Reaktionsprodukt wurde dünn-schichtchromatographisch untersucht: 2 Flecken mit  $R_F$  0.11 (*Amin* **6**) und 0.15 (vermutlich das 22*S*-Isomere von **6**). [33/66]