

UNTERSUCHUNGEN ZUR OPTISCHEN ROTATIONS- DISPERSION UND ZUM CIRCULARDICHROISMUS—II¹ CIRCULARDICHROISMUS VON N-CHLOR-AMINOSTEROIDEN UND N-CHLOR-SPIROAMINOKETALEN

H. RIPPERGER, K. SCHREIBER und G. SNATZKE

Institut für Kulturpflanzenforschung der Deutschen Akademie der Wissenschaften
zu Berlin, Gatersleben, Kreis Aschersleben
und

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn (G.S.)

(Received 28 November 1964)

Abstract—N-Chloroamines and N-chloroaminoketals show a weak absorption band approximately at 250–280 $m\mu$ which is optically active when the chromophoric group is placed into an asymmetric environment. Correlations between circular-dichroism and stereo-chemistry of the amines are discussed.

AMINE und Aminoketale besitzen keine Absorptionsbanden in einem für die Anwendung der Methoden der optischen Rotationsdispersion (ORD) oder des Circular-dichroismus (CD) geeigneten Spektralbereich. Man muss Derivate mit chromophoren Gruppen herstellen. Als geeignet erwiesen sich Dithiocarbamate,^{2,3} N-Thioncarbäthoxy-Verbindungen,⁴ Nitrosamine,^{5,6} Nitrosaminoketale,^{6,7} Nitrosamide,⁵ Phthalimide,⁸ Azomethine⁹ einschliesslich der N-Salicyliden-Verbindungen,¹⁰ Thio-benzoyl¹¹ und Phenylthioacetyl-Derivate¹¹ sowie ausserdem für α -Aminosäuren 3-Phenyl-2-thiohydantoine⁴, Kobalt- und Kupferkomplexe.¹² N-Chloramine bzw. N-Chloraminoketale wurden bisher noch nicht untersucht. Sie besitzen eine Absorptionsbande unterhalb von 300 nm ($\log \epsilon \sim 2.5$),¹³ die vielleicht einem $n \rightarrow \sigma^*$ -Übergang entspricht, wobei noch die Frage besteht, ob die einsamen Elektronen des Stickstoffs

¹ I. Mitteil, H. Ripperger und K. Schreiber, *Tetrahedron* **21**, 407 (1965); Gleichzeitig LI. Mitteil. über Solanum-Alkaloide und XII. Mitteil. über Circular-dichroismus; XI. Mitteil.: J. R. Bull, J. P. Jennings, W. Klyne, G. D. Meakins, P. M. Scopes und G. Snatzke, *J. Chem. Soc.* im Druck.

² B. Sjöberg, A. Fredga und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 5002 (1959); B. Sjöberg, B. Hansson und R. Dahlbom, *Acta Chem. Scand.* **16**, 1057 (1962); J. Sh. Dalby, G. W. Kenner und R. C. Sheppard, *J. Chem Soc.* 4387 (1962).

³ H. Ripperger und K. Schreiber, *Tetrahedron* (in press).

⁴ C. Djerassi, K. Undheim, R. C. Sheppard, W. G. Terry und B. Sjöberg, *Acta Chem. Scand.* **15**, 903 (1961).

⁵ C. Djerassi, E. Lund, E. Bunnenberg und B. Sjöberg, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 2307 (1961).

⁶ K. Schreiber, H. Ripperger, Chr. Horstmann, K. Heller und G. Snatzke, in Vorbereitung.

⁷ P. M. Boll und B. Sjöberg, *Acta Chem. Scand.* **17**, 1176 (1963).

⁸ J. H. Brewster und S. F. Osman, *J. Amer. Chem. Soc.* **82**, 5754 (1960); C. Djerassi, E. Lund, E. Bunnenberg und J. C. Sheehan, *J. Org. Chem.* **26**, 4509 (1961); H. Wolf, E. Bunnenberg und C. Djerassi, *Chem. Ber.* **97**, 533 (1964).

⁹ R. Bonnett, N. J. David, J. Hamlin und P. Smith, *Chem. & Ind.* 1836 (1963).

¹⁰ D. Bertin und M. Legrand, *C. R. Acad. Sci., Paris* **256**, 960 (1963).

¹¹ B. Sjöberg, B. Karlen und R. Dahlbom, *Acta Chem. Scand.* **16**, 1071 (1962).

¹² Vgl. C. Djerassi, *Optical Rotatory Dispersion, Applications to Organic Chemistry*. McGraw-Hill, New York, Toronto, London (1960); J. H. Dunlop und R. H. Gillard, *J. Chem. Soc.* 2822 (1964).

¹³ W. S. Metcalf, *J. Chem. Soc.* 148 (1942).

oder Chlors an dem Elektronenübergang beteiligt sind. Nach der Abhängigkeit des Absorptions-maximums von der Polarität des Lösungsmittels sollte ein $\sigma \rightarrow \sigma^*$ -Übergang nicht zur Diskussion stehen. Wegen der geringen Absorption müßten die Verbindungen für die vorgesehenen Untersuchungen gut geeignet sein. Sowohl primäre und sekundäre Amine als auch Aminoketale können chloriert werden, besonders schonend durch Umsatz mit N-Chlor-succinimid. Im Vergleich zu den bereits bekannten Aminderivaten ist der Chloramin-Chromophor besonders einfach aufgebaut. Eine beliebige Winkeldrehung um die N-Cl-Bindung führt zu keiner Konformationsänderung. Die Beziehungen zwischen den sterischen Verhältnissen und dem CD werden hierdurch vereinfacht. Tatsächlich konnten wir feststellen, daß die N-Cl-Bande optisch aktiv ist. Die untersuchten N-Chloraminosteroide und -spiroaminoketale besitzen Absorptionsbanden in Methanol bei 252–274 nm. In Dioxan ist das Absorptionsmaximum bathochrom verschoben (270–278 nm). Diesen Banden entsprechen CD-Maxima für die Derivate sekundärer Amine und Aminoketale bei 265–274 nm, primärer Amine bei 290 nm.

Die (22S:25S)-Spiroaminoketal-Verbindungen N-Chlor-tomatidin (I)¹⁴ und N-Chlor-tomatid-5-en-3 β -ol (II) unterscheiden sich in Größe und Vorzeichen des CD von den (22R:25R)-Verbindungen N-Chlor-soladulcidin (IV)¹⁴ und N-Chlor-solasodin (V)¹⁴ (siehe Abb. 1). Die (22S:25S)-Derivate zeigen ein positives, die (22R:25R)-Alkaloide ein negatives CD-Maximum.

Das Vorzeichen des CD bei den an C-22 und 25 stereoisomeren N-Chlor-22,26-imino-5 α -cholestan-3 β ,16 β -diolen VI,¹⁵ VII,¹⁵ VIII,¹⁶ IX¹⁵ und X¹⁷ hängt von der Konfiguration an C-22 ab, während die sterischen Verhältnisse an C-25 keinen großen Einfluss auf den CD (Vorzeichen und Grösse) besitzen, wie ein Vergleich von VI (25S) und VII (25R) zeigt (siehe Abb. 2). Der CD ist negativ bei den (22S)-Verbindungen N-Chlor-dihydro-5 α -tomatidan-3 β -ol A (VI), N-Chlor-dihydro-5 α -solasodan-3 β -ol A (VII) und N-Chlor-O,O'-diacetyl-dihydro-5 α -solasodan-3 β -ol A (VIII), positiv dagegen bei den (22R)-Verbindungen N-Chlor-dihydro-5 α -tomatidan-3 β -ol B (IX) und (22R:25S)-N-Chlor-22,26-imino-5 α -cholestan-3 β -ol (X).

N,N'-Dichlor-solanocapsin (XI)¹⁸ sowie N-Chlor-tetrahydrojervin (XII)¹⁹—beide mit (22R)-Konfiguration—zeigen positiven CD. N-Chlor-tetrahydrojervin hat zusätzlich ein stark negatives CD-Maximum bei 315 nm ($[\theta]_{\max} -9300$) mit Schultern bei 326 nm ($[\theta] -6300$) und 305 nm ($[\theta] -7600$) für die Ketogruppe an C-11. Bei Tetrahydrojervin liegt diese Bande bei 313 nm ($[\theta]_{\max} -8700$, Schultern: $[\theta]_{326} -5000$, $[\theta]_{304} -8200$). Jervin selbst besitzt ein CD-Maximum bei 355 nm ($[\theta]_{\max} -3600$, Schulter: $[\theta]_{370} -3100$).

¹⁴ P. M. Boll, *Acta Chem. Scand.* **14**, 783 (1960).

¹⁵ K. Schreiber und G. Adam, *Liebigs Ann.* **666**, 155 (1963).

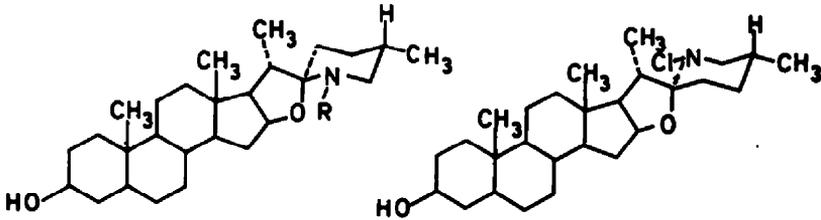
¹⁶ G. Adam, *Dissertation* Univ. Jena (1962).

¹⁷ G. Adam und K. Schreiber, *Tetrahedron* **20**, 1719 (1964).

¹⁸ K. Schreiber und H. Ripperger, *Z. Naturforsch.* **17b**, 217 (1962).

¹⁹ Zur Darstellung von Tetrahydrojervin vgl. V. Prelog und O. Jeger, in: *The Alkaloids-Chemistry and Physiology* (Manske-Holmes), Band III, S.290, Academic Press, New York (1953); zur Stereochemie von Jervin bzw. Tetrahydrojervin vgl. J. Sicher und M. Tichý, *Tetrahedron Letters* No 12, 6 (1959); S. Okuda, K. Tsuda und H. Kataoka, *Chem & Ind.* 512 (1961); R. L. Augustine, *Ibid.* 1448 (1961); H. Mitsuhashi und Y. Shimizu, *Tetrahedron Letters* 777 (1961); D. M. Bailey, D. P. G. Hamon und W. S. Johnson, *Ibid.* 555 (1963); O. Wintersteiner und M. Moore, *Tetrahedron* **20**, 1947 (1964).

Der starke CD von (22R:25S)-16 β -Chloramino-22,26-acetiminio-5 α -cholestan-3 β -ol (XIII)²⁰ zeigt, dass sich diese Untersuchungen gut auch auf Aminosteroide mit primärer Aminogruppe ausdehnen lassen. Wird anstelle von Chlor ein Brom in das Tomatidin eingeführt (III),²¹ so tritt wie erwartet zwar eine bathochrome Verschiebung, jedoch keine Vorzeichenänderung des CD ein. Die Zahl der untersuchten N-Chloramine und -aminoketale ist noch klein, wir sind aber dabei, weitere Verbindungen dieser Art zu synthetisieren, um allgemeine Beziehungen zwischen CD und Stereochemie der Amine aufzufinden sowie die Art der Anregung zu ermitteln.



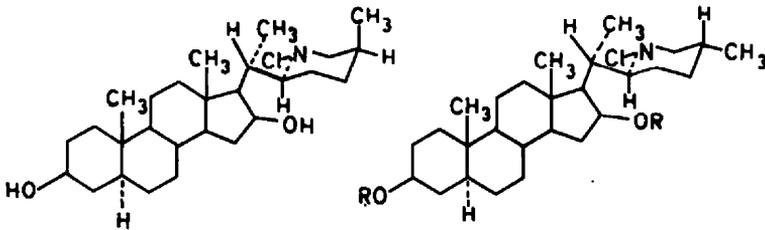
I : 5 α H, R=Cl

IV : 5 α H

II : Δ^5 , R=Cl

V : Δ^5

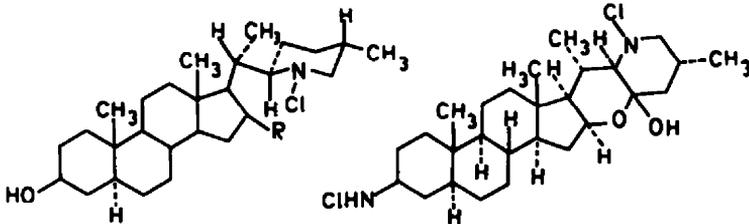
III : 5 α H, R=Br



VI

VII : R = H

VIII : R = COCH₃



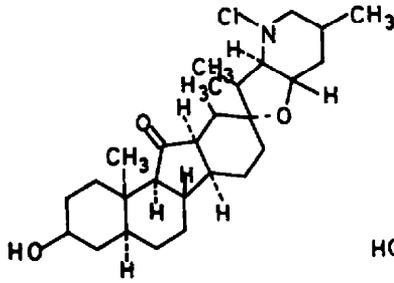
IX : R = OH

XI

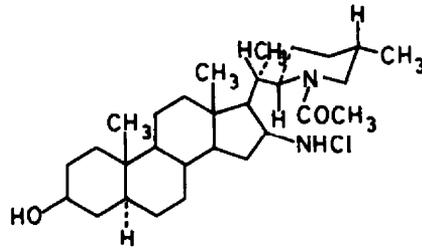
X : R = H

²⁰ K. Schreiber und G. Adam, unveröffentlicht.

²¹ L. Toldy, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 16, 403 (1958).



XII



XIII

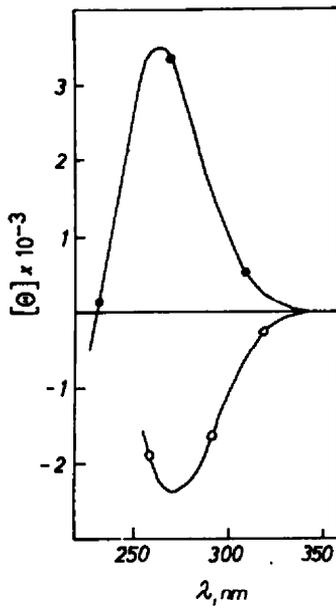


ABB. 1
Circulardichroismus von
●—●— N-Chlor-tomatidin (I), in Methanol
○—○— N-Chlor-solasulcidin (IV), in Dioxan

ABB. 2
Circulardichroismus von
●—●— N-Chlor-dihydro-5α-tomatidan-3β-ol A (VI)
▲—▲— N-Chlor-dihydro-5α-solasodan-3β-ol A (VII)
○—○— N-Chlor-dihydro-5α-tomatidan-3β-ol B (IX)
in Methanol

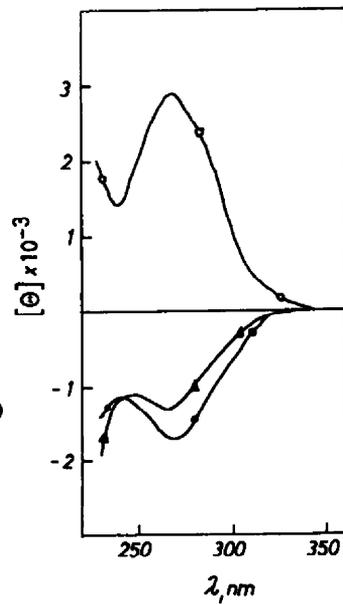


TABELLE. UV-ABSORPTION UND CIRCULARDICHROISMUS VON N-CHLOR-AMINOSTEROIDEN UND N-CHLOR-SPIROAMINOKETALEN

	UV		CD			
	λ_{\max} (nm)	$\log \epsilon^*$	λ_{\max} (nm)	$\Delta\epsilon_{\max}$	$[\theta]_{\max} \cdot 10^2$	$c^*[\text{g}/100 \text{ cm}^3]$
N-Chlor-tomatidin (I) ¹⁴	263 270	2.46 (Me) 2.48 (Di)	265	$\div 1.06$	+35.0	0.080 (Me)
N-Chlor-tomatid-5-en-3 β -ol (II)	266 270	2.51 (Me) 2.47 (Di)	267.5	$\div 1.12$	$\div 37.0$	0.039 (Di)
N-Brom-tomatidin (III) ²¹	307	2.60 (Di)	310	$\div 0.57$	$\div 18.8$	0.035 (Di)
N-Chlor-soladulcidin (IV) ¹⁴	274 278	2.34 (Me) 2.32 (Di)	272	$\cdot 0.71$	$\cdot 23.4$	0.120 (Di)
N-Chlor-solasodin (V) ¹⁴	272 278	2.25 (Me) 2.32 (Di)	269	$\cdot 0.60$	$\cdot 19.8$	0.146 (Me)
N-Chlor-dihydro-5 α -tomatidan-3 β -ol A (VI) ^{15,16}	272 278	2.40 (Me) 2.47 (Di)	270	$\cdot 0.52$	$\cdot 17.2$	0.109 (Me)
N-Chlor-dihydro-5 α -solasodan-3 β -ol A (VII) ^{15,16}	268 278	2.43 (Me) 2.47 (Di)	266.5	$\cdot 0.40$ $\cdot 0.44$	$\cdot 13.2$ $\cdot 14.5$	0.209 (Me) 0.139 (DMF)
N-Chlor-O',O'-diacetyl-dihydro-5 α -solasodan-3 β -ol A (VIII) ¹⁶	268	2.48 (Me)	270	$\cdot 0.69$	$\cdot 22.8$	0.102 (Di)
N-Chlor-dihydro-5 α -tomatidan-3 β -ol B (IX) ^{15,16}	274 278	2.52 (Me) 2.58 (Di)	267.5 274	$\div 0.90$ $\div 1.18$	$\div 29.7$ $\div 38.9$	0.078 (Me) 0.300 (Di)
(22R:25S)-N-Chlor-22,26-imino-5 α -cholestan-3 β -ol (X) ¹⁷			275	$\div 0.39$	$\div 12.9$	0.027 (DMF)
N,N'-Dichlor-solanocapsin (XI) ¹⁸	269 278	2.79 (Me) 2.81 (Di)	289	$\div 0.56$	+18.5	0.114 (Me)
N-Chlor-tetrahydrojervin (XII)	252	2.79 (Me)	265	$\div 0.51$	+16.8	0.074 (Di)
(22R:25S)-16 β -Chloramino-22,26-acetimino-5 α -cholestan-3 β -ol (XIII) ²⁰			293	$\cdot 2.13$	$\cdot 70.3$	0.114 (Me)

* Me = in Methanol, Di = in Dioxan, DMF = in Dimethylformamid.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Messungen des CD wurden mit dem Dichrographen von Roussel-Jouan, die UV-Messungen mit dem Zeiss-Universal-Spektrophotometer VSU 1 vorgenommen. Als Lösungsmittel diente Methanol, wenn nicht anders angegeben. Zur Elementaranalyse wurde bei 100° i. Hochvak. über P₂O₅ und Paraffin bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

N-Chlor-tomatid-5-en-3 β -ol [(25S)-N-Chlor-22 β N-spirosol-5-en-3 β -ol] (II)

Tomatid-5-en-3 β -ol²² (138 mg) wurde in 30 ml Methylenchlorid (durch Schütteln mit NaHCO₃ aq und Wasser sowie Destillation gereinigt) bei -5 bis -10° tropfenweise unter Rühren mit 45 mg (1 Äquivalent) N-Chlor-succinimid in 5 ml Methylenchlorid versetzt. Nachdem das Gemisch 30 Min. bei Raumtemp. gehalten wurde, schüttelte man 3 mal mit Wasser aus, trocknete die organ. Lösung über Na₂SO₄ und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. bei 20° Badtemp. ab. Aus Aceton kristallisierten 92 mg (62% d. Th.) derbe Nadeln vom Schmp. 185–193° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} -1.1^\circ$ (c, 0.90; CHCl₃). (C₂₇H₄₄ClNO₂ (448.1). Ber: C, 72.36; H, 9.45; Gef: C, 72.27; H, 9.52%).

²² K. Schreiber und H. Rönsch, *Tetrahedron Letters* 329 (1963); *Liebigs Ann.* (im Druck).

N-Chlor-tetrahydrojervin (XII)

Aus Tetrahydrojervin¹⁹ erhält man, wie voranstehend für II beschrieben, XII in 62-proz. Ausbeute (aus Methanol): Schmp. 310–320° (Zers. ab 200°), $[\alpha]_D^{25} + 57.0^\circ$ (*c*, 0.34; Pyridin) (C₂₇H₄₅ClNO₄ (464.1). Ber: C, 69.88; H, 9.12; Gef: C, 69.24; H, 9.14%). IR-Banden (in Nujol) bei 1717 (Keton), 3350 und 3585 cm⁻¹ (OH).

Die Mikroelementaranalysen wurden 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. Fräulein A. Pawel und I. Schäffer danken wir für experimentelle Mithilfe.