

Günter Adam und Klaus Schreiber

Solanum-Alkaloide, LXXIV¹⁾

Intramolekulare Katalyse und 1.4-N→O-Acylwanderung bei (22*S*:25*R*)-22.26-Imino-5α-cholestandiol-(3β.16β)-Derivaten

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

(Eingegangen am 4. April 1966)

Bei partieller Acetylierung von (22*S*:25*R*)-22.26-Imino-5α-cholestandiol-(3β.16β) (Tetrahydro-solasodin A, **1**) mit Acetanhydrid/Pyridin bei Raumtemperatur (30 Min.) entstehen 36% *N*-Monoacetat **3**, 6% *O*(3)-*N*-Diacetat **4**, 35% *O*(16)-*N*-Diacetat **5** und 12% *O*.*O*-Triacetat **2**. Dehydrierung der partiell acetylierten Iminocholestandiole **3–5** liefert die entsprechenden Ketone **6**, **7** bzw. **9**. Die Acetamidgruppe in **7** und **9** zeigt gegenüber 2-proz. methanol. Kalilauge unterschiedliche Beständigkeit. Während das *O*(3)-*N*-Diacetyl-16-keton **7** in normaler Reaktion zur *N*-Monoacetyl-Verbindung **8** hydrolysiert wird, erfolgt unter gleichen Bedingungen beim *O*(16)-*N*-Diacetyl-3-keton **9** neben Entacetylierung am *O*(16) zugleich Verseifung der Acetylamino-Gruppe unter Bildung von **10**. Die im Gegensatz zu den Befunden in der (22*R*:25*S*)-Reihe leichte Acetylierbarkeit der 16β-Hydroxy-Gruppe sowie die ungewöhnlich glatte Spaltung der *N*-Acetyl-Gruppe in **9** läßt sich durch intramolekulare Katalyse deuten. Eine derartige Wechselwirkung wird durch eine intramolekulare 1.4-N→O-Acylwanderung bei Säurebehandlung der *N*-Monoacetyl-Verbindung **3** bestätigt. Das hierbei entstehende *O*(16)-Monoacetyl-Derivat **15** wurde auf einem neuen Weg aus Soladulcidin (**12**) über das cyclische Azomethin **13** und die *O*.*O*-Diacetyl-Verbindung **14** synthetisiert.

In der vorangehenden Mitteilung dieser Reihe¹⁾ berichteten wir über die Synthese und einige Reaktionen von 16β-amino-substituierten (22*R*:25*S*)-Iminocholestandiol-Derivaten. Voraussetzung für die Einführung der Stickstoff-Funktion an C-16 war hierbei die partielle Acetylierbarkeit des als Ausgangsmaterial verwendeten (22*R*:25*S*)-22.26-Imino-5α-cholestandiols-(3β.16β) (Dihydrotomatidin B) zur *O*(3)-*N*-Diacetyl-Verbindung, die über Oxydation, Oximierung und katalytische Hydrierung eine selektive Umwandlung der 16β-ständigen OH-Gruppe in die primäre Aminogruppe gestattet. Im folgenden wird über Umsetzungen ausgehend von (22*S*:25*R*)-22.26-Imino-5α-cholestandiol-(3β.16β) (Tetrahydro-solasodin A, **1**)²⁾ berichtet. Ausgangspunkt dieser Untersuchungen war die Fragestellung, ob auch in dieser sterischen Reihe eine selektive Acetylierbarkeit der 3β-Hydroxy- und der 22.26-Imino-Gruppe möglich ist.

Im Gegensatz zur entsprechenden (22*R*:25*S*)-Verbindung³⁾ liefert (22*S*:25*R*)-22.26-Imino-5α-cholestandiol-(3β.16β) (**1**) mit Acetanhydrid/Pyridin bei 2stdg. Erhitzen

¹⁾ LXXIII. Mitteil.: G. Adam und K. Schreiber, Chem. Ber. **99**, 2275 (1966).

²⁾ H. Rochelmeyer, Arch. Pharmaz. **277**, 329 (1939); L. H. Briggs, R. P. Newbold und N. E. Stace, J. chem. Soc. [London] **1942**, 3.

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

unter Rückfluß⁴⁾ oder 23stdg. Reaktion bei Raumtemperatur⁵⁾ ausschließlich die *O.O.N*-Triacetyl-Verbindung **2**. Trotzdem sollte auch in **1** — bedingt durch den großen 17 β -Substituenten und die C-18-Methyl-Gruppe — für die 16 β -ständige Hydroxygruppe eine größere sterische Hinderung und damit eine langsamer verlaufende Acetylierung zu erwarten sein als für die 3 β -OH-Gruppe. Deshalb wurde versucht, durch schonendere Acetylierungsbedingungen eine partielle *O*(3).*N*-Diacetylierung des (22*S*: 25*R*)-Iminocholestandiols **1** zu erreichen. Die Umsetzung mit überschüssigem Acetanhydrid in siedendem Dioxan oder Methylenchlorid zeigte jedoch eine viel raschere Acetylierbarkeit der 16-OH-Gruppe. Anstelle der erwarteten *O*(3).*N*-Diacetyl-Verbindung **4** lag stets viel mehr der bekannten⁶⁾ *O*(16).*N*-Diacetyl-Verbindung **5** im Reaktionsgemisch vor. Ähnliche Befunde wurden auch bei der zeitlichen Verfolgung der Acetylierung von **1** mit Acetanhydrid/Pyridin bei Raumtemperatur erhalten. Das Ergebnis eines präparativen Ansatzes nach 30 Min. Reaktionsdauer mit nachfolgender säulenchromatographischer Trennung der Reaktionsprodukte an Al₂O₃ zeigt die Tabelle.

Produkte der Acetylierung von (22*S*: 25*R*)-22.26-Imino-5 α -cholestandiol-(3 β .16 β) (**1**)

| Verbindung | % Ausbeute | R _F -Wert | Farbe mit Jod |
|---|------------|----------------------|---------------|
| <i>N</i> -Monoacetyl-Verbindung 3 | 36 | 0.51 | gelb |
| <i>O</i> (3). <i>N</i> -Diacetyl-Verbindung 4 | 6 | 0.68 | goldgelb |
| <i>O</i> (16). <i>N</i> -Diacetyl-Verbindung 5 | 35 | 0.58 | goldgelb |
| <i>O.O.N</i> -Triacetyl-Verbindung 2 | 12 | 0.76 | goldgelb |

Nach 30 Min. Reaktionszeit liegt somit fast 6mal soviel *O*(16).*N*-Diacetyl-Verbindung **5** als *O*(3).*N*-Diacetyl-Verbindung **4** vor, daneben als weiteres Hauptprodukt das *N*-Monoacetat **3**⁵⁾ neben 12% Triacetyl-Verbindung **2**. Verlängerte Reaktionsdauer bewirkt eine rasche Abnahme von **3**, **4** und **5** zugunsten von **2**, das nach 3 Stdn. praktisch als alleiniges Reaktionsprodukt anwesend ist.

Die *O*(3).*N*-Diacetyl-Verbindung **4** zeigt im IR-Spektrum die erwarteten Banden bei 1625 (*N*-Acetyl), 1723 (*O*-Acetyl) und 3360/cm (Hydroxy). Im Elektronenanlagerungs-Massenspektrum⁷⁾ tritt neben dem Peak bei *m/e* 500 (*M* — 1) ein starker Peak bei *m/e* 361 (*M* — 140) auf, der auf eine für Verbindungen des 22.26-Imino-cholestan-Typs charakteristische Fragmentierung zwischen C-20 und C-22 zurückzuführen ist (Abspaltung des Piperidinringes)⁸⁾. Die Konstitution von **4** wird durch das Ergebnis der Chromsäure-Oxydation mit *Kiliani*-Reagens⁹⁾ bestätigt, wobei das 5-Ring-Keton **7** mit IR-Banden bei 1640 (*N*-Acetyl) und 1733/cm (*O*-Acetyl und 5-Ring-Keton) entsteht. Verbindung **7** weist im Elektronenanlagerungs-Massenspektrum Hauptpeaks

⁴⁾ L. H. Briggs und T. O'Shea, J. chem. Soc. [London] 1952, 1654.

⁵⁾ K. Schreiber und G. Adam, Liebigs Ann. Chem. 666, 155 (1963).

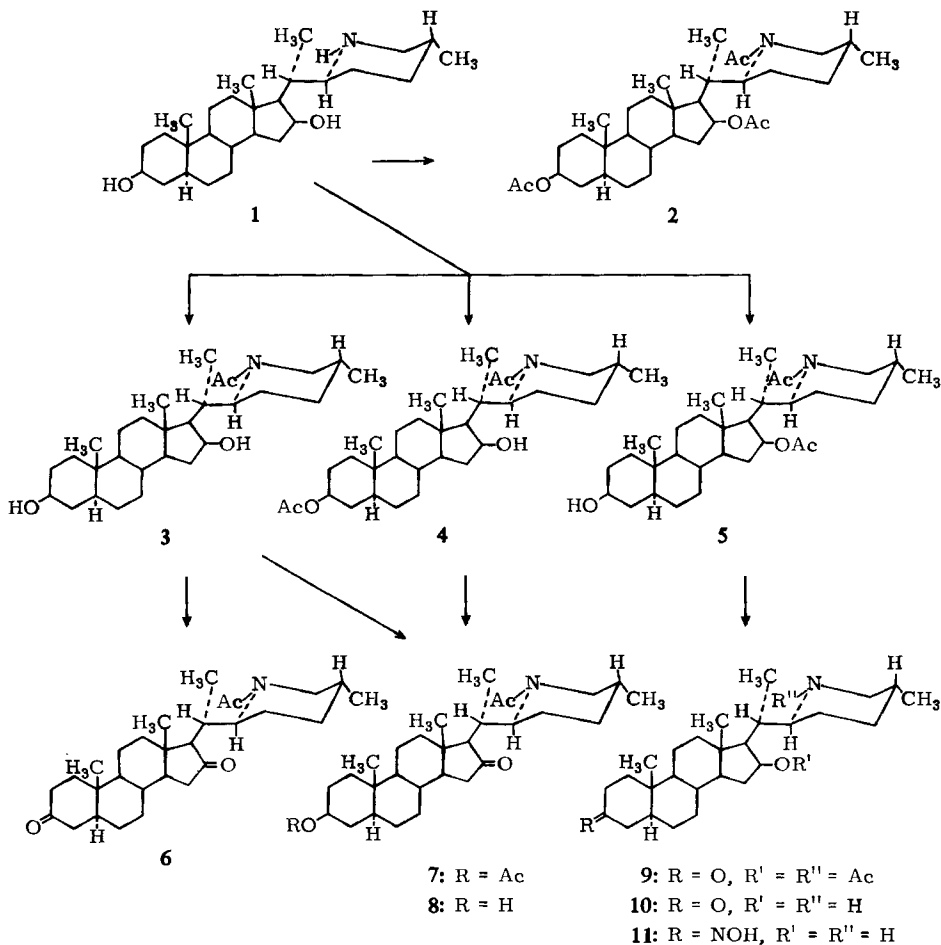
⁶⁾ K. Schreiber, A. Walther und H. Rönisch, Tetrahedron [London] 20, 1939 (1964).

⁷⁾ Zur Methodik der Elektronenanlagerungs-Massenspektrographie, vgl. M. von Ardenne, K. Steinfelder, R. Tümmeler und K. Schreiber, Experientia [Basel] 19, 178 (1963).

⁸⁾ M. von Ardenne, K. Steinfelder, R. Tümmeler, G. Adam und K. Schreiber, Veröffentlichung in Vorbereitung.

⁹⁾ 53 g Chrom(VI)-oxid und 80 g konz. H₂SO₄ in 400 ccm Wasser: H. Kiliani, Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 676 (1913).

bei m/e 498 ($M - 1$) und 359 ($M - 140$, Fragmentierung zwischen C-20 und C-22) auf. Dagegen liefert die Chromsäure-Oxydation der $O(16).N$ -Diacetyl-Verbindung 5 das bekannte⁶⁾ 6-Ring-Keton 9.



Die im Gegensatz zu den Befunden in der (22*R*:25*S*)-Reihe leichte Acetylierbarkeit der 16 β -Hydroxy-Gruppe von 1 veranlaßt uns, bei dieser Veresterung eine intramolekulare Katalysewirkung der nachbarständigen sekundären Aminogruppe anzunehmen.

Ein gut untersuchtes Beispiel intramolekularer Katalyse ist die leichte Solvolyse von 1,3-diaxialen Hydroxyacetaten durch Mitbeteiligung der axialen Hydroxygruppe^{10,11}. Weiter-

¹⁰⁾ S. M. Kupchan, Internat. Symposium über Chemie und Stereochemie der Steroid- und Indolalkaloide vom 14.–18. September 1965 in Smolenice (ČSSR); vgl. Abh. dtsh. Akad. Wiss. Berlin, Kl. Chem., Geol. Biol., im Druck.

¹¹⁾ S. M. Kupchan und W. S. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3864 (1956); H. B. Henbest und B. J. Lovell, Chem. and Ind. **1956**, 278; J. chem. Soc. [London] **1957**, 1965; S. M. Kupchan, W. S. Johnson und S. Rajagopalan, Tetrahedron [London] **7**, 47 (1959); S. M. Kupchan und C. R. Narayanan, J. Amer. chem. Soc. **81**, 1913 (1959); S. M. Kupchan, S. P. Eriksen und M. Friedman, J. Amer. chem. Soc. **88**, 343 (1966).

hin wurde kürzlich von Kupchan und Mitarbb. über die intramolekulare Mitbeteiligung tertiären Stickstoffs bei der Solvolyse von *O*(16)-Ceveratrumalkaloid-Estern^{10,12)} sowie über die Reaktions erleichterung bei der Acylierung von tertiären OH-Gruppen alicyclischer 1.3-diaxialer Diole durch tertiären Stickstoff^{10,13)} berichtet.

Weitere Untersuchungen zeigten, daß sich ein solcher Nachbargruppeneffekt¹⁴⁾ in der (22*S*:25*R*)-Reihe auch durch eine ungewöhnlich leichte Verseifbarkeit der *N*-Acetyl-Gruppe manifestiert. So steht das Verhalten der beiden strukturisomeren Ketone **7** und **9** gegenüber 2-proz. methanol. Kalilauge in einem bemerkenswerten Gegensatz. 1 stdg. Erhitzen von **7** mit diesem Reagens liefert in normaler Reaktion und 83-proz. Ausbeute das *N*-Acetyl-hydroxyketon **8**, dessen Struktur aus dem IR-Spektrum mit Banden bei 1620 (tert. Amid), 1636 (5-Ring-Keton) und 3390/cm (Hydroxyl) sowie dem Elektronenanlagerungs-Massenspektrum mit Peaks bei *m/e* 456 (*M* - 1) und 317 (*M* - 140, Fragmentierung zwischen C-20 und C-22) hervorgeht. Verbindung **8** wurde in geringen Mengen auch bei der Chromsäure-Oxydation des 3.16-Diols **3** erhalten, wobei als Hauptprodukt das Dion **6** mit IR-Banden bei 1639 (tert. Amid), 1708 (6-Ring-Keton) und 1729/cm (5-Ring-Keton) entsteht.

Hingegen wird bei 1 stdg. Erhitzen des 3-Ketons **9** mit 2-proz. methanol. Kalilauge außer der 16 β -Acetoxy-Gruppe auch die *N*-Acetyl-Gruppe glatt hydrolysiert. Man erhält in 71-proz. Ausbeute die bekannte¹⁵⁾ 16 β -Hydroxy-Verbindung **10**, die zur Charakterisierung in das Oxim **11** übergeführt wurde. Eine leichte Hydrolysierbarkeit der *N*-Acetyl-Gruppe wurde von uns auch bei der Triacetyl-Verbindung **2** beobachtet⁵⁾. Bei acetylierten Derivaten der (22*S*:25*S*)-³⁾ und (22*R*:25*S*)-Reihe^{3,16)} sowie bei 16 β -amino-¹⁾ und 16-unsubstituierten¹⁷⁾ Verbindungen erfolgt mit 2-proz. methanol. Kalilauge kein Angriff auf die *N*-Acetyl-Gruppe. Ebenso läßt sich die sonst **2** entsprechende 16 α -Verbindung durch 1 stdg. Erhitzen mit 2-proz. methanol. Kalilauge normal verseifen und liefert in 84-proz. Ausbeute die erwartete *N*-Acetyl-Verbindung¹⁸⁾. Eine Hydrolyse der Amidgruppierung erfolgt in diesen Fällen erst unter den drastischen Bedingungen der *Schmidt-Thomé*-Verseifung¹⁹⁾ mit Kaliumhydroxid in siedendem Äthylenglykol (vgl. z. B. Lit.¹⁶⁾).

Diese Befunde machen deutlich, daß die beobachteten intramolekularen Katalyseeffekte nur bei 16 β -Hydroxy-22.26-imino-cholestanen mit (22*S*:25*R*)-Konfiguration auftreten. Die besonderen sterischen Verhältnisse dieser Reihe im Sinne einer räumlichen Nahestellung beider funktioneller Gruppen wird durch das Auftreten einer *N*→*O*-Acylwanderung bestätigt: Beim Stehenlassen der *N*-Acetyl-Verbindung **3** in 6*n* absol. äthanol. Salzsäure bei Raumtemperatur tritt rasche Wanderung der Acetylgruppe unter Bildung der *O*(16)-Acetyl-Verbindung **15** ein. Die bereits bekannte¹⁵⁾ Substanz wurde von uns auf folgendem unabhängigen Wege dargestellt: Saure Acylierung des natürlichen Spirosolan-Alkaloids Soladulcidin (**12**) nach der Methode von *Sato*

¹²⁾ S. M. Kupchan, S. P. Eriksen und Y. T. S. Liang, J. Amer. chem. Soc. **88**, 347 (1966).

¹³⁾ S. M. Kupchan, J. H. Block und A. C. Ilseberg, J. Amer. chem. Soc. **1966**, im Druck.

¹⁴⁾ Eine neue Übersicht über Nachbargruppeneffekte bei Naturstoffen findet sich bei S. S. Chibber und T. R. Seshadri, Current Sci. [Bangalore] **1965**, 238.

¹⁵⁾ Y. Sato, H. G. Latham jr. und E. Mosettig, J. org. Chemistry **22**, 1496 (1957).

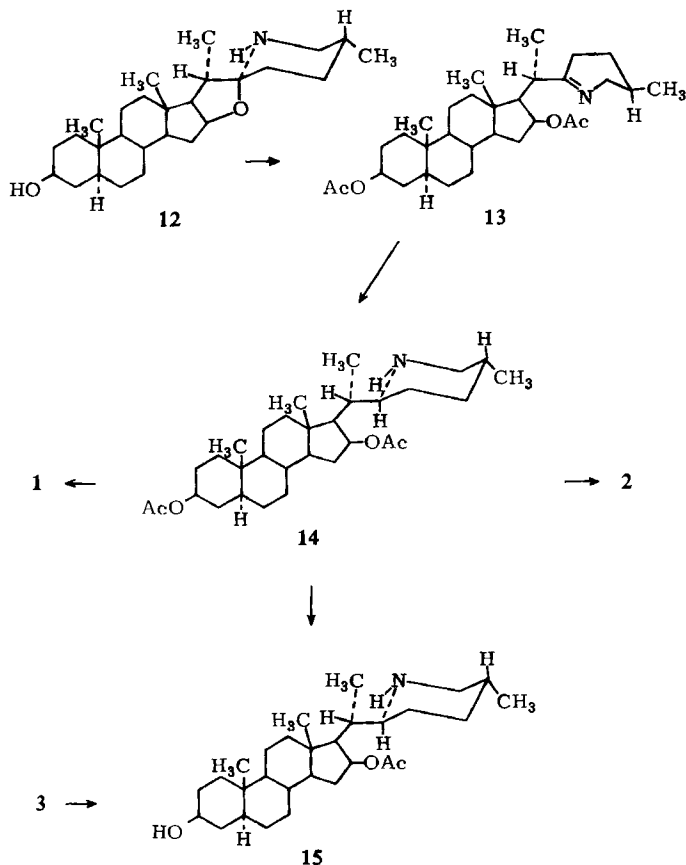
¹⁶⁾ K. Schreiber und H. Rönsch, Liebigs Ann. Chem. **681**, 196 (1965).

¹⁷⁾ K. Schreiber und G. Adam, Chem. Ber. **97**, 2358 (1964).

¹⁸⁾ K. Schreiber und G. Adam, Liebigs Ann. Chem. **666**, 176 (1963).

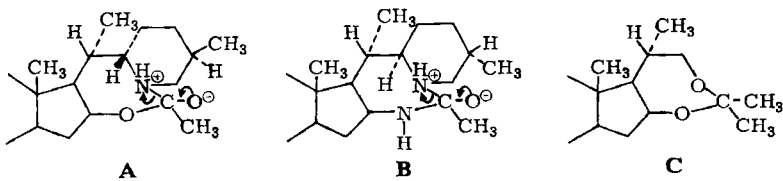
¹⁹⁾ J. Schmidt-Thomé, Chem. Ber. **88**, 895 (1955).

und Mitarbb.¹⁵⁾ mit Acetanhydrid in Zinkchlorid/Eisessig lieferte unter Öffnung des E-Ringes das cyclische Azomethin **13** mit IR-Banden bei 1658 (C=N) und 1734/cm (O-Acetyl). Anschließende katalytische Hydrierung von **13** mit PtO₂/Eisessig ergibt stereospezifisch die (22*S*:25*R*)-3.16-Diacetyl-Verbindung **14**, die mit Acetanhydrid/Pyridin in die Triacetyl-Verbindung **2** und bei vollständiger Verseifung in das Diol **1** übergeht. Partielle Hydrolyse von **14** durch 1 stdg. Erhitzen mit 1-proz. methanol. Kalilauge führt in 77-proz. Ausbeute zur gewünschten *O*(16)-Monoacetyl-Verbindung **15**, die sich in allen Eigenschaften mit dem durch Acylwanderung aus **3** erhaltenen Produkt als identisch erwies.



Diese säurekatalysierte Acylwanderung findet – wenn auch in geringerem Maße – bereits mit Pyridinacetat statt. Hingegen tritt bei (22*S*:25*S*)- und (22*R*:25*S*)-22.26-Acetimino-5 α -cholestandiol-(3 β .16 β)³⁾ unter gleichen Reaktionsbedingungen eine Isomerisierung analog **3** \rightarrow **15** nicht ein. Die Acylwanderung sollte über den sieben-gliedrig-cyclischen Übergangszustand A verlaufen, ähnlich wie dies bei dem kürzlich von uns gefundenen ersten Fall einer intramolekularen 1.4-N \rightarrow N'-Acylwanderung

in der (22*R*:25*S*)-Reihe anzunehmen ist (**B**)^{1,20}. Daß die Ausbildung von Siebenringen dieses Typs möglich ist, zeigt die Existenz von strukturverwandten Acetalen **C**²¹).



Nach diesen Befunden dürfte die ungewöhnlich leichte Acetylierung der 16 β -Hydroxy-Gruppe in **1** über eine N \rightarrow O-Acylwanderung analog **3** \rightarrow **15** verlaufen.

Eine umgekehrte Isomerisierung (**15** \rightarrow **3**) durch Anwendung alkalischer Reaktionsbedingungen konnte nicht beobachtet werden. Über ein ähnliches Beispiel einer Acylwanderung bei einem Steroid-1,4-aminoalkohol berichteten bereits *Lábler* und *Šorm*²²). Die von diesen Autoren beschriebene Umlagerung findet bei geeigneten Derivaten des Holarrhimins statt und ist im Unterschied zu der von uns gefundenen Isomerisierung reversibel.

Wir danken Herrn Dr. *R. Tümmeler*, Forschungsinstitut Manfred von Ardenne, Dresden, für die Aufnahme der Elektronenanlagerungs-Massenspektren und Fräulein *U. Hof* für fleißige 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 Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheitzisch nach *Boëtius* bestimmt und sind korrigiert. — Die spezif. Drehungen wurden in Chloroform gemessen. — Die IR-Spektren wurden mit dem Zeiss-Zweistrahlspektrophotometer UR 10 in Nujol aufgenommen, falls nicht anders angegeben. Die Substanzen wurden hierfür i. Vak. über P₂O₅ bei Raumtemp. getrocknet. — Die Elektronenanlagerungs-Massenspektren wurden mit dem Molekül-Massenspektrographen des Forschungsinstitutes Manfred von Ardenne, Dresden, bei den angegebenen Verdampfungstemperaturen (*T_v*) aufgenommen. — Für die Mikroelementaranalyse wurden die Substanzen — wenn nicht anders angegeben — bei 110° i. Hochvak. über P₂O₅/Paraffin bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. — Die Dünnschichtchromatographie erfolgte an Kieselgel G (Merck) bei aufsteigender Entwicklung (Steighöhe ca. 10 cm) unter Verwendung von Chloroform/Methanol (9:1) als Laufmittel. Zur Sichtbarmachung diente Jodlösung (0,5 g Jod + 1 g KJ/l Wasser). — Für die Säulenchromatographie kam Al₂O₃ (Merck), standardisiert nach *Brockmann*, der Akt.-St. I zur Anwendung.

*Partielle Acetylierung von (22*S*:25*R*)-22,26-Imino-5 α -cholestandiol-(3 β ,16 β) (Tetrahydro-solasodin A, **1**) mit Acetanhydrid/Pyridin:* Nach den in einem Vorversuch mit 10 mg **1** er-

²⁰) *G. Adam* und *K. Schreiber*, *Angew. Chem.* **77**, 94 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* **4**, 74 (1965).

²¹) *D. L. Klass*, *M. Fieser* und *L. F. Fieser*, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 3829 (1955).

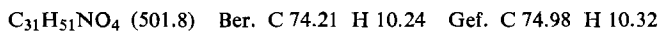
²²) *L. Lábler* und *F. Šorm*, *Chem. and Ind.* **1959**, 598; *Collect. czechoslov. chem. Commun.* **24**, 2975 (1959).

mittelten optimalen Bedingungen wurden in präparativem Maßstab 2.0 g **1** durch Schütteln mit 20 ccm *Acetanhydrid* und 100 ccm *Pyridin* bei 20° acetyliert. Nach 30 Min. wurde die Reaktion durch Zugabe von viel Wasser abgebrochen und der ausgefallene amorphe Niederschlag (2.1 g) mit 100 ccm Benzol 20 Min. unter Rückfluß erhitzt, wobei Kristallisation eintrat. Nach 12stdg. Stehenlassen bei 0° wurde abgesaugt und mehrfach mit Benzol gewaschen. Man erhielt 800 mg (36%) schwerlösliches (*22S:25R*)-22.26-*Acetimino-5 α -cholestandiol-(3 β .16 β)* (**3**) vom Schmp. 240–244° und R_F 0.51, das nach Umkristallisation aus Methylenchlorid/Hexan Schmp. 254–256° und $[\alpha]_D^{20}$: +8.4° ($c = 0.501$) zeigt. Die Verbindung erwies sich mit authent. **3** vom Schmp. 252–255° und $[\alpha]_D^{25}$: +8.6°⁵) in jeder Hinsicht als identisch.

Das Benzolfiltrat von **3** wurde an einer Säule aus 80 g Al_2O_3 chromatographiert (Fraktionen zu 25 ccm). Die Frakt. 1–6 wurden mit Benzol, 7–11 mit Benzol/Äther (1:1), 12–44 mit Äther, 45–49 mit Äther/Methanol (98:2) und die Frakt. 50–67 mit Äther/Methanol (95:5) eluiert.

Die Frakt. 21–34 ergaben 302 mg (12%) öliges (*22S:25R*)-3 β .16 β -*Diacetoxy-22.26-acetimino-5 α -cholestan* (**2**) vom R_F 0.76: Aus Hexan Kristalle vom Schmp. 156–158° und $[\alpha]_D^{20}$: +31.8° ($c = 0.489$). Die Verbindung war in allen Eigenschaften mit einem Präparat vom Schmp. 158–160° und $[\alpha]_D^{20}$: +31.0° ($c = 0.412$) identisch, das durch vollständige Acetylierung von **1** gewonnen wurde⁵).

Die Frakt. 35–42 lieferten nach Kristallisation aus Aceton/Wasser 138 mg (6%) dünn-schichtchromatographisch einheitliches (R_F 0.68) (*22S:25R*)-3 β -*Acetoxy-22.26-acetimino-5 α -cholestanol-(16 β)* (**4**) vom Schmp. 115–120°, das aus Chloroform/Hexan in Rosetten vom Schmp. 120–123° und $[\alpha]_D^{20}$: +5.7° ($c = 0.525$) kristallisierte.

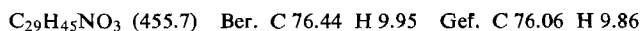


Elektronenanlagerungs-Massenspektrum ($T_V = 180^\circ$): m/e 500 ($M - 1$), 458 ($M - 43$, CH_3CO -Abspaltung), 301 ($M - 140$, Fragmentierung zwischen C-20 und C-22).

IR: 1625 (tert. Amid), 1723 (*O*-Acetyl) und 3360/cm (Hydroxyl).

Aus den Frakt. 52–64 wurden 821 mg (34%) spontan kristallisierendes (*22S:25R*)-16 β -*Acetoxy-22.26-acetimino-5 α -cholestanol-(3 β)* (**5**) vom Schmp. 183–186° und R_F 0.58 erhalten. Aus Methylenchlorid/Hexan Nadeln vom Schmp. 186–188°, aus Aceton Stäbchen vom Doppel-Schmp. 185–188° und 205–208°, $[\alpha]_D^{20}$: +30.4° ($c = 0.530$). Die Verbindung war in allen Eigenschaften mit authent. **5** (Schmp. 206–208° nach Umlagerung bei 188–190°, $[\alpha]_D^{20}$: +28.7°)⁶) identisch.

(*22S:25R*)-22.26-*Acetimino-5 α -cholestandion-(3.16)* (**6**): 250 mg *N*-Acetyl-Verbindung **3** wurden in 50 ccm Aceton gelöst und tropfenweise unter Rühren mit 1.35 ccm *Kiliani-Reagens*⁹) versetzt. Nach 30 Min. Rühren wurde von öligen Chromverbindungen dekantiert, mit Wasser und 4*n* NaOH bis zur alkalischen Reaktion versetzt und der entstandene Niederschlag 3 mal mit Äther extrahiert. Mehrfaches Waschen mit Wasser, Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und Einengen i. Vak. ergab 240 mg öligen Rückstand, der, in 6 ccm Petroläther/Benzol (2:1) gelöst, an 13 g Al_2O_3 chromatographiert wurde (Fraktionen zu 10 ccm). Die Frakt. 1–11 wurden mit Petroläther/Benzol (2:1), 12–26 mit Petroläther/Benzol (1:1), 27–32 mit Benzol und Frakt. 33–37 mit Benzol/Äther (1:1) eluiert. Aus Frakt. 12–30 wurden nach Kristallisation aus Aceton/Hexan 165 mg (67%) Nadelrosetten vom Schmp. 177–178° und $[\alpha]_D^{20}$: –94.1° ($c = 0.500$) erhalten. Zur Analyse wurde bei 80° getrocknet.



IR: 1639 (tert. Amid), 1708 (6-Ring-Keton) und 1729/cm (5-Ring-Keton).

(22S:25R)-3 β -Acetoxy-22.26-acetimino-5 α -cholestanon-(16) (7): 80 mg O(3).N-Diacetyl-Verbindung **4** wurden in 10 ccm Aceton mit 0.23 ccm *Kiliani-Reagens*⁹⁾, wie voranstehend beschrieben, oxydiert und aufgearbeitet. Man erhielt 77 mg Rohprodukt, das, in 2ccm Petroläther/Benzol (1:1) gelöst, an 4 g Al₂O₃ chromatographiert wurde (Fraktionen zu 2.5ccm). Die Frakt. 1–6 wurden mit Petroläther/Benzol (1:1) und die Frakt. 7–15 mit Benzol eluiert. Der Rückstand der Frakt. 7–14 lieferte nach Kristallisation aus Hexan 50 mg (63%) Platten vom Schmp. 124–130° (Zers.) und $[\alpha]_D^{20}$: –93.6° ($c = 0.442$). Zur Analyse wurde bei 60° getrocknet.

C₃₁H₄₉NO₄ (499.8) Ber. C 74.51 H 9.88 Gef. C 74.97 H 10.02

Elektronenanlagerungs-Massenspektrum ($T_v = 240^\circ$): m/e 498 (M – 1), 456 (M – 43, CH₃CO-Abspaltung), 359 (M – 140, Fragmentierung zwischen C-20 und C-22).

IR: 1640 (tert. Amid), 1733/cm (5-Ring-Keton und O-Acetyl).

(22S:25R)-3 β -Hydroxy-22.26-acetimino-5 α -cholestanon-(16) (8)

a) Aus (22S:25R)-3 β -Acetoxy-22.26-acetimino-5 α -cholestanon-(16) (7): 33 mg **7** wurden mit 3 ccm 2-proz. methanol. Kalilauge 1 Stde. unter N₂ am Rückflußkühler erhitzt. Einengen i. Vak. und Versetzen mit Wasser ergab 25 mg (83%) Kristalle vom Schmp. 210–216°. Aus Aceton/Hexan Rosetten vom Schmp. 223–226° und $[\alpha]_D^{20}$: –100.0° ($c = 0.445$).

C₂₉H₄₇NO₃ (457.7) Ber. C 76.10 H 10.35 Gef. C 76.10 H 10.38

Elektronenanlagerungs-Massenspektrum ($T_v = 245^\circ$): m/e 456 (M – 1), 414 (M – 43, Abspaltung von CH₃CO), 317 (M – 140), Fragmentierung zwischen C-20 und C-22).

IR: 1620 (tert. Amid), 1736 (5-Ring-Keton) und 3380/cm (Hydroxyl).

b) Aus (22S:25R)-22.26-Acetimino-5 α -cholestandiol-(3 β .16 β) (3): Die mit Benzol/Äther (1:1) eluierten Frakt. 34–37 der bei Darstellung des 3.16-Diketons **6** beschriebenen Säulenchromatographie lieferten nach Kristallisation aus Aceton/Wasser 10 mg (4%) Nadeln vom Schmp. 224–226° und $[\alpha]_D^{20}$: –99.4° ($c = 0.484$), die nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit nach a) dargestelltem **8** identisch waren.

(22S:25R)-16 β -Acetoxy-22.26-acetimino-5 α -cholestanon-(3) (9): 600 mg O(16).N-Diacetyl-Verbindung **5** wurden in 60 ccm Aceton gelöst mit 1.4 ccm *Kiliani-Reagens*⁹⁾, wie für die Darstellung von **6** beschrieben, oxydiert und aufgearbeitet. Das durch Ätherextraktion gewonnene ölige Produkt (614 mg) wurde, in 5 ccm Benzol gelöst, an 60 g Al₂O₃ chromatographiert (Fraktionen zu 25 ccm). Die Frakt. 1–6 wurden mit Benzol, 7–14 mit Benzol/Äther (1:1), 15–24 mit Äther und Frakt. 25–33 mit Äther/Methanol (98:2) eluiert. Die Rückstände der Frakt. 33–34 ergaben 515 mg (87%) dünnenschichtchromatographisch einheitliches **9**, das aus Hexan in Nadeln vom Schmp. 161–163° und $[\alpha]_D^{20}$: +43.3° ($c = 0.455$) kristallisierte (Lit.⁶⁾: Schmp. 162.5–164.5°, $[\alpha]_D$: +44.5°).

(22S:25R)-16 β -Hydroxy-22.26-imino-5 α -cholestanon-(3) (10): 510 mg 3-Keton **9** wurden mit 25 ccm 2-proz. methanol. Kalilauge 1 Stde. unter N₂ am Rückflußkühler erhitzt. Nach Zusatz von Wasser schieden sich Kristalle ab, die aus Aceton/Wasser umkristallisiert wurden: 303 mg (71%) Nadeln vom Schmp. 235–239° (unter Bräunung) und $[\alpha]_D^{20}$: +12.8° ($c = 0.478$) (Lit.¹⁵⁾: Schmp. 224.5–227°, $[\alpha]_D$: +4.5°).

C₂₇H₄₅NO₂ (415.7) Ber. C 78.02 H 10.91 Gef. C 77.88 H 10.92

Elektronenanlagerungs-Massenspektrum ($T_v = 220^\circ$): m/e 414 (M – 1), 317 (M – 98, Fragmentierung zwischen C-20 und C-22).

IR: 1608 (6-Ring-Keton), 3294, 3362 und 3520/cm (Hydroxyl und sek. Amin).

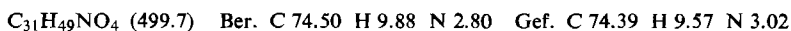
(22S:25R)-3-Oximino-22.26-imino-5 α -cholestanol-(16 β) (11): 200 mg 3-Keton **10** wurden mit einer filtrierten Lösung aus 1.0 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 2.0 g Natriumacetat

in 15 ccm Äthanol versetzt und 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von Wasser und 12stdg. Aufbewahren kristallisierten 205 mg (Ausb. praktisch quantitativ) **11** vom Schmp. ab 300° (Zers.). Nach 2-maliger Kristallisation aus Äthanol/Hexan Nadeln vom Schmp. ca. 316° (Zers. nach vorheriger Sublimation ab 230°).



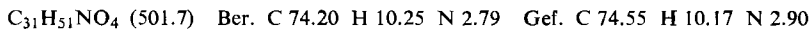
IR: 1654 (Oxim), 3165 und 3415/cm (Hydroxyl).

(25R)-3 β .16 β -Diacetoxy-22.26-imino-5 α -cholest-22(N)-en (**13**): In Anlehnung an die Methodik von Sato und Mitarbb.¹⁵⁾ wurde 1 g Soladulcin (**12**) mit 40 ccm einer Lösung von 8 g Zinkchlorid in 70 ccm Acetanhydrid und 30 ccm Eisessig versetzt und 14 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Eingießen in Eiswasser und Zugabe von verd. Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion lieferte ein Rohprodukt, das aus Methanol/Wasser umkristallisiert wurde: 852 mg (71%) Plättchen vom Schmp. 137.5–139° und $[\alpha]_D^{25}$: +85.2° ($c = 0.368$). Zur Analyse wurde bei 80° getrocknet.



IR: 1658 (C=N) und 1734/cm (O-Acetyl).

(22S:25R)-3 β .16 β -Diacetoxy-22.26-imino-5 α -cholestan (**14**)²³⁾: 250 mg Azomethin **13** wurden in 15 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 50 mg PtO₂ bei Raumtemp. hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff wurde innerhalb 1 Stde. aufgenommen. Die filtrierte Lösung wurde mit Wasser versetzt, unter Kühlung mit verd. Ammoniak alkalisiert und der erhaltene amorphe Niederschlag aus Dioxan/Wasser umkristallisiert: 200 mg (80%) Blättchen vom Schmp. 82–85° und $[\alpha]_D^{25}$: +37.8° ($c = 0.425$), R_F 0.30. Zur Analyse wurde bei 50° getrocknet.



IR: 1735/cm (O-Acetyl).

Hydrochlorid: Durch Einleiten von HCl-Gas in eine benzolische Lösung von **14**. Aus Methanol/Aceton Stäbchen vom Schmp. 305–308° (Zers.).

(22S:25R)-3 β .16 β -Diacetoxy-22.26-acetimino-5 α -cholestan (**2**) aus **14**: 50 mg O(3).O(16)-Diacetyl-Verbindung **14** wurden mit je 0.5 ccm Acetanhydrid und Pyridin 14 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Übliche Aufarbeitung und Umkristallisation aus Hexan ergab 48.7 mg (90%) harte, kompakte Kristalle vom Schmp. 156–158°, $[\alpha]_D^{25}$: +30.5° ($c = 0.413$) und R_F 0.76, die in allen Eigenschaften mit aus **1** dargestelltem **2**^{4,5)} identisch waren.

(22S:25R)-22.26-Imino-5 α -cholestandiol-(3 β .16 β) (**1**) aus **14**: 100 mg **14** wurden mit 10 ccm 5-proz. methanol. Kalilauge 2 Stdn. unter Argon am Rückflußkühler erhitzt. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Äthanol/Wasser ergab 121 mg (86%) harte, kompakte Kristalle vom Schmp. 290–295°, $[\alpha]_D^{25}$: –3.8° ($c = 0.384$) und R_F 0.06. Die Verbindung war in allen Eigenschaften mit einem Präparat vom Schmp. 295–299° und $[\alpha]_D^{25}$: –3.0° identisch, das nach Lit.²⁾ durch katalytische Hydrierung von Solasodin gewonnen wurde.

(22S:25R)-16 β -Acetoxy-22.26-imino-5 α -cholestanol-(3 β) (**15**)

a) Aus (22S:25R)-22.26-Acetimino-5 α -cholestandiol-(3 β .16 β) (**3**): 100 mg N-Acetyl-Verbindung **3** wurden mit 15 ccm 6n absol. äthanol. Salzsäure 3 Stdn. bei 20° stehengelassen. Nach Neutralisation mit festem NaHCO₃ wurde mit Wasser und gesätt. NaCl-Lösung versetzt. Der erhaltene Niederschlag (98 mg) bestand nach dem Dünnschichtchromatogramm aus der O(16)-Acetyl-Verbindung **15** (R_F 0.13) als Hauptprodukt neben etwas Ausgangs-

²³⁾ Verbindung **14** wurde bereits von Sato und Mitarbb.¹⁵⁾ in amorpher Form als Zwischenprodukt erhalten, jedoch nicht charakterisiert.

material **3** (R_F 0.51) und wenig Iminocholestandiol **1** (R_F 0.06). Man löste in 15 ccm Benzol und chromatographierte an 5 g Al_2O_3 (Fraktionen zu 5 ccm). Die Frakt. 1–7 wurden mit Benzol, 8–16 mit Benzol/Äther (1:1) und die Frakt. 17–24 mit Äther eluiert. Die Frakt. 8–24 lieferten 70 mg (70%) *O*(16)-Acetyl-Verbindung **15**, die aus Methylenchlorid/Hexan in Stäbchen vom Schmp. 228–231° und $[\alpha]_D^{25}$: +34.4° ($c = 0.480$) kristallisierte (Lit.¹⁵): Schmp. 227–231°, $[\alpha]_D$: +29.5°.

Beim Stehenlassen von 1 mg **3** mit 0.2 ccm Pyridin und 0.2 ccm Essigsäure (Raumtemp.) lag nach 20 Std. ein Gemisch von Ausgangsmaterial **3** (Hauptmenge) vom R_F 0.51 und *O*(16)-Acetyl-Verbindung **15** vom R_F 0.13 vor.

b) Aus (22*S*:25*R*)-3β.16β-Diacetoxy-22.26-imino-5α-cholestan (**14**): 200 mg Diacetyl-Verbindung **14** wurden in 20 ccm 1-proz. methanol. Kalilauge gelöst und 60 Min. bei 50° gehalten. Zugabe von Wasser und gesätt. NaCl-Lösung ergab 175 mg kristallines Rohprodukt vom Schmp. 212–215°, das laut Dünnschichtchromatogramm aus **15** (R_F 0.13) neben wenig Ausgangsmaterial **14** (R_F 0.30) und etwas Iminocholestandiol **1** (R_F 0.06) bestand. Umkristallisation aus Methylenchlorid/Hexan lieferte 140 mg (77%) Stäbchen vom Schmp. 228–230°, die in allen Eigenschaften mit nach a) erhaltenem **15** identisch waren.

[145/66]