

Helmut Ripperger und Klaus Schreiber

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

## Synthese des Steroidalkaloids Leptinidin und weiterer 23 $\beta$ -Hydroxy-solanidane

Aus dem Institut für Biochemie der Pflanzen der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Halle (Saale)

(Eingegangen am 7. Juli 1969)

Das Steroidalkaloid Leptinidin [22 $\alpha$ H.25 $\beta$ H- $\Delta^5$ -Solanidendiol-(3 $\beta$ .23 $\beta$ ), **36**] wurde aus Tomatidenol [(25*S*)-22 $\beta$ N- $\Delta^5$ -Spirosolenol-(3 $\beta$ ), **2**] synthetisiert. Die Synthese umfaßte Acetylierung von **2** zu dem cyclischen Azomethin **4** unter Öffnung des Tetrahydrofuran-Ringes E, Einführung einer 23-Keto-Gruppe durch SeO<sub>2</sub>-Oxydation von **4**, Reduktion des Azomethinketons **6** zu **19**, Hydrolyse zu **20**, selektive Dehydrirung der 16 $\beta$ -Hydroxy-Gruppe und Reduktion des entstandenen Carbinolamins **35** zu **36**. Auf analogem Wege wurden, ausgehend von Solasodin [(25*R*)-22 $\alpha$ N- $\Delta^5$ -Spirosolenol-(3 $\beta$ )] und Tomatidin [(25*S*)-5 $\alpha$ .22 $\beta$ N-Spirosolenol-(3 $\beta$ ), **1**] weitere  $\Delta^5$ - bzw. 5 $\alpha$ -gesättigte, an C-22 und C-25 stereoisomere 23 $\beta$ -Hydroxy-solanidane (**28**, **30**, **32** und **34**) dargestellt.

Aus der südamerikanischen Wildkartoffel *Solanum chacoense* Bitt. wurden Steroidalkaloidglykoside isoliert, die Solanidin bzw. Leptinidin als Aglykon besitzen<sup>2)</sup>. Die Leptinidinglykoside erwiesen sich als Resistenzfaktoren gegenüber dem Kartoffelkäfer (*Leptinotarsa decemlineata* Say) und dessen Larven. Für Leptinidin wurde u. a. durch Überführung in 5 $\alpha$ -Solanidan<sup>3)</sup>, durch Abbau zu 3-Hydroxy-5-methyl-2-äthylpyridin<sup>4)</sup> sowie auf Grund von IR- und NMR-Messungen<sup>5)</sup> die Struktur 22 $\alpha$ H.25 $\beta$ H- $\Delta^5$ -Solanidendiol-(3 $\beta$ .23 $\beta$ ) (**36**) ermittelt. Durch die im folgenden beschriebene Synthese aus dem *Solanum*-Alkaloid Tomatidenol [(25*S*)-22 $\beta$ N- $\Delta^5$ -Spirosolenol-(3 $\beta$ ), **2**]<sup>6)</sup> wurden Konstitution und Stereochemie dieses Alkaloids bestätigt. Da die steroide Ausgangsverbindung **2** bereits totalsynthetisch zugänglich ist<sup>6)</sup>, bedeutet die hier mitgeteilte Reaktionsfolge zugleich die formale Totalsynthese des Leptinidins (**36**).

<sup>1)</sup> LXXXVIII. Mitteil.: G. Adam und K. Schreiber, Z. Chem. 9, 227 (1969).

<sup>2)</sup> R. Kuhn und I. Löw, Angew. Chem. 69, 236 (1957); Tagungsber. Dtsch. Akad. Landwirtschaftswiss. Berlin Nr. 27, 7 (1961); Chem. Ber. 94, 1088 (1961).

<sup>3)</sup> R. Kuhn und I. Löw, Chem. Ber. 94, 1096 (1961).

<sup>4)</sup> R. Kuhn und I. Löw, Chem. Ber. 95, 1748 (1962).

<sup>5)</sup> K. Schreiber und H. Ripperger, Chem. Ber. 100, 1381 (1967).

<sup>6)</sup> K. Schreiber, in R. H. F. Manske, The Alkaloids, Chemistry and Physiology, Bd. 10, S. 1, Academic Press, New York 1968.

In gleicher Weise wurden aus den *Solanum*-Alkaloiden Tomatidin [(25*S*)-5 $\alpha$ .22 $\beta$ N-Spirosolanol-(3 $\beta$ ), **1**]<sup>6,8)</sup> bzw. Solasodin [(25*R*)-22 $\alpha$ N- $\Delta^5$ -Spirosolanol-(3 $\beta$ )]<sup>6,10)</sup> weitere 23 $\beta$ -Hydroxy-solanidane dargestellt, und zwar 5 $\alpha$ .22 $\beta$ H.25 $\beta$ H- (**32**) und 5 $\alpha$ .22 $\alpha$ H.25 $\beta$ H-Solanidandiol-(3 $\beta$ .23 $\beta$ ) (5 $\alpha$ .6-Dihydro-leptinidin, **34**) sowie 5 $\alpha$ .22 $\beta$ H.25 $\alpha$ H-Solanidandiol-(3 $\beta$ .23 $\beta$ ) (**28**) und dessen  $\Delta^5$ -Analogon **30**.

### Synthese von (25*S*)-22.26-Epimino-cholestantriolen-(3 $\beta$ .16 $\beta$ .23) sowie deren Konfigurationszuordnung an C-22 und C-23

Acetylierung des Steroidalkaloids Tomatidin [(25*S*)-5 $\alpha$ .22 $\beta$ N-Spirosolanol-(3 $\beta$ ), **1**]<sup>6)</sup> mit Acetanhydrid/Essigsäure/Zinkchlorid lieferte unter Öffnung des Tetrahydrofuran-Ringes E das cyclische Azomethin (25*S*)-22.26-Epimino-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy-5 $\alpha$ - $\Delta^{22(N)}$ -cholesten (**3**)<sup>7)</sup>; dessen Umsetzung mit Selendioxid ergab das 23-Keton **5**<sup>8)</sup>. Durch katalytische Hydrierung mit Platin in Essigsäure entstand ein Gemisch von vier stereoisomeren Piperidinolen, das durch präparative Dünnschichtchromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aufgetrennt wurde. Die Platten wurden mit KJ<sub>3</sub>-Lösung besprüht und die Substanzonen nach Absublimieren des Jods bei Raumtemperatur gesammelt<sup>9)</sup>. Die Konfiguration der Piperidinole an C-22 und C-23 wurde durch kernmagnetische Resonanzuntersuchungen und nach der optischen Rotationsdispersion der *N*-Chlor-Derivate zugeordnet.

Die (22*R*:23*R*)- (**7**) und (22*S*:23*S*)-Piperidinole (**16**) zeigten im NMR-Spektrum 23-H-Signale bei  $\delta = 3.66$  bzw. 3.92 ppm in Form von nichtaufgelösten Multipletts mit einer Halbbandenbreite von 8 Hz. Bei beiden Verbindungen besitzt also das 23-Proton äquatoriale, die 23-Hydroxy-Gruppe axiale Konformation. Im Gegensatz hierzu liegen bei den (22*R*:23*S*)- (**10**) und (22*S*:23*R*)-Verbindungen (**13**) die Signale für das 23-Proton bei  $\delta = 3.50$  bzw. 3.63 ppm und erweisen sich als Sextette. Auf Grund der Kopplungsverhältnisse (scheinbare Kopplungskonstanten:  $J_{23,22a} = 10$  Hz,  $J_{23,24a} = 10$  Hz,  $J_{23,24e} = 4$  bzw. 4.5 Hz) besitzt hier das Proton axiale, die 23-OH-Gruppe demzufolge äquatoriale Konformation.

Überraschenderweise zeigte nur das (22*S*:23*S*:25*S*)-Piperidinol **16** im IR-Spektrum neben der Frequenz einer freien OH-Gruppe bei 3630/cm die einer gebundenen bei 3540/cm. Bei Verbindung **7** dagegen mit ebenfalls axialer Hydroxygruppe war nur eine IR-Bande bei 3637/cm zu beobachten.

Die *N*-Chlor-Derivate **8**, **11**, **14** und **17** der Piperidinole wurden durch Reaktion mit *N*-Chlor-succinimid bei Raumtemperatur erhalten. Die ORD-Kurven zeigten Cotton-Effekte bei etwa 275 nm (vgl. Tabelle). Als Modellsubstanzen dienen (22*R*:23*R*:25*R*)- (**21**)<sup>10)</sup> bzw. (22*R*:23*S*:25*R*)-22.26-Chlorepimino-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy-5 $\alpha$ -cholestanol-(23) (**23**)<sup>10)</sup> mit bekannter Stereochemie. Im Einklang mit früheren circular dichroitischen Messungen<sup>10)</sup> besitzt **21** einen negativen, **23** einen positiven Cotton-Effekt. Die Konfiguration der zum Stickstoffatom  $\beta$ -ständigen Methylgruppe an C-25 ist ohne größeren Einfluß auf die optische Aktivität des Chloramin-Chromophors<sup>11)</sup>. Ein Vergleich der Cotton-Effekte der *N*-Chlor-amine **8** und **17** mit axialer OH-Gruppe mit der ORD-Kurve von **21** bewies, daß **8** und **21** gleiche Konfiguration an C-22 und C-23 besitzen, **17** dagegen kommt enantiomere Raumstruktur zu. Analog

<sup>7)</sup> Y. Sato, H. G. Latham jr. und N. Ikekawa, J. org. Chemistry **25**, 1962 (1960).

<sup>8)</sup> K. Schreiber und H. Ripperger, Chem. Ber. **96**, 3094 (1963).

<sup>9)</sup> Vgl. G. Adam und K. Schreiber, Z. Chem. **3**, 100 (1963).

<sup>10)</sup> H. Ripperger und K. Schreiber, Liebigs Ann. Chem. **723**, 159 (1969).

<sup>11)</sup> Vgl. H. Ripperger, K. Schreiber und G. Snatzke, Tetrahedron [London] **21**, 727 (1965).

Optische Rotationsdispersion stereoisomerer 22.26-Chlorepimino-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy-5 $\alpha$ -cholestanole-(23) (in Dioxan)

Konfiguration	$\lambda_{\max}$ (nm)	$[M]$	$\alpha$
22 <i>R</i> : 23 <i>R</i> : 25 <i>R</i> (21)	300	-1230°	-22.8
	255	+1050°	
22 <i>R</i> : 23 <i>S</i> : 25 <i>R</i> (23)	324	+1140°	+6.8
	278	+460°	
22 <i>R</i> : 23 <i>R</i> : 25 <i>S</i> (8)	302	-980°	-12.6
	258	+285°	
22 <i>R</i> : 23 <i>S</i> : 25 <i>S</i> (11)	297	+2010°	+16.0
	250	+407°	
22 <i>S</i> : 23 <i>R</i> : 25 <i>S</i> (14)	305	-1030°	-24.2
	250	+1390°	
22 <i>S</i> : 23 <i>S</i> : 25 <i>S</i> (17)	297	+2180°	+9.1
	254	+1270°	

hat **11** gleiche Konfiguration an C-22 und C-23 wie **23**, da beide Verbindungen positiven Cotton-Effekt besitzen. **14** hat auf Grund seines negativen Effekts inverse Konfiguration an beiden Chiralitätszentren.

Bei der Reduktion des Azomethinketons **5** mit Natriumborarat erhielt man ein Gemisch der drei Piperidinole **10**, **13** und **16**. **16** ist Hauptprodukt, während bei katalytischer Hydrierung vorwiegend **10** und **16** gebildet werden. Die Reaktion mit Natriumborhydrid eröffnete den Weg zu  $\Delta^5$ -ungesättigten Verbindungen. So erhielt man aus Tomatidenol (**2**)<sup>6)</sup> über das Ring-E-offene Azomethin **4** und dessen 23-Keton **6** (22*S*: 23*S*: 25*S*)-22.26-Epimino-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy- $\Delta^5$ -cholestenol-(23) (**19**), aus (25*R*)-22.26-Epimino-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy- $\Delta^{5,22(N)}$ -cholestadienon-(23)<sup>10)</sup> (22*R*: 23*S*: 25*R*)-22.26-Epimino-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy- $\Delta^5$ -cholestenol-(23) (**25**), durch deren Entacylierung die Triole **20** und **26**.

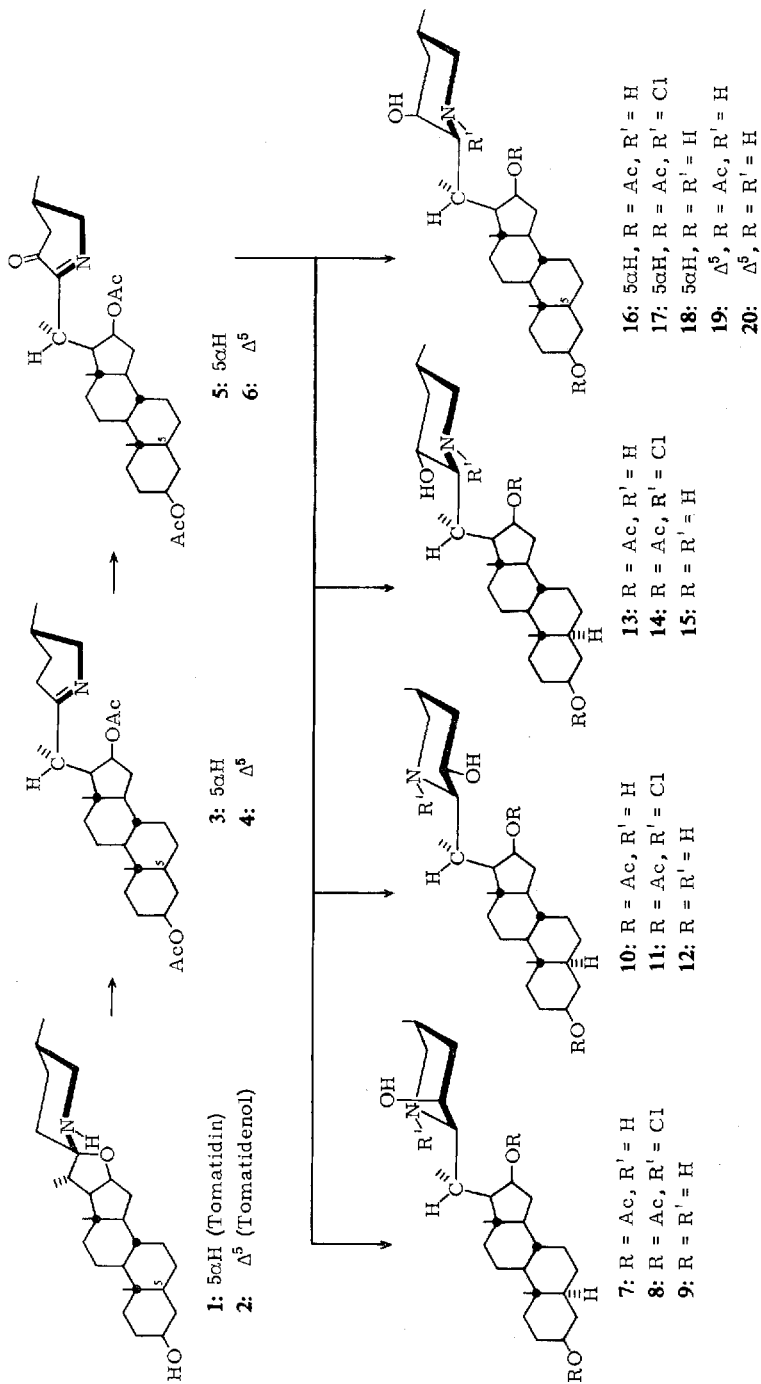
Durch Verseifung der 3.16-Diacetoxy-Verbindungen **7**, **10**, **13** und **16** sowie von (22*R*: 23*R*: 25*R*)-<sup>10)</sup> und (22*R*: 23*S*: 25*R*)-22.26-Epimino-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy-5 $\alpha$ -cholestanol-(23)<sup>10)</sup> erhielt man die Triole **9**, **12**, **15** und **18** bzw. **22** und **24**.

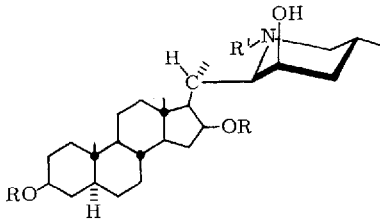
### Synthese von Leptinidin und weiteren 23 $\beta$ -Hydroxy-solanidanen

22.26-Epimino-cholestanole-(16) können in tertiäre Amine vom Typ des Solanidins übergeführt werden<sup>12)</sup>. Hierbei wird zum 16-Keton dehydriert, das zu einem Carbinolamin cyclisiert (vgl. **27**, **29**, **31**, **33**, **35**). Anschließende katalytische Hydrierung oder Natriumborarat-Reduktion liefert Solanidane. Für die Synthese von Leptinidin war eine selektive Dehydrierung der 16 $\beta$ -OH-Gruppe erforderlich, um die 5-En-3 $\beta$ -ol-Gruppierung zu erhalten.

Zu diesem Zweck wurde mit Chrom(VI)-oxid in Natriumacetat-gepufferter Essigsäure dehydriert. Man erhielt aus den Triolen **24**, **26** und **12** die tertiären Amine **28**, **30** und **32**, aus **18** 5 $\alpha$ .6-Dihydro-leptinidin (**34**) und aus **20** Leptinidin (**36**). Die

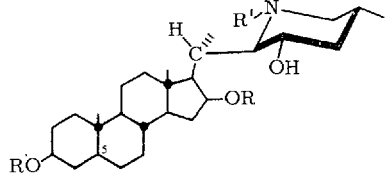
<sup>12)</sup> R. Kuhn, I. Löw und H. Trischmann, Angew. Chem. **64**, 397 (1952); Y. Sato und H. G. Latham jr., Chem. and Ind. **1955**, 444; J. Amer. chem. Soc. **78**, 3146 (1956).





21: R = Ac, R' = Cl

22: R = R' = H

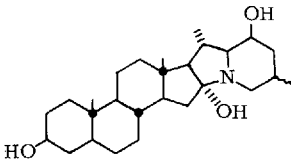


23: 5 $\alpha$ H, R = Ac, R' = Cl

24: 5 $\alpha$ H, R = R' = H

25:  $\Delta^5$ , R = Ac, R' = H

26:  $\Delta^5$ , R = R' = H



24



27



26



29



12



31



18



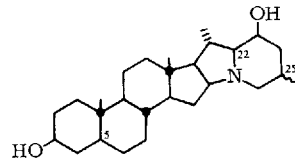
33



20



35



28: 5 $\alpha$ H, 22 $\beta$ H, 25 $\alpha$ H

30:  $\Delta^5$ , 22 $\beta$ H, 25 $\alpha$ H

32: 5 $\alpha$ H, 22 $\beta$ H, 25 $\beta$ H

34: 5 $\alpha$ H, 22 $\alpha$ H, 25 $\beta$ H

36:  $\Delta^5$ , 22 $\alpha$ H, 25 $\beta$ H

(Leptinidin)

Syntheseprodukte **36** und **34** erwiesen sich mit authent. Leptinidin<sup>3)</sup> bzw. dessen Dihydro-Derivat<sup>3)</sup> als identisch. Ebenso waren zwischen dem Diacetylderivat von **34** und Diacetyl-5 $\alpha$ .6-dihydro-leptinidin<sup>3)</sup> keine Unterschiede feststellbar.

Leptinidin (**36**) und sein Dihydro-Derivat **34** zeigen im Infrarot (in KBr) eine charakteristische starke Bande bei 836 bzw. 833/cm, worauf bereits *Kuhn* und *Löw*<sup>3)</sup> hinwiesen. Im Gegensatz hierzu ist bei den Solanidanen **28**, **30** und **32** mit äquatorialer 23 $\beta$ -Hydroxy-Gruppe zwischen 800 und 1000/cm lediglich schwache Absorption feststellbar.

Wir danken Herrn Prof. Dr. *F. Bohlmann*, Berlin, für die NMR-Spektren und Fräulein *E. Hinze* für fleißige Mitarbeit.

## Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach Boëtius bestimmt und sind korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Zeiss-Zweistrahlspektrophotometer UR 10, die UV-Spektren mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer 137 UV, die optische Rotationsdispersion mit dem Jasco Optical Rotatory Dispersion Recorder, Modell ORD/UV-5, und die NMR-Spektren mit dem 100-MHz-Gerät der Fa. Varian Associates in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen. Die Elementaranalysen wurden von Herrn Dipl.-Chem. *W. Ihn*, Jena, ausgeführt.

(22R: 23R: 25R)-22.26-Epimino-5 $\alpha$ -cholestantriol-(3 $\beta$ .16 $\beta$ .23) (**22**): 25 mg (22R: 23R: 25R)-22.26-Epimino-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy-5 $\alpha$ -cholestanol-(23)<sup>10</sup> wurden mit 0.5 ccm 5proz. methanol. KOH 20 Stdn. bei Raumtemp. verseift; aus Methanol/Wasser Nadeln vom Schmp. 263 bis 264° und  $[\alpha]_D^{25}$ : +34.8° (Pyridin,  $c = 0.58$ ).

C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub> (433.7) Ber. C 74.78 H 10.93 Gef. C 74.52 H 10.65

(22R: 23S: 25R)-22.26-Epimino-5 $\alpha$ -cholestantriol-(3 $\beta$ .16 $\beta$ .23) (**24**): Die Lösung von 1.9 g **26** in 100 ccm Essigsäure wurde mit dem Platin aus 100 mg PtO<sub>2</sub> 6 Stdn. unter Wasserstoff geschüttelt, der Katalysator abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingeengt und der Rückstand in Methanol gelöst. Bei Zugabe von verd. Ammoniak kristallisierten 1.6 g **24** (84%) vom Schmp. 281–283°; Kristallisation aus Aceton ergab keine Erhöhung des Schmp.;  $[\alpha]_D^{25}$ : +27.4° (Pyridin,  $c = 1.19$ ).

C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub> (433.7) Ber. C 74.78 H 10.93 Gef. C 74.86 H 10.83

5 $\alpha$ .22 $\beta$ H.25 $\alpha$ H-Solanidandiol-(3 $\beta$ .23 $\beta$ ) (**28**): Zu einer Lösung von 1.33 g **24** und 6.4 g Natriumacetat-Trihydrat in 250 ccm Essigsäure wurden 240 mg Chrom(VI)-oxid in 8.5 ccm Wasser gegeben. Nach 16 Stdn. bei Raumtemp. gab man einige Tropfen Methanol zu, engte i. Vak. ein, versetzte mit verd. Natronlauge und extrahierte mit Äther. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Abdestillieren des Äthers löste man in 25 ccm Methanol und versetzte mit 1.26 g Natriumborhydrid. Man ließ 4 Stdn. bei Raumtemp. stehen, gab Wasser zu und kristallisierte aus Methanol: 0.96 g (75%) derbe Kristalle vom Schmp. 127–131° und  $[\alpha]_D^{25}$ : +34.6° (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.91$ ).

C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>2</sub> (415.6) Ber. C 78.02 H 10.91 N 3.37 Gef. C 78.32 H 10.29 N 3.29

(22R: 23S: 25R)-22.26-Epimino-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy- $\Delta^5$ -cholestenol-(23) (**25**): 4.0 g (25R)-22.26-Epimino-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy- $\Delta^5$ .22(N)-cholestadienon-(23)<sup>10</sup> in 200 ccm Methanol wurden mit 0.72 g Natriumborhydrid und nach etwa 4 Min. vorsichtig bis zur beginnenden Kristallisation mit Wasser versetzt. Man erhielt aus Benzol/n-Hexan 3.2 g (79%) vom Schmp. 176 bis 179° und  $[\alpha]_D^{25}$ : -12.8° (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 2.24$ ).

C<sub>31</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>5</sub> (515.7) Ber. C 72.19 H 9.58 N 2.71 Gef. C 71.85 H 9.39 N 2.68

(22R: 23S: 25R)-22.26-Epimino- $\Delta^5$ -cholestantriol-(3 $\beta$ .16 $\beta$ .23) (**26**): Die Darstellung erfolgte durch Hydrolyse von **25**, wie für **22** beschrieben; aus Aceton breite Nadeln vom Schmp. 257–260° und  $[\alpha]_D^{25}$ : -45.8° (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.26$ ).

C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub> (431.7) Ber. C 75.12 H 10.51 Gef. C 74.83 H 10.33

22 $\beta$ H.25 $\alpha$ H- $\Delta^5$ -Solanidendiol-(3 $\beta$ .23 $\beta$ ) (**30**): Die Darstellung erfolgte, wie für **28** beschrieben; 0.58 g **26** ergaben 0.23 g (41%) **30**; aus Aceton/Wasser und anschließend aus Methanol derbe Kristalle vom Schmp. 134° und  $[\alpha]_D^{25}$ : -2.6° (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.15$ ).

C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>2</sub> (413.6) Ber. C 78.40 H 10.48 Gef. C 78.21 H 9.82

3 $\beta$ .23 $\beta$ -Diacetoxy-22 $\beta$ H.25 $\alpha$ H- $\Delta^5$ -solaniden: Aus **30** erhielt man mit Acetanhydrid in Pyridin Nadeln (aus Methanol) vom Schmp. 174–177° und  $[\alpha]_D^{25}$ : -9.8° (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.07$ ).

C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>4</sub> (497.7) Ber. C 74.81 H 9.52 Gef. C 74.56 H 9.18

Katalytische Hydrierung von (25S)-22.26-Epimino-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy-5 $\alpha$ - $\Delta^{22(N)}$ -cholestenon-(23) (**5**) (Methode A): Die Lösung von 0.70 g **5** in 50 ccm Essigsäure wurde mit dem Platin aus 0.10 g PtO<sub>2</sub> 5 Stdn. unter Wasserstoff geschüttelt. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde mit verd. Ammoniak versetzt und mit Äther extrahiert. Der Auszug wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und der Äther abdestilliert.

Man erhielt 0.70 g kristallinen Rückstand, der nach Dünnschichtchromatographie ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ; Entwicklung mit Benzol + 5% Methanol; Nachweis mit  $\text{KJ}_3$ ) aus 4 Komponenten bestand.

*Reduktion von 5 mit Natriumborboranat (Methode B):* Die Lösung von 0.40 g **5** in 20 ccm Methanol wurde mit 72 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach 4 Min. wurde bis zur beginnenden Kristallisation Wasser zugegeben.

*Präparative Dünnschichtchromatographie:*  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (VEB Chemiewerk Greiz-Dörlau) wurde mit 10% Gips versetzt und 2 Stdn. gemahlen. Je 20 g dieses Produkts wurden in 25 ccm Wasser suspendiert und auf eine Glasplatte  $13 \times 25$  cm verteilt. Nach 7-tägigem Trocknen an der Luft wurden je Platte 10 mg Isomerengemisch aufgetragen und mit Benzol + 5% Methanol entwickelt. Nachdem das Entwicklungsgemisch den oberen Rand der Platte erreicht hatte, entwickelte man noch 2 Stdn. weiter, wobei das Laufmittel an der Lösungsmittelfront verdunstete. Man trocknete und besprühte mit wäbr.  $\text{KJ}_3$ -Lösung. Die Substanzzonen wurden markiert. Nach 1-tägigem Liegen an der Luft wurden die Zonen abgeschabt und mit Äther + 25% Methanol eluiert. Die Rückstände wurden nach Einengen i. Vak. säulenchromatographisch an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Merck), Akt.-St. III, gereinigt. Zum Auftragen der Substanzen diente Benzol, zur Elution Benzol + 5–20% Äther.

(22R: 23R: 25S)-22.26-Epimino-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy-5 $\alpha$ -cholestanol-(23) (**7**):  $R_F$  0.22\*); aus Benzol/n-Hexan Nadeln vom Schmp. 218–221° und  $[\alpha]_D^{20}$ : +2.7° ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.56$ ); Ausb. 5 (Methode A) bzw. 0% (Methode B).

IR: 3637/cm (OH) ( $\text{CCl}_4$ ,  $c = 0.83$  mg/ccm,  $d = 2$  cm).

NMR:  $\delta = 0.80$  (s; 19-H), 0.86 (s; 18-H), 1.97 (s; OAc), 2.00 (s; OAc), 3.66 (nichtaufgelöstes Multiplett, Halbbandenbreite = 8 Hz; 23-H), 4.69 (Heptett; 3-H), 5.29 ppm (Sextett; 16-H).

$\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NO}_5$  (517.8) Ber. C 71.91 H 9.93 Gef. C 71.77 H 9.61

Das *N-Chlor-Derivat* (**8**) wurde mit 1 Moläquiv. *N-Chlor-succinimid* in Methylenchlorid dargestellt (30 Min.).  $[\alpha]_D^{20}$ : -19.4° (Dioxan,  $c = 0.77$ ).

UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  284 nm ( $\log \epsilon$  2.51).

(22R: 23R: 25S)-22.26-Epimino-5 $\alpha$ -cholestantriol-(3 $\beta$ .16 $\beta$ .23) (**9**): Die Darstellung erfolgte durch Hydrolyse von **7**, wie für **22** beschrieben; aus Methanol/Wasser Kristalle vom Schmp. 241° (Zers.) und  $[\alpha]_D^{20}$ : -14.0° (Pyridin,  $c = 0.61$ ).

$\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}_3$  (433.7) Ber. C 74.78 H 10.93 Gef. C 74.82 H 10.87

(22R: 23S: 25S)-22.26-Epimino-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy-5 $\alpha$ -cholestanol-(23) (**10**):  $R_F$  0.35; aus Benzol/n-Hexan Nadeln vom Schmp. 242–244° und  $[\alpha]_D^{20}$ : +24.8° ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.93$ ); Ausb. 29 (Methode A) bzw. 2% (Methode B).

IR: 3624/cm (OH) ( $\text{CCl}_4$ ,  $c = 1.67$  mg/ccm,  $d = 2$  cm).

NMR:  $\delta = 0.81$  (s; 19-H), 0.83 (s; 18-H), 2.00 (s; OAc), 2.02 (s; OAc), 3.50 (Sextett,  $J_{23,22a} = 10$  Hz,  $J_{23,24a} = 10$  Hz,  $J_{23,24e} = 4$  Hz; 23-H), 4.67 (Heptett; 3-H), 5.32 ppm (Sextett; 16-H).

$\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NO}_5$  (517.8) Ber. C 71.91 H 9.93 Gef. C 72.02 H 10.14

*N-Chlor-Derivat* (**11**):  $[\alpha]_D^{18}$ : +36.0° (Dioxan,  $c = 1.02$ ).

UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  277 nm ( $\log \epsilon$  2.60).

(22R: 23S: 25S)-22.26-Epimino-5 $\alpha$ -cholestantriol-(3 $\beta$ .16 $\beta$ .23) (**12**): Die Darstellung erfolgte durch Hydrolyse von **10**, wie für **22** beschrieben; aus Methanol breite Nadeln vom Schmp. 260–262° und  $[\alpha]_D^{15}$ : +1.3° (Pyridin,  $c = 0.77$ ).

$\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}_3$  (433.7) Ber. C 74.78 H 10.93 Gef. C 74.41 H 10.98

\*  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Platten; Entwicklung mit Benzol + 5% Methanol; Nachweis mit  $\text{KJ}_3$ .

5 $\alpha$ .22 $\beta$ H.25 $\beta$ H-Solanidandiol-(3 $\beta$ .23 $\beta$ ) (32): Die Darstellung erfolgte, wie für 28 beschrieben; 16 mg 12 ergaben 10 mg (65%) 32; aus Methanol breite Nadeln vom Schmp. 214–218° und  $[\alpha]_D^{20}$ : +3.3° (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.91$ ).

C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>2</sub> (415.6) Ber. C 78.02 H 10.91 Gef. C 78.10 H 10.72

(22S: 23R: 25S)-22.26-Epimino-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy-5 $\alpha$ -cholestanol-(23) (13):  $R_F$  0.45; aus Benzol/n-Hexan Kristalle vom Schmp. 186–189° und  $[\alpha]_D^{20}$ : +20.9° (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.60$ ); Ausb. 4 (Methode A) bzw. 2% (Methode B).

IR: 3634/cm (OH) (CCl<sub>4</sub>,  $c = 0.83$  mg/ccm,  $d = 2$  cm).

NMR:  $\delta = 0.82$  (s; 19-H), 0.89 (s; 18-H), 2.01 (s; OAc), 3.63 (Sextett,  $J_{23,22a} = 10$  Hz,  $J_{23,24a} = 10$  Hz,  $J_{23,24e} = 4.5$  Hz; 23-H), 4.68 (Heptett; 3-H), 5.29 ppm (Sextett; 16-H).

C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>5</sub> (517.8) Ber. C 71.91 H 9.93 Gef. C 72.18 H 9.78

N-Chlor-Derivat (14):  $[\alpha]_D^{20}$ : -2.0° (Dioxan,  $c = 0.25$ ).

UV (Dioxan):  $\lambda_{max}$  275 nm (log  $\epsilon$  2.54).

(22S: 23R: 25S)-22.26-Epimino-5 $\alpha$ -cholestantriol-(3 $\beta$ .16 $\beta$ .23) (15): Durch Hydrolyse von 13, wie für 22 beschrieben, erhielt man aus Methanol/Wasser Kristalle vom Schmp. 248° (Zers.) und  $[\alpha]_D^{20}$ :  $\pm 0.0^\circ$  (Pyridin,  $c = 0.59$ ).

C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub> (433.7) Ber. C 74.78 H 10.93 Gef. C 75.02 H 10.98

(22S: 23S: 25S)-22.26-Epimino-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy-5 $\alpha$ -cholestanol-(23) (16):  $R_F$  0.20; aus Benzol/n-Hexan Rosetten vom Schmp. 197–200° und  $[\alpha]_D^{20}$ : +45.3° (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.76$ ); Ausb. 15 (Methode A) bzw. 22% (Methode B).

IR: 3540 (OH, stark), 3630/cm (OH, mittelstark) (CCl<sub>4</sub>,  $c = 1.61$  mg/ccm,  $d = 2$  cm).

NMR:  $\delta = 0.82$  (s; 19-H), 0.87 (s; 18-H), 2.00 (s; OAc), 2.01 (s; OAc), 3.92 (nichtaufgelöstes Multipllett, Halbbandenbreit = 8 Hz; 23-H), 4.69 (Heptett; 3-H), 5.11 ppm (Sextett; 16-H).

C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>5</sub> (517.8) Ber. C 71.91 H 9.93 Gef. C 71.83 H 10.17

N-Chlor-Derivat (17):  $[\alpha]_D^{20}$ : +57.6° (Dioxan,  $c = 0.91$ ).

UV (Dioxan):  $\lambda_{max}$  273 nm (log  $\epsilon$  2.52).

(22S: 23S: 25S)-22.26-Epimino-5 $\alpha$ -cholestantriol-(3 $\beta$ .16 $\beta$ .23) (18): Darstellung durch Hydrolyse von 16, wie für 22 beschrieben; aus Methanol Nadeln vom Schmp. 257–260° und  $[\alpha]_D^{20}$ : -0.4° (Pyridin,  $c = 0.70$ ).

C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub> (433.7) Ber. C 74.78 H 10.93 Gef. C 75.22 H 10.88

5 $\alpha$ .22 $\alpha$ H.25 $\beta$ H-Solanidandiol-(3 $\beta$ .23 $\beta$ ) (5 $\alpha$ .6-Dihydro-leptinidin, 34): Die Darstellung erfolgte, wie für 28 beschrieben; 32 mg 18 ergaben 15 mg (49%) 34, aus Methanol Nadeln vom Schmp. 221–224° und  $[\alpha]_D^{20}$ : +31.3° (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.31$ ) [Lit.<sup>3)</sup>; Schmp. 215° und  $[\alpha]_D$ : +32° in CHCl<sub>3</sub>]. Das Syntheseprodukt erwies sich mit authent. 5 $\alpha$ .6-Dihydro-leptinidin nach IR-Spektrum und dünnschichtchromatographischem Verhalten als identisch.

3 $\beta$ .23 $\beta$ -Diacetoxy-5 $\alpha$ .22 $\alpha$ H.25 $\beta$ H-solanidan (O.O'-Diacetyl-5 $\alpha$ .6-dihydro-leptinidin): Nach Umsetzung von 34 mit Acetanhydrid in Pyridin Nadeln (aus Methanol) vom Schmp. 229 bis 232°, ab 200° Sublimation,  $[\alpha]_D^{20}$ : +0.9° (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.58$ ) [Lit.<sup>3)</sup>; Schmp. 222–223° und  $[\alpha]_D$ : +2.95° in CHCl<sub>3</sub>]; nach IR-Spektrum und dünnschichtchromatographischem Verhalten identisch mit authent. O.O'-Diacetyl-5 $\alpha$ .6-dihydro-leptinidin.

(25S)-22.26-Epimino-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy-A<sup>5,22(N)</sup>-cholestadien (4): 1.0 g Tomatidenol (2) wurde mit 35 ccm einer Lösung von 4.0 g Zinkchlorid in 35 ccm Acetanhydrid und 15 ccm Essigsäure 15 Stdn. bei Raumtemp. acetyliert. Dann wurde in Eiswasser gegossen, nach



30 Min. mit Ammoniak alkalisch gemacht, abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert: 0.84 g (70%) Plättchen vom Schmp. 169–171° und  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-27.7^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1.23$ ).

$\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{NO}_4$  (497.7) Ber. C 74.80 H 9.52 Gef. C 74.92 H 9.73

(25S)-22.26-Epimino-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy- $\Delta^{5,22(\text{N})}$ -cholestadienon-(23) (6): 0.16 g frisch sublimiertes Selenoxid wurden in 29 ccm Dioxan und 0.14 ccm Wasser unter Erwärmen auf 50–60° gelöst. Nach Zugabe von 0.72 g 4 schied sich rotes Selen ab. Die Mischung blieb 2 Stdn. bei 70° und 3 Stdn. bei 101° stehen. Vom inzwischen schwarz gewordenen Selen wurde abfiltriert, das Selen mit wenig Dioxan gewaschen und das Filtrat i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde an 100 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Merck) der Akt.-St. III chromatographiert. 6 ließ sich mit Benzol eluieren. Aus Äther/n-Hexan erhielt man 0.18 g (24%) Nadeln vom Schmp. 167–170° und  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-51.7^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.76$ ).

$\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{NO}_5$  (511.7) Ber. C 72.76 H 8.87 Gef. C 72.53 H 8.95

(22S:23S:25S)-22.26-Epimino-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diacetoxy- $\Delta^5$ -cholestenol-(23) (19): Die Darstellung aus 6 nach Methode B lieferte nach präparativer Dünnschichtchromatographie 19 in 16proz. Ausb.; Schmp. 222–223° und  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+10.4^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.48$ ).

$\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{NO}_5$  (515.7) Ber. C 72.19 H 9.58 Gef. C 71.76 H 9.73

(22S:23S:25S)-22.26-Epimino- $\Delta^5$ -cholestentriol-(3 $\beta$ .16 $\beta$ .23) (20): Darstellung durch Hydrolyse von 19, wie für 22 beschrieben; aus Methanol Nadeln vom Schmp. 259–262° (Zers.) und  $[\alpha]_D^{18}$ :  $-36.4^\circ$  (Pyridin,  $c = 0.34$ ).

$\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_3$  (431.7) Ber. C 75.12 H 10.51 Gef. C 75.48 H 10.23

22 $\alpha$ H.25 $\beta$ H- $\Delta^5$ -Solanidendiol-(3 $\beta$ .23 $\beta$ ) (Leptinidin, 36): Die Darstellung erfolgte, wie für 28 beschrieben; 16 mg 20 ergaben 8 mg (52%) 36; aus Methanol Nadeln vom Schmp. 246 bis 249° und  $[\alpha]_D^{18}$ :  $-19.0^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.63$ ) [Lit.<sup>3)</sup>: Schmp. 247–248° und  $[\alpha]_D$ :  $-24^\circ$  in  $\text{CHCl}_3$ ]. Das Syntheseprodukt erwies sich mit *authent. Leptinidin* nach dem IR-Spektrum als identisch.

[256/69]