

Synthese von (22*R*,25*S*)- 16β-Amino-22,26-epiminocholestanen

N-haltige Steroide, 1. Mitt.

Von

Rudolf Franzmair*

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

(Eingegangen am 8. September 1975)

*Synthesis of (22*R*,25*S*)-16β-Amino-22,26-epimino-cholestanes*

By reacting the known 16α-bromo-N-cyano-22,26-epimino-cholestanes (e.g. **2**) with NaN₃ in *DMF* 16β-azido-N-cyano-22,26-epimino-cholestanes (e.g. **4**) were obtained. Reduction of **4** with LiAlH₄ gives 16β-amino-22,26-epimino-cholestane (**9**). Some acylated derivatives of **9** are described, e.g. the known derivatives **11** and **13**, which prove the stereochemistry at C-16.

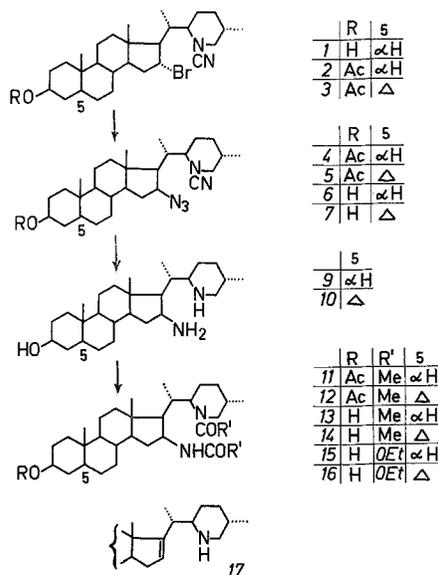
Zu den 22,26-Epiminocholestanen** zählen eine Reihe von natürlich vorkommenden Steroidalkaloiden¹. *Beisler* und *Sato*² eröffneten durch einen *v. Braunschen* Abbau von Solanidin bzw. Demissidin mit Bromcyan zu (22*R*,25*S*)-16α-Brom-N-cyano-22,26-epiminocholestanen wie **1**, **2** und **3** einen neuen Weg in diese Verbindungsklasse. Zugleich bietet das 16α-Bromatom einen Zugang zu biologisch prinzipiell interessanten C-16 substituierten Steroiden³.

Aus überwiegend reaktionsmechanistischen Gründen wird von *Beisler* und *Sato*² dem Bromatom an C-16 α-Position zugewiesen. Natriumazid in *DMF* stellt ein ideales S_N2-Reagens dar; bei der Umsetzung mit **1**, **2** und **3** sind demnach die (22*R*,25*S*)-16β-Azido-N-cyano-22,26-epiminocholestanen **4**, **5** und **6** zu erwarten. (22*R*,25*S*)-N-Cyano-3β-hydroxy-22,26-epimino-5α-cholest-16-en bzw. (22*R*,25*S*)-

* Herrn Prof. Dr. *K. Kratzl* mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag von der Abteilung für Pharmazeutisch-chemische Forschung der Chemie Linz AG gewidmet.

** Verbindungen dieses Typs werden in neuen Registern der Chemical Abstracts als Derivate des 20α-(5-Methyl-2-piperidyl)-pregnans benannt.

(N-Cyano)-3 β -hydroxy-22,26-epimino-cholesta-5,16-dien (**17**)*, ⁴ als mögliche Produkte einer Eliminierungsreaktion konnten nicht nachgewiesen werden.



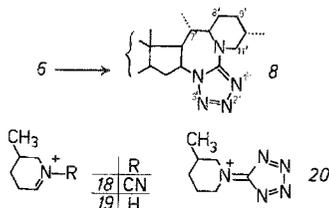
Die 3 β -Acetoxygruppen in **4** bzw. **5** können, ohne die Azid- bzw. Cyanamidfunktion zu beeinträchtigen, verseift bzw. mit Acetanhydrid in Pyridin regeneriert werden. Weitere Umformungen, die diese beiden Funktionen nicht angreifen, sollen beschrieben werden⁵. Die Massenspektren von **4**, **5** und **7** zeigen, unabhängig von den Funktionen der Ringe *A* und *B*, die Bruchstücke *m/e* 204, 151, 138, 123 (100%, Struktur **18**) und 98 (Struktur **19**), die demnach einer Fragmentierung im Azidcyanamidteil des Moleküls zugeschrieben werden müssen. In jedem Fall ist ein schwaches Moleküllion und ein *M*-28-Bruchstück zu beobachten. Die Bildung des basepeaks *m/e* = 123 (Struktur **18**) entspricht dem bekannten massenspektroskopischen Verhalten dieser Substanzklasse⁶⁻⁸.

Beim Versuch, die Cyanamidfunktion in **6** mit Säure zu verseifen, wurde (5'*S*, 6'*R*, 7'*S*, 7a'*R*, 8', 9', 10'*S*, 11')-Octahydro-7',10'-dimethyl-5 α -androstano[16,17 : 5',6']pyrido[1,2-*c*]tetrazolo[1,5-*a*][1,3]-diazepin-3 β -ol (**8**)** erhalten. **8** zeigte keine Azid- bzw. Cyanamidbande im IR; Elementaranalyse und das Moleküllion im *MS* (*m/e* = 467, 52%) beweisen die

* Herr *Schramm* sei an dieser Stelle für das Überlassen der Vergleichssubstanz herzlichst gedankt. Im Formelbild **17** lese man N—CN (statt NH).

** Es wird angenommen, daß der Ringschluß ohne Veränderung der Konfigurationen eintritt.

Summenformel. Die Tetrazolstruktur wird sowohl durch die Fragmentierung im *MS* mit den Fragmenten $m/e = 166$, (67%, wahrscheinlich Struktur **20**); 123 (100%, Struktur **18**), 98 (71%, Struktur **19**) als auch durch sein UV-Spektrum ($\lambda_{\max} = 240$ nm, $\lg \epsilon = 3,53$; *EtOH*) im Vergleich mit 5-Dimethylamino-1-methyl-tetrazol ($\lambda_{\max} = 232$, $\lg \epsilon = 3,5$; *EtOH*)⁹ bewiesen. Die bathochrome Verschiebung um 8 nm ist durch die Verspannung des Tetrazolringes im Steroidskelett, wie ein Molekülmodell deutlich macht, erklärbar.



Lithiumalanat reduziert **4** und **5** bzw. **6** und **7** zu den bislang unbekanntenen 16 β -Amino-22,26-epiminocholestanen **9** bzw. **10**. *Beisler* und *Sato*² beobachteten bei der Reduktion von **2** bzw. **3** mit Lithiumalanat teilweise Recyclisierung zur Solanidanstruktur. Diese Reaktion konnte hier nicht beobachtet werden. Im Massenspektrum von **9** bzw. **10** tritt, wie zu erwarten war, (vgl. ^{6, 8}) $m/e = 98$, Struktur **19**, als basepeak auf.

Bei der Umsetzung von **9** in Pyridin/Acetanhydrid erhält man **11**, das zu **13** verseift werden kann. **11** und **13** wurden von *Adam* und *Schreiber* beschrieben⁶ und von den genannten Autoren auf einem für die 16 β -Stellung der Aminogruppe sterisch eindeutigem Wege erhalten. Die Übereinstimmung der analytischen und spektroskopischen Daten ist befriedigend, so daß die β -Ständigkeit der N-Funktion an C-16 und damit auch das ursprüngliche 16 α -Bromatom bewiesen scheint. Analoge Umsätze führen von **10** zu **12** bzw. **14**. Durch *Schotten—Baumann*-Acylierung mit Chlorkohlensäureäthylester sind aus **9** bzw. **10** die Bis-urethane **15** und **16** zugänglich, deren Reaktionsverhalten noch beschrieben werden soll⁵.

Mein Dank gilt der Chemie Linz AG, die die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte, und den Herren Dr. *G. Glawitsch*, Dr. *W. Obendorf* (Leiter der Abteilung) und Dr. *G. Schramm* für manche klärende Diskussion.

Experimenteller Teil

Die Versuche wurden von Herrn *H. Schneider* durchgeführt. Die Schmelzpunkte werden am Heizmikroskop nach *Kofler* bestimmt und sind nicht korrigiert. Die 60 MHz-Spektren wurden von Herrn Dr. *W. Silhan* am

Institut für theoretische Chemie der Universität Wien dankenswerterweise aufgenommen. Die Massenspektren wurden von Herrn Dr. A. Nikiforov vom Organ.-Chemischen Institut der Universität Wien mit einem CH-7 Massenspektrometer der Fa. Varian MAT bei einer Elektronenenergie von 70 eV und einer Ionenquellentemp. von 200° aufgenommen; die Verdampfungstemp. im Direkteinlaßsystem betrug bei den meisten Verbindungen 100–130 °C. Für Hilfestellung bei deren Interpretation sei ihm an dieser Stelle herzlich gedankt. Elementaranalysen, IR-, UV- und 100 MHz-NMR-Spektren wurden von der Abteilung für Organische und Pharmazeutische Analytik der Chemie Linz AG (Leiter Dr. K. Winsauer) ausgeführt. Bei den UV-Spektren wird λ_{\max} in nm und $\lg \epsilon$ dazu in Klammer angegeben. Die meisten Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch verfolgt, die Reinheit der Substanzen vor der Elementaranalyse immer dünnschichtchromatographisch nachgewiesen. Verwendet wurden mit Kieselgel HF bzw. Aluminiumoxid HF der Fa. Merck selbstgestrichene Platten, 0,3 mm Schichtdicke.

Folgende Laufmittel wurden verwendet:

1. Auf Al_2O_3 HF: Benzol : Methanol = 10 : 1 für **1**, **6**, **8**; Benzol : Chloroform = 100 : 17 für **2**, **3**, **4**; Cyclohexan : Äther = 1 : 1 für **3**; Benzol : Methanol = 100 : 1 für **4**, **5**; Benzol : Chloroform : Methanol = 40 : 60 : 2 für **6**, **7**; Tetrachlorkohlenstoff : Methanol = 100 : 3 für **6**.

2. Auf Kieselgel HF: Chloroform : Aceton : 25proz. NH_3 : Wasser = 15 : 90 : 0,6 : 12 für **9**, **10**, **11**, **12**, **13**, **14**; Benzol : Methanol : Ammoniak = 100 : 25 : 0,2 für **13**; Methanol : 25proz. NH_3 = 9 : 1 für **15**, **16**.

Versuch 1: (22*R*,25*S*)-3 β -Acetoxy-16 β -azido-*N*-cyano-22,26-epimino-5 α -cholestan (**4**)

274 mg (22*R*,25*S*)-3 β -Acetoxy-16 α -brom-*N*-cyano-22,26-epimino-5 α -cholestan (**2**) werden mit 49 mg NaN_3 in 15 ml *DMF* 4 Stdn. unter Rühren auf 100 °C gehalten. Das Lösungsmittel wird im Vak. entfernt, der Rückstand mit Wasser verrieben, filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Rohausb. 240 mg **4**; für weitere Umsetzungen genügend rein.

Zur Analyse wird aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 220–225 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 72,8^\circ$ (CHCl_3).

$\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_2$ (509,743). Ber. C 70,69, H 9,29, N 13,74.

Gef. C 70,6, H 9,3, N 13,8.

IR (KBr): 2190, 2100, 1720, 1240 cm^{-1} .

UV (*EtOH*): Endabsorption.

NMR (100 MHz, CDCl_3): 0,85 (s, 6 H, C-18 + 19), 0,89 (d, teilw. verdeckt), 1,00 (d, 3 H, $J = 7$ Hz, C-21 bzw. 27), 2,57; 2,89; 3,42; 4,04 (jeweils m, insgesamt 4 H, C-16, 22, 26), 2,01 (s, 3 H, *OAc*), 4,69 (m, 1 H, C-3).

MS: 509 (M^+ , 1%), 494 ($M^+ - 15$, 2%), 481 ($M^+ - \text{N}_2$, 39%), 466 (28%), 440 (24%), 439 (11%), 397 (40%), 385 (68%), 316 (21%), 204 (39%), 151 (92%), 138 (54%), 123 (100%), 43 (91%).

Versuch 2: (22*R*,25*S*)-3 β -Acetoxy-16 β -azido-*N*-cyano-22,26-epimino-cholestan-5-en (**5**)

5,46 g (22*R*,25*S*)-3 β -Acetoxy-16 α -brom-*N*-cyano-22,26-epimino-cholestan-5-en (**3**) werden mit 0,98 g NaN_3 in 250 ml *DMF* analog dem obigem An-

satz umgesetzt und aufgearbeitet. Umkristallisation aus Aceton ergibt 4,10 g analysenreines **5**. Kühlt man die Acetonmutterlauge auf -20°C , können noch 0,5 g **5** gleicher Reinheit erhalten werden. Schmp. $202\text{--}210^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 38,1^{\circ}$ (CHCl_3).

$\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_2$ (507,727). Ber. C 70,97, H 8,93, N 13,80, O 6,30.
Gef. C 71,1, H 9,2, N 13,8, O 6,1.

IR (KBr): 2200, 2108, 1722, 1245 cm^{-1} .

UV (EtOH): Endabsorption.

NMR (100 MHz, CDCl_3): 0,85 (s, 6 H, C-18 + 19), 0,89 (d, teilw. verdeckt, C-21 bzw. -27), 1,00 (d, 3 H, $J = 7$ Hz, C-21 bzw. -27), 2,01 (s, 3 H, CH_3CO), 4,69 (m, 1 H, C-3), 4,04; 3,42; 2,89; 2,75 (jeweils m, insgesamt 4 H, C-16, -22, -26).

MS: 507 (M^+ , 1%), 492 (3%), 478 (33%), 463 (26%), 437 (14%), 418 (24%), 404 (7%), 396 (42%), 383 (55%), 204 (27%), 151 (85%), 138 (55%), 123 (100%), 43 (62%).

Versuch 3: (22*R*,25*S*)-16 β -Azido-*N*-cyano-3 β -hydroxy-22,26-epimino-5 α -cholestan (**6**)

253 mg (22*R*,25*S*)-16 α -Brom-*N*-cyano-3 β -hydroxy-22,26-epimino-5 α -cholestan (**1**) werden mit 162,5 mg NaN_3 in 25 ml *DMF* wie oben umgesetzt und aufgearbeitet. Rohausb. 240 mg **6**, für weitere Umsetzungen genügend rein. Umkristallisation aus Äthanol ergibt **6** mit dem Doppelschmelzpunkt Schmp.₁ $140\text{--}143^{\circ}\text{C}$, Schmp.₂ $187\text{--}190^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 82,8^{\circ}$ (CH_3OH).

$\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}$ (467,726). Ber. C 70,58, H 9,73, N 14,70, O 5,04.
(mit $\frac{1}{2}$ Mol Kristallwasser ber.)
Gef. C 70,6, H 9,8, N 14,5, O 5,0.

IR (KBr): 3500, 3390, 2205, 2100 cm^{-1} .

NMR (100 MHz, CDCl_3): 0,83 (s, 3 H, C-19), 0,85 (s, 3 H, C-18), 1,00 (d, 3 H, $J = 7$ Hz, C-21 bzw. -27), 0,89 (d, teilw. verdeckt, C-21 bzw. -27), 1,90 (breit, OH, tauscht mit D_2O), 3,60 (m, 1 H, C-3), 4,04; 3,43; 2,97; 2,75 (je 1 H, m, Protonen an C-16, -22, -26).

Versuch 4: (22*R*,25*S*)-3 β -Acetoxy-16 β -azido-*N*-cyano-22,26-epimino-5 α -cholestan (**4**)

100 mg **6** werden in 1 ml absol. Pyridin und 0,6 ml Acetanhydrid 60 Stdn. bei Raumtemp. belassen, in 25 ml Wasser unter Rühren eingetragen, filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet; 105 mg **4**. Nach Umkristallisation aus Aceton völlige Identität mit **4** aus Versuch 1 (*DC*, IR, Schmp., Mix-Schmp.).

Versuch 5: (22*R*,25*S*)-16 β -Azido-*N*-cyano-3 β -hydroxy-22,26-epimino-5 α -cholestan (**6**)

13 g **4** werden in 800 ml Methanol suspendiert, 130 ml 10proz. NaOH zugesetzt, 30 Min. zum Rückfluß gebracht und dann 2 Stdn. bei 20°C belassen. Die klare Lösung wird über Aktivkohle filtriert, 150 ml Wasser zugesetzt und das Methanol im Vak. möglichst vollständig entfernt. Das erhaltene Kristallisat wird filtriert, in 1,8 l Äther gelöst, einmal mit Wasser, einmal mit 1*N*- HCl , zweimal mit Wasser gewaschen, über Natrium-

sulfat getrocknet und auf etwa 150 ml eingeeengt; **6** wird abfiltriert, mit wenig Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 11,0 g. Durch Einengen der Mutterlauge auf 20 ml werden noch 0,5 g **6** erhalten (96,4% d. Th.). Volle Identität mit **6** aus Versuch 3 (IR, DC, Schmp., Mix-Schmp.).

Versuch 6: (22*R*,25*S*)-16 β -Azido-*N*-cyano-3 β -hydroxy-22,26-epimino-cholest-5-en (**7**)

3,5 g **5** werden mit Methanol/Natronlauge analog Versuch 5 verseift und aufgearbeitet; 2,90 g (90,4% d. Th.) analysenreines **7**, Schmp. 175 bis 178 °C, $[\alpha]_D^{26} + 55,5^\circ$ (CHCl₃).

C₂₈H₄₃N₅O (465,688). Ber. C 72,22, H 9,31, N 15,04, O 3,43.
Gef. C 72,5, H 9,4, N 15,1, O 3,2.

IR (KBr): 3420, 3025, 2204, 2100 cm⁻¹.

NMR (60 MHz, CDCl₃): 0,89 (s, 3 H, C-18), 1,03 (s, 3 H, C-19), 1,01 (d, 3 H, *J* = 7 Hz, C-21 bzw. -27), 1,71 (breit, OH, tauscht mit D₂O), 3,58 (m, 1 H, C-3), 4,03; 3,43; 2,96; 2,74 (je 1 H, m, Protonen an C-16, -22, -26), 5,38 (m, 1 H, C-6).

MS: 465 (3%), 450 (3%), 437 (29%), 422 (26%), 396 (12%), 354 (46%), 342 (63%), 272 (17%), 204 (26%), 151 (85%), 138 (72%), 123 (100%), 81 (36%), 55 (50%).

Versuch 7: (5'*S*,6'*R*,7'*S*,7 α '*R*,8',9',10'*S*,11')-7',7 α ',8',9',10',11'-octahydro-7',10'-dimethyl-5 α -androstano[16,17:5',6']pyrido[1,2-*c*]tetrazolo[1,5-*a*][1,3]-diazepin-3 β -ol (**8**)

3,5 g **6** werden in 90 ml Wasser suspendiert, mit 260 ml 21proz. äthanol. HCl versetzt und 1 Stde. zum Rückfluß erhitzt. Im Vak. wird auf etwa 80 ml eingeeengt, mit 250 ml Wasser verdünnt, die Fällung abgesaugt und aus 200 ml 90proz. Methanol über Tierkohle umkristallisiert. Man erhält 2,2 g **8**, Schmp. 272—275 °C. Durch Einengen und Köhlen der Umkristallisationsmutterlauge werden noch 0,45 g **8** (75,7% d. Th.) erhalten.

Zur Analyse wird aus Benzol umkristallisiert und bei 20° im Vak. getrocknet. **8** kristallisiert mit 1 Mol Kristallbenzol, wie im NMR nachweisbar ist; $[\alpha]_D^{22} - 61,2^\circ$ (CH₃OH).

C₂₈H₄₅N₅O (467,703). Ber. C 74,82, H 9,42, N 12,83, O 2,93.
(mit 1 Mol Kristallbenzol ber.)
Gef. C 74,8, H 9,5, N 12,8, O 3,1.

IR (KBr): 3420, 1558 cm⁻¹.

UV (EtOH): 240 nm (3,53).

NMR (60 MHz, CDCl₃): 0,72 (s, 3 H, C-19), 0,84 (s, 3 H, C-18), 0,88 (3 H, d, teilw. verdeckt, CH₃ an C-7' bzw. C-10'), 1,81 (1 H, OH), 2,68; 3,46; 3,67; 4,48 (je 1 H, m, Protonen an C-16, -7 α ', -11'), 3,59 (1 H, m, breit, C-3).

MS: 467 (*M*⁺, 52%), 452 (3%), 439 (*M*⁺—N₂, 6%), 424 (15%), 411 (9%), 176 (67%), 166 (67%), 138 (21%), 123 (100%), 98 (71%), 81 (27%), 55 (53%).

Versuch 8: (22*R*,25*S*)-16 β -Amino-3 β -hydroxy-22,26-epimino-5 α -cholestan (**9**)

39 g **6** werden in 1,5 l absol. THF gelöst, und unter Rühren und Rückfluß zu einer Lösung von 32 g LiAlH₄ in 500 ml absol. THF langsam zugepf. Nach beendetem Zutropfen wird noch 2 Stdn. unter Rückfluß

gerührt. Dann wird abgekühlt und eine Mischung aus 110 ml Wasser und 200 ml *THF* so zugetropft, daß die Innentemp. 40 °C nicht übersteigt. Dann wird filtriert und mehrmals mit *THF* gewaschen. Das Filtrat wird auf 120 ml eingeeengt, einige Zeit bei 0 °C gehalten und filtriert. Nach dem Trocknen erhält man 17,4 g **9**, die aus Toluol umkristallisiert werden. Schmp. 222—227 °C.

Toluol- und *THF*-Mutterlaugen werden eingedampft; der Rückstand wird in 150 ml Wasser digeriert, mit Eisessig bis zur schwach sauren Reaktion versetzt und filtriert. Das Filtrat wird bei 80 °C mit 150 ml 4*N*-HCl versetzt und auf 0 °C gekühlt; das Bishydrochlorid von **9** wird filtriert, in 2 l Wasser gelöst, filtriert und mit NaOH auf pH 9 gebracht. **9** wird filtriert, gut mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Toluol umkristallisiert. Gesamtausb. an **9**: 25,4 g (73,1% d. Th.). $[\alpha]_{\text{D}}^{26} \pm 0^\circ$ (CHCl₃).

Das *Bishydrochlorid*, Schmp. 270 °C (Zers.) wurde analysiert; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +1,8^\circ$ (CH₃OH).

C₂₇H₄₈N₂O · 2 HCl · 2 H₂O. Ber. C 61,70, H 10,35, N 5,33, O 9,13, Cl 13,49.
Gef. C 62,0, H 10,4, N 5,3, O 9,0, Cl 13,2.

IR (KBr): 3400, 2850 (breit), 1598 (breit), 1506 cm⁻¹.

NMR (60 MHz, D₂O), 0,80 (s, 3 H, C-18), 0,86 (s, 3 H, C-19), 0,91 (d, teilw. verdeckt C-21 bzw. -27). Mehrere Signale zwischen 2,8 und 4,2 nicht zuzuordnen. Daten der Base: NMR (60 MHz, CDCl₃): 0,80 (s, 3 H, C-18), 0,82 (s, 3 H, C-19), 0,83 (d, *J* = 6 Hz, C-21 bzw. -27), 0,96 (d, *J* = 6,5 Hz, C-21 bzw. -27), 1,51 (OH, tauscht mit D₂O), Signale zwischen 2,7 und 3,8 nicht eindeutig zuzuordnen.

MS: 98 (100%).

Versuch 9: (22*R*,25*S*)-16β-Amino-3β-hydroxy-22,26-epimino-5α-cholestan (**9**)

15,3 g **4** werden mit 11,4 g LiAlH₄ analog Vers. 8 reduziert und aufgearbeitet. Ausb. 10,0 g **9** (73,4% d. Th.), völlige Identität mit **9** aus Vers. 8 (IR, DC, Schmp., Misch-Schmp.).

Versuch 10: (22*R*,25*S*)-16β-Amino-3β-hydroxy-22,26-epimino-cholest-5-en (**10**)

85 g **7** werden mit 70 g LiAlH₄ analog Vers. 8 reduziert und aufgearbeitet. Ausb. 57,3 g **10** (74,4% d. Th.), Schmp. 233—245 °C (Zers.), $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -50,6^\circ$ (CHCl₃).

C₂₇H₄₆N₂O (446,860)*. Ber. C 78,80, H 11,18, N 6,75, O 3,86.
Gef. C 78,5, H 11,5, N 6,7, O 3,5.

IR (KBr): 3340, 3280, 1587 cm⁻¹.

NMR (100 MHz, CDCl₃) 0,87 (s, 3 H, C-18), 1,01 (s, 3 H, C-19), 0,81 (d, teilw. verdeckt), 0,95 (d, teilw. verdeckt), 5,32 (m, 1 H, C-6).

MS: 414 (*M*⁺, 1%), 317 (1%), 98 (100%).

Bishydrochlorid, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -43,1^\circ$ (CH₃OH).

Analog wird **5** zu **10** reduziert.

* Analysenprobe bei 80° und 0,01 Torr über Kieselgel getrocknet.

Versuch 11: (22*R*,25*S*)-16 β -Acetamido-3 β -acetoxy-22,26-(*N*-acetyl)-epimino-5 α -cholestan (**11**)

200 mg **9** werden in 2 ml absol. Pyridin und 0,8 ml Acetanhydrid gelöst, 16 Stdn. bei Raumtemp. belassen, auf 10 ml Eiswasser gegossen und verrieben, wobei das ursprünglich ölige Produkt durchkristallisiert. Es wird filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus n-Hexan umkristallisiert. Ausb. 210 mg **11** (87,2% d. Th.). Zur Analyse wird nochmals aus n-Hexan umkristallisiert. Schmp. 213—215 °C.

IR (KBr): 3320, 1728, 1673, 1610, 1520 cm^{-1} .

NMR (60 MHz, CDCl_3): 0,78 (s, 3 H, C-18), 0,80 (s, 3 H, C-19), 0,97 (2 d, 6 H, $J = 6$ Hz bzw. 6,5 Hz, C-21 bzw. -27), 2,00 (s, 3 H, OAc), 2,09 (s, 3 H, N—Ac), 2,11 (s, 3 H, N—Ac), 4,48 (m, 1 H, C-3), 3,38; 4,00 (2 H, m, C-16, -22, -26), 7,55 (m, 1 H, N—H).

MS: 542 (M^+ , 3%), 499 ($M^+ -$, 43, 41%), 140 (100%), 98 (54%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 21,2^\circ$ (EtOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{22} \pm 0^\circ$ (CHCl_3).

Literaturdaten⁶: Schmp. 213—215 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 4,3^\circ$ (CHCl_3).

Versuch 12: (22*R*,25*S*)-16 β -Acetamido-3 β -hydroxy-22,26-(*N*-acetyl)-epimino-5 α -cholestan (**13**)

100 mg **11** werden in 10 ml Methanol gelöst, 1 ml 10proz. NaOH zugegeben und 16 Stdn. bei 20 °C belassen. Das Methanol wird im Vak. entfernt, der Rückstand mit Wasser verdünnt, filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Zur Analyse wird aus CH_2Cl_2 /n-Hexan umkristallisiert. 85 mg **13** (92,1% d. Th.), Schmp. 223—224 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{17} + 8,2^\circ$ (CHCl_3).

IR (KBr): 3400, 3310, 1650, 1605, 1522 cm^{-1} .

NMR (60 MHz, CDCl_3): 0,79 (s, 6 H, C-18 + C-19), 1,78 (1 H, m, tauscht mit D_2O : OH), 2,06 (s, 3 H, N—Ac), 2,08 (s, 3 H, N—Ac), 3,37; 4,00 (m, je 2 H, Protonen an C-16, -22, -26), 7,54 (m, 1 H, N—H).

MS: 500 (M^+ , 2%), 457 ($M^+ -$ 43, 43%), 168 (2%), 140 (100%), 98 (62%).

Literaturdaten⁶: Schmp. 222—223 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 1,2^\circ$ ($c = 0,415$, CHCl_3).

Versuch 13: (22*R*,25*S*)-16 β -Acetamido-3 β -acetoxy-22,26-(*N*-acetyl)-epimino-cholest-5-en (**12**)

400 mg **10** werden analog Vers. 11 acetyliert und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird aus n-Hexan umkristallisiert. Man erhält 510 mg **12** (97,8% d. Th.), Schmp. 233—236 °C.

$\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_4$ (540,794). Ber. C 73,27, H 9,70, N 5,18, O 11,83.

Gef. C 73,2, H 10,0, N 5,1, O 11,6.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 40,9^\circ$ (CHCl_3).

IR (KBr): 3295, 1728, 1672, 1614, 1524 cm^{-1} .

NMR (60 MHz, CDCl_3): 0,81 (s, 3 H, C-18), 1,01 (s, 3 H, C-19), 2,03 (s, 3 H, OAc), 2,08; 2,12 (2 s, 6 H, NAc), 4,0 (m, 1 H, N—H), 4,53 (m, 1 H, C-3), 5,42 (m, 1 H, C-6).

MS: 540 (M^+ , 2%), 497 ($M^+ -$ 43, 30%), 140 (100%), 98 (56%), 43 (29%).

Versuch 14: (22*R*,25*S*)-16 β -Acetamido-3 β -hydroxy-22,26-(*N*-acetyl)-epiminocholest-5-en (14)

28,5 g **12** werden in 680 ml Methanol gelöst, 110 ml 25proz. NaOH zugesetzt und 48 Stdn. bei 20 °C belassen. Dann werden 400 ml Wasser zugefügt, nach einiger Zeit filtriert, mit 50proz. Methanol gewaschen und getrocknet. Nun wird in 1300 ml heißem CH₂Cl₂ gelöst, das gleiche Volumen *n*-Hexan in der Siedehitze zugegeben, etwa 500 ml Lösungsmittelgemisch abdestilliert, dann 16 Stdn. bei — 20 °C gehalten; die Kristalle werden filtriert, mit *n*-Hexan gewaschen und getrocknet: 24 g **14** (91,0% d. Th.) **14**, Doppelschmelzpunkt: Schmp.₁ 222—226 °C, Schmp.₂ 260 bis 263 °C.

C₃₁H₅₀N₂O₃ (498,756). Ber. C 74,65, H 10,11, N 5,62, O 9,62.

Gef. C 74,7, H 10,4, N 5,6, O 9,3.

$[\alpha]_D^{26}$ — 38,8° (CHCl₃).

IR (KBr): 3390, 3315, 1653, 1608, 1525 cm⁻¹.

NMR (60 MHz, CDCl₃): 0,81 (s, 3 H, C-18), 1,00 (s, 3 H, C-19), 2,08; 2,11 (2 s, je 3 H, N—Ac), 5,38 (m, 1 H, C-6).

MS: 498 (*M*⁺, 2%), 455 (*M*⁺—43, 39%), 359 (4%), 140 (100%), 98 (68%).

Versuch 15: (22*R*,25*S*)-16 β -Äthoxycarbonylamido-3 β -hydroxy-22,26-(*N*-äthoxycarbonyl)-epimino-5 α -cholestan (16)

2,1 g **9** werden in 50 ml CHCl₃ gelöst, mit 10 ml Wasser überschichtet, auf + 5 °C gekühlt und unter heftigem Rühren gleichzeitig je eine Lösung von 1,30 g Chlorameisensäureäthylester in 10 ml CHCl₃ und 11 ml 1*N*-NaOH zugetropft; dann wird noch 30 Min. bei 20° gerührt, die Chloroformphase abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml heißem Benzol gelöst, in der Siedehitze mit 120 ml Cyclohexan versetzt und gekühlt. Das Kristallisat wird filtriert, mit Cyclohexan gewaschen und getrocknet; 2,65 g **15** (94,5% d. Th.), Schmp. 170—174 °C.

C₃₃H₅₆N₂O₅ (560,826). Ber. C 70,68, H 10,06, N 4,99, O 14,26.

Gef. C 70,6, H 10,3, N 4,7, O 14,2.

$[\alpha]_D^{20}$ + 23,7° (CHCl₃).

IR (KBr): 3455, 3350, 1680, 1510 cm⁻¹.

NMR (100 MHz, CDCl₃): 0,79 (s, 6 H, C-18 + 19), 0,92 (d, 3 H, *J* = 7 Hz, C-21 bzw. -27), 0,94 (d, 3 H, *J* = 6,5 Hz, C-21 bzw. -27), 1,24 (t, 6 H, *J* = 7 Hz, OCH₂CH₃), 1,86 (m, 1 H, tauscht mit D₂O, OH), 4,09 und 4,11 (je 1 Quartett, *J* = 7 Hz, —OCH₂CH₃).

Versuch 16: (22*R*,25*S*)-16 β -Äthoxycarbonylamino-3 β -hydroxy-22,26-(*N*-äthoxycarbonyl)-epiminocholest-5-en (16)

8,4 g **10** werden in 200 ml CHCl₃ gelöst, mit 50 ml Wasser überschichtet und mit einer Lösung von 5,2 g Chlorameisensäureäthylester in 50 ml CHCl₃ und 44 ml 1*N*-NaOH (wie in Vers. 15) umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 8,90 g (aus Äthylacetat; 79,5% d. Th.), Schmp. 197—202 °C.

C₃₃H₅₄N₂O₅ (558,81). Ber. C 69,49, H 9,77, N 4,91, O 15,71.

(auf 0,6 Mol Kristallwasser ber.)

Gef. C 69,5, H 9,9, N 4,7, O 15,7.

$[\alpha]_D^{20}$ — 11,3° (CHCl₃).

IR (KBr): 3470, 3350, 1670, 1500 cm⁻¹.

NMR (100 MHz, CDCl₃): 0,80 (s, 3 H, C-18), 0,92 (d, 3 H, *J* etwa 7 Hz, C-21 bzw. -27), 1,00 (s, 3 H, C-19), 1,25 (t, 6 H, *J* = 7 Hz, OCH₂CH₃), 2,04 (m, 1 H, tauscht mit D₂O), 4,10 und 4,11 (je 2 Quartette, 4 H, *J* = 7 Hz, OCH₂CH₃), 5,33 (m, 1 H, C-6), 5,96 (m, 1 H, N—H).

Literatur

- ¹ K. Schreiber, in: R. H. F. Manske (Hrsg.), *The Alkaloids*, Vol. X, S. 1 ff. 1968.
- ² J. A. Beisler und Y. Sato, *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 149.
- ³ Vgl. G. Sayers und R. H. Travis, in: S. Goodman und A. Gilman (Hrsg.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 4. Aufl., S. 1627f.
- ⁴ G. Schramm, Österr. Patent Nr. 295 054, Chemie Linz AG.
- ⁵ R. Franzmair, in Vorbereitung.
- ⁶ G. Adam und K. Schreiber, *Chem. Ber.* **99**, 2275 (1966).
- ⁷ G. Spiteller und M. Spiteller-Friedmann, *Mh. Chem.* **96**, 104 (1965).
- ⁸ K. Steinfelder, R. Tümmler, G. Adam und K. Schreiber, *J. prakt. Chem.* **313**, 1051 (1971).
- ⁹ D. B. Murphy, *J. Org. Chem.* **19**, 1807 (1954).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Dr. R. Franzmair
Pharmazeutisch-chemische Forschung
Chemie Linz AG
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Österreich