

ÜBER VERALKAMIN, EIN NEUER STEROIDALKALOID-TYP MIT 17 β -METHYL-18-NOR-17-ISO-CHOLESTAN-KOHLENSTOFFGERÜST¹

J. TOMKO und A. VASSOVÁ

Chemisches Institut der Slowakischen Akademie der Wissenschaften, Bratislava, ČSSR

und

G. ADAM und K. SCHREIBER

Institut für Kulturpflanzenforschung Gatersleben der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, DDR

(Received in Germany 5 February 1968; accepted for publication 16 February 1968)

Abstract—Chemical and spectroscopic evidence for the constitution and stereochemistry of veralkamine, a minor alkaloid from *Veratrum album* subsp. *lobelianum* (Bernh.) Suessenguth, has been given. In alteration of a former structural suggestion veralkamine is regarded as (22S:25S)-22,26-epimino-17 β -methyl-18-nor-17-iso-cholesta-5,12-diene-3 β ,16 β -diol [(17S:22S:25S)-22,26-epimino-18(13 \rightarrow 17)-abeo-cholesta-5,12-diene-3 β ,16 β -diol, I] representing a novel structural type of steroidal alkaloids.

IN FORTFÜHRUNG unserer Arbeiten über die Nebenalkaloide der in den Karpaten vorkommenden Liliacee *Veratrum album* subsp. *lobelianum* (Bernh.) Suessenguth untersuchten wir Konstitution und Stereochemie der sekundären *Veratrum*-Base Veralkamin.² Unter Abänderung eines früheren vorläufigen Strukturvorschlags³ führte die Kombination von chemisch-spektroskopischen Methoden und Röntgenkristallanalyse⁴ nunmehr zur vollständigen Strukturklärung dieses Alkaloids, das sich als (22S:25S)-22,26-Epimino-17 β -methyl-18-nor-cholesta-5,12-dien-3 β ,16 β -diol [(17S:22S:25S)-22,26-Epimino-18(13 \rightarrow 17)-abeo-cholesta-5,12-dien-3 β ,16 β -diol, I] erwies. Nachfolgend wird über den chemischen Teil dieser Untersuchungen berichtet.

Veralkamin (Doppel-Schmp. 119–123° und 165–169°, $[\alpha]_D -84.1^\circ$ in Chf.) besitzt nach Elementaranalyse und Massenspektrum (Elektronenstoss- und Elektronenanlagerungs-Ionisierung) die Bruttozusammensetzung C₂₇H₄₃NO₂; es ist mit Digitonin fällbar. Bei Selenhydrierung entsteht als basischer Bestandteil 5-Methyl-2-äthyl-pyridin, das sich mit einem synthetischen, nach Lit.⁵ dargestellten Präparat als identisch erwies.³ Weiterhin wurde ein Kohlenwasserstoff vom Schmp. 125° gefasst, bei dem es sich nach Massen- und Kernresonanzspektrum⁶ um 3'-Methyl-1,2-cyclopenteno-phenanthren (Diels-Kohlenwasserstoff) handelt; damit gehört Veralkamin nicht zu den *Veratrum*-Alkaloiden der C-nor-D-homo-Reihe.

Das NMR-Spektrum des Veralkamins zeigt ein 6 Protonen-Singulett bei δ 0.96 ppm (angulare Methylgruppen an C-10 und C-17) sowie 2 Dubletts für je 3 Protonen bei

δ 0.98 ($J = 6$ Hz; 27-H₃, axialständig*) und 0.82 ppm ($J = 7.8$ Hz; 21-H₃). Weiterhin enthält das Spektrum 3 Multipletts zentriert bei δ 3.41 (3-H), 4.0 (16-H) und 5.25 ppm (Vinylprotonen an C-6 und C-12).

Im Elektronenanlagerungs-Massenspektrum⁸ des Veralkamins tritt neben einem Hauptpeak bei m/e 412 ($M^- - 1$) ein weiterer bei m/e 315 ($M^- - 98$) auf, der auf eine für Verbindungen mit 22,26-Epiminocholestan-Seitenkette charakteristische Fragmentierung⁹ zwischen C-20 und C-22 zurückzuführen ist. Diese Befunde werden durch das Elektronenstoss-Massenspektrum ergänzt, wobei neben dem Molekülion bei m/e 413 hier das komplementäre stickstoffhaltige Fragment mit m/e 98 erscheint. † Auf Grund dieser Fragmentierungsmuster müssen sich beide C—C-Doppelbindungen im Steroidkern befinden. Eine Konjugation wird hierbei durch die Transparenz des Veralkamins im UV ausgeschlossen. Im IR-Spektrum (CCl₄) des Alkaloids tritt OH-Absorption bei 3230 und 3625 cm⁻¹ auf.

Die mit salpetriger Säure erfolgende Bildung des N-Nitroso-Derivates II sowie die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse der Acetylierung zeigen an, dass das Stickstoffatom als sekundäres Amin vorliegt.

Milde Acetylierung von Veralkamin (I) durch 0.5 stdg. Reaktion mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur führt zum amorphen O(16),N-Diacetyl-veralkamin (III) mit IR-Banden bei 1648 (N-Acetyl), 1741 (O-Acetyl) und 3625 cm⁻¹ (OH). Oppenauer-Dehydrierung von III ergibt das Δ^4 -3-Keton VI mit IR-Absorption bei 1655 (N-Acetyl), 1688 (α,β -ungesätt. Keton) und 1746 cm⁻¹ (O-Acetyl) sowie einem charakteristischen UV-Maximum bei 240 nm ($\log \epsilon = 3.86$). Die ORD-Kurve von VI stimmt mit der für Cholest-4-en-3-on angegebenen¹¹ überein. Die überraschende schnellere Acetylierbarkeit der 16-OH-Gruppe im Vergleich zur β -OH-Funktion deutet auf eine intramolekulare Katalyse durch die sekundäre Aminogruppe, ähnlich wie dies von uns bei 22,26-Epimino-5 α -cholestan-3 β ,16 β -diolen mit (22S:25R)-Konfiguration gefunden wurde.¹²

Bei 48stdg. Reaktion von I mit Acetanhydrid-Pyridin bei 20° wird in 69-proz. Ausbeute die Triacetylverbindung IV mit IR-Banden bei 1647 (N-Acetyl) und 1740 cm⁻¹ (O-Acetyl) erhalten. Verseifung von IV durch 1 stdg. Erhitzen mit 0.1 n methanol. KOH unter Rückfluss ergibt die N-Acetyl-Verbindung V mit IR-Banden bei 1637 (N-Acetyl) sowie 3455 und 3628 cm⁻¹ (OH).

Von den beiden Doppelbindungen des Veralkamins lässt sich eine mit PtO₂ in Äthanol partiell hydrieren, wobei unter Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff Dihydroveralkamin (VII) entsteht. Die hierbei beobachtete molare Rotationsverschiebung von $\Delta[M]_D = +288^\circ$ ($[M]_D$ Dihydroveralkamin = -62° - $[M]_D$ Veralkamin = -350°) stimmt mit dem für die Hydrierung einer Δ^5 -Doppelbindung angegebenen Literaturwert¹³ von $\Delta[M]_D = +298^\circ$ gut überein.

Das NMR-Spektrum von VII enthält im Vergleich zu dem von I ein nunmehr 3 Protonen anzeigendes Singulett unverändert bei δ 0.96 ppm (Methyl an C-17). Hingegen tritt das Singulett der Methylgruppe an C-10 jetzt bei δ 0.77 ppm auf. Diese

* Nach NMR-Untersuchungen bei Spirostanen und Spirosolanen liegt das Dublett einer axialen Methylgruppe an C-25 bei δ etwa 1.00, jenes einer äquatorialen bei etwa 0.80 ppm ($J = 5.5$ -7 Hz).⁷ In Analogie hierzu dürfte im NMR-Spektrum des Veralkamins das Dublett bei δ 0.98 ppm ($J = 6$ Hz) der axialen Methylgruppe an C-25 zuzuordnen sein.

† Das gleiche Hauptfragment m/e 98 tritt auch im Elektronenstoss-Massenspektrum des Verarins auf, das eine dem Veralkamin analoge Piperidyl-Seitenkette besitzt.¹⁰

Verschiebung um -0.19 ppm ist auf die fehlende Δ^5 -Doppelbindung zurückzuführen (ber. nach Zürcher¹⁴: -0.23 ppm). Ein Multipllett zentriert bei $\delta 5.2$ ppm zeigt die Anwesenheit noch eines Vinylprotons. Das Vorliegen einer Dihydroverbindung wird weiterhin durch das Elektronenanlagerungs-Massenspektrum von VII mit Peaks bei m/e 414 ($M^- - 1$), 317 ($M^- - 98$) und 299 ($M^- - 98 - H_2O$) bestätigt.

Acetylierung von VII mit Acetanhydrid-Pyridin ergibt das amorphe Triacetyl-derivat VIII mit IR-Absorption bei 1649 (N-Acetyl) und 1740 cm^{-1} (O-Acetyl), aus dem durch Verseifung mit 0.1 n methanol. KOH das entsprechende N-Acetyl-Derivat IX erhältlich ist (IR-Banden bei 1637 (N-Acetyl), 3450 und 3628 cm^{-1} (OH)).

Bei katalytischer Hydrierung von Veralkamin (I) oder 5,6-Dihydroveralkamin (VII) unter verschärften Bedingungen (PtO_2 -Eisessig) wird unter Aufnahme von 2 bzw. 1 Mol. Wasserstoff auch die Δ^{12} -Doppelbindung abgesättigt, wobei Tetrahydroveralkamin (X) entsteht. Betrachtungen am Dreiding-Modell lassen hierbei eine Hydrierung der Δ^{12} -Doppelbindung von der sterisch weniger gehinderten Rückseite und damit C/D-*cis*-Verknüpfung in X und seinen Derivaten erwarten. Die katalytische Hydrierung der Δ^{12} -Doppelbindung ist mit einer molaren Rotationsverschiebung von $\Delta[M] = +87^\circ$ verbunden. Die Hydrierung beider Doppelbindungen in I wird durch das Elektronenanlagerungs-Massenspektrum von X mit Peaks bei m/e 416 ($M^- - 1$) und 319 ($M^- - 98$) bestätigt. Das NMR-Spektrum von X enthält 2 Singulets bei $\delta 0.74$ (Methyl an C-10) und 0.89 ppm (Methyl an C-17).

Die Tetrahydroverbindung X wurde weiterhin durch das Triacetylderivat XII mit IR-Banden bei 1650 (N-Acetyl) und 1740 cm^{-1} (O-Acetyl) und das daraus durch Partialverseifung mit 0.1 n methanol. KOH gewonnene N-Acetyl-Derivat XIII mit IR-Banden bei 1641 (N-Acetyl), 3420 und 3025 cm^{-1} (OH) charakterisiert.

Bei Dehydrierung von N-Acetyl-dihydroveralkamin (IX) mit CrO_3 in Pyridin entsteht in 52-proz. Ausbeute das 3,16-Diketon XIV, mit IR-Banden bei 1650 (N-Acetyl), 1722 (6-Ring-Keton) und 1748 cm^{-1} (5-Ring-Keton). Die Bildung eines 5-Ring-Ketons beweist, dass sich im Veralkamin die zweite OH-gruppe am Ring D und —da bei der Oxydation von IX kein α,β -ungesättigtes Keton entsteht—die zweite Doppelbindung im Ring C befindet. Entsprechend liefert die Dehydrierung von N-Acetyl-tetrahydroveralkamin (XIII) mit CrO_3 in Eisessig in 76-proz. Ausbeute das gesättigte Diketon XV mit IR-Banden bei 1622 (N-Acetyl), 1712 (6-Ring-Keton) und 1724 cm^{-1} (5-Ring-Keton). Als Nebenprodukte liessen sich durch Al_2O_3 -Chromatographie die beiden Monoketone XVI und XVII isolieren. Das Monoketon XVII mit IR-Banden bei 1621 (N-Acetyl), 1732 (5-Ring-Keton) und 3335 cm^{-1} (OH) wird weiterhin in quantitativer Ausbeute durch stereospezifische partielle Hydrierung der 3-Keto-Gruppe von XV mit PtO_2 in Methanol erhalten. Die ORD-Kurve dieser Verbindung zeigt bei 300 nm einen positiven Cotton-Effekt von $a = 17.4$ (in Dioxan), wie er nach der Oktantenregel^{11, 15} für ein C/D-*cis*-verknüpftes 16-Keton zu erwarten ist.

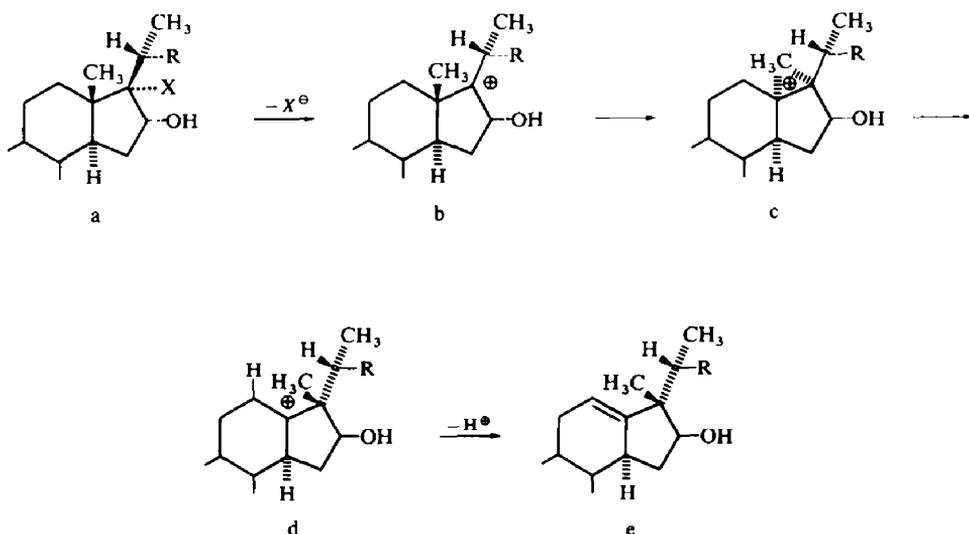
Veralkamin (I) und seine Hydrierprodukte VII und X zeigen im IR-Spektrum bei Aufnahme in verdünnter Lösung (2 mMol/l) eine starke intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung.* Beispielsweise tritt in I neben der freien β -OH-Bande bei 3638 cm^{-1} ein breites Maximum bei 3215 cm^{-1} auf. Da nach Modelluntersuchungen

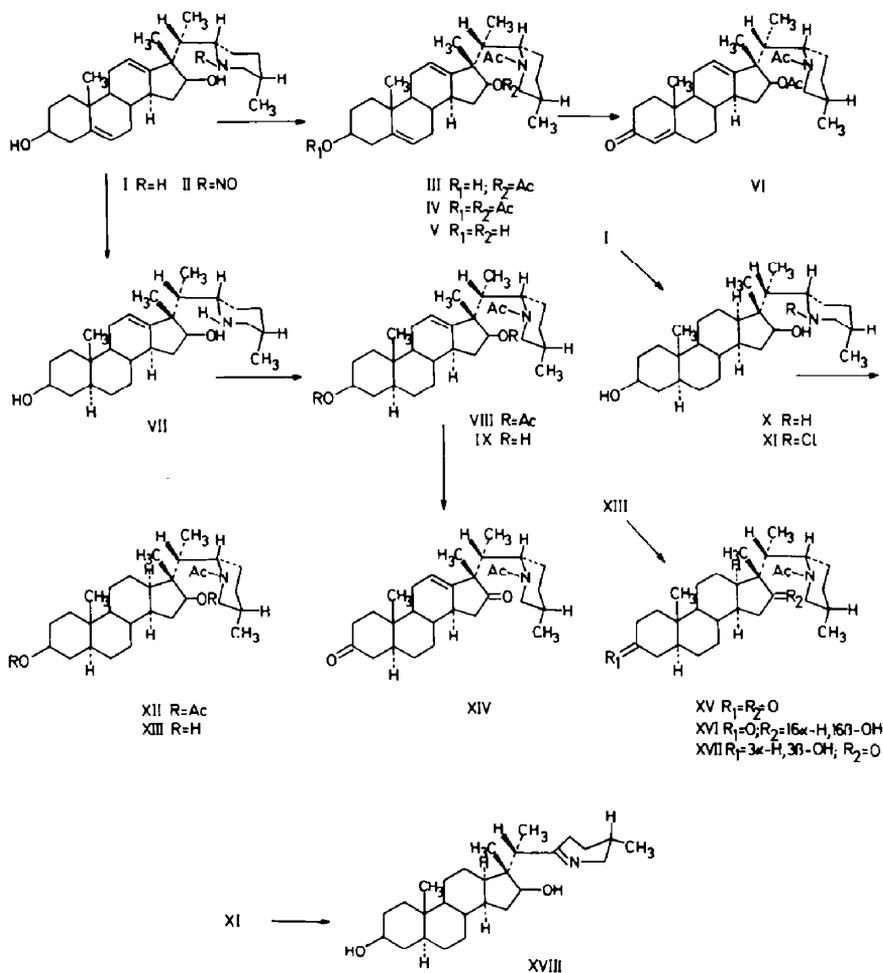
* Ähnliche starke intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen ($\Delta\nu$ ca. -400 cm^{-1}) wurden von uns IR-spektroskopisch auch bei C-22- und -25-stereoisomeren 22,26-Epimino-5 α -cholestan-3 β ,16 β -diolen beobachtet.¹⁶

die Ausbildung einer intramolekularen H-Brücke zum Stickstoff nur von Position 16 aus sterisch möglich ist, wird durch diese Befunde eine 15-Stellung der zweiten OH-Gruppe ausgeschlossen.

Umsetzung von Tetrahydroveralkamin (X) mit N-Chlor-succinimid in Methylencchlorid führt zum N-Chlor-Derivat XI. Aus der bei dieser N-Chlorierung auftretenden molaren Rotationsdifferenz von $\Delta[M]_D = -279^\circ$ kann in Analogie zu unseren mit 22,26-Epiminocholestanen erhaltenen Befunden¹⁷ auf eine (2*S*)-Konfiguration von Veralkamin (I) und seinen Derivaten geschlossen werden. Bei alkalikatalysierter Chlorwasserstoff-Eliminierung erhält man aus XI das cyclische Azomethin XVIII mit charakteristischer IR- und UV-Absorption bei 1675 cm^{-1} bzw. 243 nm ($\log \epsilon = 2.64$). Diese Verbindung cyclisiert auch bei stärkerer Alkalibehandlung nicht zu einem Spiroaminoketal,¹⁸ so dass 16-OH-Gruppe und stickstoffhaltige C-17-Seitenkette *trans*-Stellung aufweisen müssen. Die (2*S*)-Konfiguration von Veralkamin folgt schliesslich aus dem negativen Cotton-Effekt des Azomethins XVIII von $\Delta\epsilon -0.787$ ($a = -31.8$).¹⁹

Das in Veralkamin (I) vorliegende, in natürlichen Verbindungen bisher noch nicht festgestellte 17 β -Methyl-18-nor-17-iso-cholestan-Kohlenstoffgerüst wurde durch Röntgenstrukturanalyse von I-Hydrojodid ermittelt,⁴ wodurch zugleich alle hier abgeleiteten chemisch-spektroskopischen Befunde ihre Bestätigung fanden. Damit ist Veralkamin der erste Vertreter eines neuen Steroidalkaloid-Typs, bei dem das normale Steroidskelett durch eine β -seitige 1,2-Umlagerung der angularen 13-Methylgruppe (C-18) an das nachbarständige Kohlenstoffatom 17 modifiziert ist. Diese im Sinne einer Sextett-Umlagerung zu formulierende Reaktion führt zu einer α -Stellung der 17-ständigen Seitenkette sowie zugleich zur Ausbildung der Δ^{12} -Doppelbindung. Das folgende vorgeschlagene Biogeneschema (a \rightarrow e) findet eine Parallele in der Wagner-Meerwein-Umlagerung von 16 α ,17 α -Epoxy-20-ketopregnanen, die ebenfalls Verbindungen mit Δ^{12} -bzw. Δ^{13} -17 β -Methyl-18-nor-17-iso-Struktur liefert.²⁰ Über weitere *Veratrum*-Alkaloide dieses Typs wird in Kürze berichtet.





EXPERIMENTELLER TEIL

Schmelzpunkte (Mikroheiztisch nach Boëtius) korrigiert. Spezifische Drehungen in CH_2Cl_2 . IR-Spektren: Zeiss-Zweistrahl-Spektrophotometer UR-10 in CCl_4 , falls nicht anders angegeben. UV-Spektren bzw. ORD-Messungen: Jasco-Spektropolarimeter ORD/UV-5. CD-Messungen: Roussel-Jouan-Dichrograph. NMR-Spektren: Varian-Spektrometer Modell A-60 in CDCl_3 unter Verwendung von Tetramethylsilan als interner Standard. Massenspektren: Elektronenanlagerungs-Massenspektrograph des Forschungsinstitutes M. von Ardenne, Dresden (Anion-Spektren); MCH-1303-Spektrometer (Kationen-Spektren); Aufnahme bei den jeweils angegebenen Verdampfungstemperaturen (T_v). Zur Elementaranalyse wurde i. Hochvak. über P_2O_5 + Paraffin bei den angegebenen Temperaturen getrocknet. Säulenchromatographie: Al_2O_3 (Merck), standardisiert nach Brockmann, der Akt.-St. III. Dünnschichtchromatographie: Al_2O_3 G (Merck), aufsteigende Entwicklung mit Benzol-Äthanol 39:1 (Steighöhe 8 cm), wenn nicht anders angegeben; Detektion mit Jodreagens (0.5 g Jod + 1 g KJ/1 Wasser) oder Dragendorff-Reagens.

Veralkamin (22S)-25S)-22,26-Epimino-17 β -methyl-18-nor-cholesta-5,12-dien-3 β ,16 β -diol, I. Isoliert aus *Veratrum album* subsp. *lobelianum* Bernh. (Suessenguth) nach bereits früher beschriebener² Methodik; Doppel-Schmp. 119–123° und 165–169°, $[\alpha]_D^{25}$ -84.1° ($c = 0.533$), R_f 0.20. NMR-Spektrum: δ 0.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 21-H₃), 0.96 (s, 17 α -H₃ und 19-H₃), 0.98 (d, $J = 6$ Hz, 27-H₃), 3.41 (m, 3-H), 4.0 (m, 16-H) und 5.25 ppm (m, C—H und 12-H).

Elektronenanlagerungs-Massenspektrum (T_v 160°): m/e 412 ($M^- - 1$), 394 ($M^- - 1 - 18$, Wasser-

abspaltung), 315 ($M^- - 98$, Fragmentierung zwischen C-20 und C-22) und 297 (315 - 18). Elektronenstoss-Massenspektrum (T_v 200°): m/e 413 (M^+) und 98 (Piperidylfragment). IR-Spektrum: 3230 (breit) und 3625 cm^{-1} (OH); in 2 m Mol Lösung: 3215 (intramolekular gebundenes 16 β -Hydroxyl) und 3638 cm^{-1} (freies 3 β -OH).

3'-Methyl-1,2-cyclopenteno-phenanthren (Diels-Kohlenwasserstoff) aus Veralkamin. Veralkamin I (1 g) wurde im evakuierten Glasrohr mit 2 g Selen 4 Stdn. auf 320° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mehrfach mit Äther extrahiert und die vereinigten organ. Phasen nacheinander mit 2 n HCl, 2 n NaOH und Wasser geschüttelt. Der Rückstand der äther. Lösung (514 mg) wurde i. Vak. destilliert. Bei 100–200° (Badtemp.) und 0.05 Torr gingen 400 mg Öl über, das in 20 ml Pentan gelöst an 12 g Al_2O_3 chromatographiert wurde (Fraktionen zu 20 ml). Aus den mit Pentan eluierten Fraktionen wurden 70 mg Diels-Kohlenwasserstoff gewonnen, nach 2 maliger Kristallisation aus Methanol Schmp. 125° (Lit.: 126–127°). Elektronenlagerungs-Massenspektrum (T_v 80°): m/e 231 ($M^- - 1$); Elektronenstoss-Massenspektrum: m/e 232 (M^+) und 217 ($M^+ - 15$); NMR-Spektrum: Dublet bei δ 1.37 ppm ($J = 6.6$ Hz, 3'-Methylgruppe).

Aus dem mit 2 n HCl gewonnen Extrakt wurde, wie früher beschrieben³, 5-Methyl-2-äthyl-pyridin erhalten (Pikrat Schmp. 142–145°), in allen Eigenschaften identisch mit einem nach Lit.⁵ synthetisierten Präparat.

(22S:25S)-22,26-Nitrosoepimino-17 β -methyl-18-nor-cholesta-5,12-dien-3 β ,16 β -diol (N-Nitroso-veralkamin, II). Veralkamin I (12.2 mg) wurde in 0.5 ml Eisessig gelöst und tropfenweise unter Kühlung mit überschüssiger gesätt. $NaNO_2$ -Lösung versetzt. Durch Umfällen aus Methanol-Wasser wurden 13 mg (100%) dünn-schichtchromatographisch einheitliches (R_f 0.26) Produkt mit $[\alpha]_D^{25} - 72.7^\circ$ ($c = 1.456$) erhalten. Zur Analyse wurde bei 20° getrocknet. ($C_{27}H_{42}N_2O_3$ (442.6) Ber: N, 6.32; Gef: N, 5.75 %); UV-Spektrum (Äthanol): 239 ($\log \epsilon = 3.61$), 351 nm ($\log \epsilon = 1.69$).

(22S:25S)-16 β -Acetoxy-22,26-acetylepimino-17 β -methyl-18-norcholesta-5,12-dien-3 β -ol (O(16),N-Diacetyl-veralkamin, III). Durch 0.5 stdg. Stehen von 50 mg V I in 1 ml Acetanhydrid bei Raumtemp., Eingiessen in Wasser, Extraktion mit Chloroform und Filtration über Al_2O_3 : 40 mg (66%) dünn-schichtchromatographisch einheitliche (R_f 0.26) amorphe Verbindung, die aus den üblichen Lösungsmitteln nicht kristallisierte, $[\alpha]_D^{21} - 5.9^\circ$ ($c = 0.923$). Zur Analyse wurde bei 20° getrocknet. ($C_{31}H_{44}NO_4$ (497.7) Ber: C, 74.8; H, 9.5; Gef: C, 74.7; H, 9.6 %); Elektronenlagerungs-Massenspektrum (T_v 170°): m/e 496 ($M^- - 1$) und 454 ($M^- - 1 - 42$); IR-Spektrum: 1647 (N-Acetyl), 1741 (O-Acetyl), 3455 und 3626 cm^{-1} (OH).

Das O(16), N-Diacetat III (10 mg) wurde in Toluol mit Cyclohexanon-Aluminiumphenolat nach Oppenauer oxydiert und aufgearbeitet. Man erhielt 6 mg (60%) amorphes VI mit $[\alpha]_D^{25} + 17.7^\circ$ ($c = 1.433$), das im IR-Spektrum Banden bei 1655 (N-Acetyl), 1688 (α,β -ungesätt. Keton), 1746 (O-Acetyl) und im UV-Spektrum (Äthanol) ein Maximum bei 240 nm ($\log \epsilon = 3.86$) zeigt. Die ORD-Kurve entspricht der von Cholest-4-en-3-on.¹¹

(22S:25S)-3 β ,16 β -Diacetoxy-22,26-acetylepimino-17 β -methyl-18-norcholesta-5,12-dien (O,O,N-Triacetyl-veralkamin, IV). Veralkamin I (30 mg) wurde mit je 1 ml Acetanhydrid und Pyridin 48 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Eingiessen in Wasser lieferte ein amorphes Produkt, das aus Hexan umkristallisiert wurde: 27 mg (69%) dünn-schichtchromatographisch einheitliche (R_f 0.70) Kristalle vom Schmp. 152–154° und $[\alpha]_D^{25} - 8.0^\circ$ ($c = 2.600$). Zur Analyse wurde bei 80° getrocknet. ($C_{33}H_{46}NO_5$ (539.7) Ber: C, 73.43; H, 9.15; N, 2.59; Gef: C, 73.61; H, 9.21; N, 2.58 %); IR-Spektrum: 1647 (N-Acetyl) und 1740 cm^{-1} (O-Acetyl).

(22S:25S)-22,26-Acetylepimino-17 β -methyl-18-nor-cholesta-5,12-dien-3 β ,16 β -diol (N-Acetyl-veralkamin, V). Durch 1 stdg. Verseifung von IV (20 mg) mit 0.1 n methanol. KOH unter Rückfluss. Aus Äther 14 mg (83%) dünn-schichtchromatographisch einheitliche (R_f 0.23) Kristalle vom Schmp. 191–193°, $[\alpha]_D^{23} - 79.0^\circ$ ($c = 0.390$). Zur Analyse wurde bei 110° getrocknet. ($C_{29}H_{44}NO_3$ (455.7) Ber: C, 76.44; H, 9.95; N, 3.07; Gef: C, 76.85; H, 9.95; N, 3.06 %); IR-Spektrum: 1637 (N-Acetyl), 3455 und 3628 cm^{-1} (OH).

(22S:25S)-22,26-Epimino-17 β -methyl-18-nor-5 α -cholest-12-en-3 β ,16 β -diol (5,6-Dihydro-veralkamin, VII). Veralkamin I (50 mg) wurde in 10 ml Äthanol gelöst und nach Zugabe von 10 mg PtO_2 4 Stdn. bei Raumtemp. hydriert, wobei 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen wurde. Einengen der filtrierten Lösung ergab 40 mg (80%) dünn-schichtchromatographisch einheitliche (R_f 0.20) Kristalle vom Schmp. 230–233° (Zers.) und $[\alpha]_D^{20} - 15.0^\circ$ ($c = 1.150$). Elektronenlagerungs-Massenspektrum (T_v 150°): m/e 414 ($M^- - 1$), 396 ($M^- - 1 - 18$), 317 ($M^- - 98$) und 299 ($M^- - 98 - 18$). IR-Spektrum: 3385 cm^{-1} (OH) in 2 m mol $CHCl_3$ -Lös.: 3340 (intramolekular gebundenes 16 β -OH) und 3650 cm^{-1} (freies 3 β -OH); NMR-Spektrum: δ 0.77 (s, 19-H₃), 0.82 (d, $J = 6$ Hz, 21-H₃), 0.95 (s, 17 α -H₃), 0.99 (d, $J = 6$ Hz, 27-H₃) und 5.2 ppm (m, 12-H).

(22S:25S)-3 β ,16 β -Diacetoxy-22,26-acetylepimino-17 β -methyl-18-nor-5 α -cholest-12-en (O,O,N-Triacetyl-5,6-dihydro-veralkamin, VIII). 5,6-Dihydro-veralkamin VIII (52 mg) wurde mit je 1 ml Acetanhydrid und Pyridin 1 Stde. unter Rückfluss erhitzt. Es wurde mit Wasser versetzt, 3mal mit Äther extrahiert und die organ. Phase nach Trocknung über Na₂SO₄ eingeengt. Man erhielt 60 mg amorphes Produkt, das in wenig Äther gelöst durch eine kurze Al₂O₃-Säule filtriert wurde: 48 mg (71%) amorphes, dünn-schichtchromatographisch einheitliches (*R_f* 0.70) VIII, $[\alpha]_D^{25} + 33.0^\circ$ (*c* = 0.332). IR-Spektrum: 1649 (N-Acetyl) und 1740 cm⁻¹ (O-Acetyl).

(22S:25S)-22,26-Acetylepimino-17 β -methyl-18-nor-5 α -cholest-12-en-3 β ,16 β -diol (N-Acetyl-5,6-dihydro-veralkamin, IX). Triacetylverbindung VIII (123 mg) wurde in 14.5 ml 0.1 n methanol. KOH 1 Stde. unter Rückfluss erhitzt. Einengen i. Vak., Versetzen mit Wasser, Extraktion der mit 5-proz. Salzsäure neutralisierten Lösung mit Chloroform, Trocknen des Chloroformauszugs über Na₂SO₄ und abermaliges Einengen ergab 86 mg (64%) dünn-schichtchromatographisch einheitliche (*R_f* 0.23) Verbindung IX. Aus Äther Kristalle vom Schmp. 179–181° und $[\alpha]_D^{22} - 14.7^\circ$ (*c* = 0.444). Elektronenstoss-Massenspektrum (*T_e* 200°): *m/e* 457 (M⁺), 140 (Piperidylfragment) und 98 (Piperidylfragment - 42). IR-Spektrum: 1637 (N-Acetyl), 3450 und 3628 cm⁻¹ (OH).

(22S:25S)-22,26-Epimino-17 β -methyl-18-nor-5 α ,13 α -cholestan-3 β ,16 β -diol (Tetrahydroveralkamin, X). Veralkamin I (361 mg) wurde in 20 ml Eisessig mit 56 mg PtO₂ bei Raumtemp. hydriert. Nach Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff wurde die vom Katalysator filtrierte Lösung mit Wasser verdünnt und mit Ammoniak alkalisiert. Extraktion des ausgefallenen Niederschlags mit Chloroform, Waschen der organ. Phase mit Wasser, Trocknen über K₂CO₃ und Einengen ergab 340 mg vom *R_f* 0.20. Aus Äthanol 210 mg (58%) Kristalle vom Schmp. 219–221° und $[\alpha]_D^{25} + 6.1^\circ$ (*c* = 1.227). Elektronenanlagerungs-Massenspektrum (*T_e* 120°): *m/e* 416 (M⁻ - 1), 319 (M⁻ - 98) und 317 (M⁻ - 98 - 2); IR-Spektrum: 3180 und 3626 cm⁻¹ (OH), in 2 m mol Lös.: 3200 (intramolekular gebundenes 16 β -OH) und 3629 cm⁻¹ (freies 3 β -OH); NMR-Spektrum: δ 0.74 (s, 19-H₃), 0.84 (d, *J* = 5 Hz, 21-H₃), 0.89 (s, 17a-H₃) und 0.98 ppm (d, *J* = 7 Hz, 27-H₃). In analoger Weise liess sich X durch Hydrierung von VII gewinnen.

(22S:25S)-3 β ,16 β -Diacetoxy-22,26-acetylepimino-17 β -methyl-18-nor-5 α ,13 α -cholestan (O,O,N-Triacetyl-tetrahydroveralkamin, XII). Tetrahydroveralkamin X (100 mg) wurde in je 1 ml Acetanhydrid und Pyridin 20 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen und wie üblich aufgearbeitet: 96 mg (74%) dünn-schichtchromatographisch einheitliches (*R_f* 0.70) amorphes XII $[\alpha]_D^{20} + 35.8^\circ$ (*c* = 0.449). Zur Analyse wurde bei 20° getrocknet. (C₃₃H₅₃NO₃ (543.7) Ber: C, 72.88; H, 9.82; Gef. C, 72.85; H, 9.75%). Elektronenanlagerungs-Massenspektrum (*T_e* 150°): *m/e* 542 (M⁻ - 1), 500 (M⁻ - 43, Abspaltung von CH₃-CO), 403 (M⁻ - 140) und 361 (M⁻ - 140 - 42). IR-Banden: 1650 (N-Acetyl) und 1740 cm⁻¹ (O-Acetyl).

(22S:25S)-22,26-Acetylepimino-17 β -methyl-18-nor-5 α ,13 α -cholestan-3 β ,16 β -diol (N-Acetyl-tetrahydroveralkamin, XIII). Triacetylderivat XII (234 mg) wurde mit 116 ml 1-proz. methanol. Kalilauge 5 Stdn. auf 60° gehalten. Nach Neutralisation mit 20-proz. Schwefelsäure wurde vom ausgefallenen KHSO₄ abfiltriert, i. Vak. eingeengt und aus Aceton-Wasser umkristallisiert: 188 mg (85%) Blättchen vom Schmp. 192–193° und $[\alpha]_D^{24} + 4.1^\circ$ (*c* = 1.123), *R_f* 0.23. Zur Analyse wurde bei 110° getrocknet. (C₂₉H₄₉NO₃ (459.6) Ber: C, 75.77; H, 10.75; Gef. C, 75.73; H, 10.65%). Elektronenanlagerungs-Massenspektrum (*T_e* 170°): *m/e* 458 (M⁻ - 1), 416 (M⁻ - 43, Abspaltung von CH₃-CO), 319 (M⁻ - 140) und 317 (M⁻ - 140 - 2). IR-Spektrum: 1631 (N-Acetyl), 3420 und 3625 cm⁻¹ (OH).

(22S:25S)-22,26-Chlorepimino-17 β -methyl-18-nor-5 α ,13 α -cholestan-3 β ,16 β -diol (N-Chlor-tetrahydroveralkamin, XI). Tetrahydroveralkamin X (26 mg) wurde in 3 ml Methylenchlorid gelöst und bei -5 bis -10° tropfenweise unter Schütteln mit 8 mg N-Chlorsuccinimid in 0.5 ml Methylenchlorid versetzt. Nach 1stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde 3mal mit Wasser extrahiert, die vereinigten organ. Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. bei 20° zur Trockne eingeengt: 27 mg (100%) dünn-schichtchromatographisch einheitliche (*R_f* 0.60) N-Chlor-Verbindung XI, die aus Methanol in Nadeln vom Schmp. 170° und $[\alpha]_D^{19} - 56.1^\circ$ (*c* = 0.400) kristallisiert. Die Verbindung gibt mit KJ-Lösung in Gegenwart von Essigsäure sofortige Jodausscheidung.

(25S)-22,26-Epimino-17 β -methyl-18-nor-5 α ,13 α -cholest-22(N)-en-3 β ,16 β -diol (XVIII). N-Chlor-Verbindung XI (15 mg) wurde mit 3 ml einer Lösung aus 200 mg Natrium in 15 ml absol. Methanol versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluss erhitzt. Man engte i. Vak. auf das halbe Volumen ein, versetzte mit gesätt. NaCl-Lösung und extrahierte 5mal mit Methylenchlorid. Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen i. Vak. lieferte 10 mg amorphes XVIII. IR-Spektrum: 1675 (C=N), 3220 und 3630 cm⁻¹ (OH). UV-Spektrum (Äthanol): $\lambda_{max} = 243$ nm (log $\epsilon = 2.64$). CD (Dioxan, *c* = 0.110 g/l): $\Delta\epsilon_{240} - 0.787$ (*a* = -31.8).

(22S:25S)-22,26-Acetylepimino-17 β -methyl-18-nor-5 α -cholest-12-en-3,16-dion (XIV). Verbindung IX (54

mg) wurde in 1 ml Pyridin gelöst zu einer Suspension von 54 mg CrO_3 in 1.5 ml Pyridin gegeben und 18 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Verdünnen mit 20 ml Wasser und Extraktion mit Äther ergab 50 mg Öl, das in 2 ml Benzol an 1.5 g Al_2O_3 chromatographiert wurde (Fraktionen zu 2 ml). Die Fraktt. 1–6 wurden mit Benzol und 7–11 mit Benzol-Äther 1:1 eluiert. Der Rückstand der Fraktion 4 lieferte 28 mg dünn-schichtchromatographisch einheitliches (R_f 0.64) Diketon XIV. Aus Äther Kristalle vom Doppelschmp. 129–131° und 176–178°, $[\alpha]_D^{25} - 28.0^\circ$ ($c = 0.598$). Elektronenanlagerungs-Massenspektrum (T_p 150°): m/e 452 ($M^- - 1$), 410 ($M^- - 43$, Abspaltung von $\text{CH}_3\text{—CO}$), 315 und 313 ($M^- - 2 - 140$ bzw. $M^- - 140$, Fragmentierung zwischen C-20 und 22). Elektronenstoss-Massenspektrum: m/e 453 (M^+), 140 (Acetylpiperidylfragment) und 98 (Piperidylfragment). IR-Spektrum: 1650 (N-Acetyl), 1722 (6-Ring-Keton) und 1748 cm^{-1} (5-Ring-Keton). UV-Spektrum (Äthanol): $\lambda_{\text{max}} = 298 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 2.10$)

(22S:25S)-22,26-Acetylpimino-17 β -methyl-18-nor-5 α ,13 α -cholestan-3,16-dion (XV). Verbindung XIII (330 mg) wurde in 25 ml Aceton gelöst und durch tropfenweise Zugabe von 1 ml Kiliani-Reagens* unter Eiskühlung und Rühren dehydriert. Nach 15 Min. Stehen wurde überschüssiges Oxydationsmittel durch Methanolzugabe entfernt, mit verd. Ammoniak neutralisiert und mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Der nach Einengen i. Vak. erhaltene ölige Rückstand (320 mg) wurde in 5 ml Äther-Methylenchlorid 1:1 gelöst und an 8 g Al_2O_3 chromatographiert (Fraktionen zu 5 ml). Die Fraktt. 1–16 wurden mit Äther-Methylenchlorid 1:1, 17–20 mit Methylenchlorid und 21–23 mit Methylenchlorid-Methanol 96:4 eluiert. Der Rückstand der Fraktt. 4–5 ergab aus Äther umkristallisiert 248 mg (76%) dünn-schichtchromatographisch einheitliche (R_f 0.67) Kristalle vom Schmp. 209–211° und $[\alpha]_D^{25} + 57.3^\circ$ ($c = 0.570$). Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet. ($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{NO}_3$ (455.6) Ber: C, 76.43; H, 9.95; Gef: C, 76.42; H, 9.98%). Elektronenanlagerungs-Massenspektrum (T_p 180°): m/e 454 ($M^- - 1$), 412 ($M^- - 43$, Abspaltung von $\text{CH}_3\text{—CO}$), 315 ($M^- - 140$, Fragmentierung zwischen C-20 und 22), 313 ($M^- - 140 - 2$), 299 (315 - 16), 287 und 168 (Fragmentierung zwischen C-17 und 20); IR-Spektrum (Nujol): 1622 (N-Acetyl), 1712 (6-Ring-Keton) und 1724 cm^{-1} (5-Ring-Keton); UV-Spektrum (Äthanol): $\lambda_{\text{max}} = 288 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 2.10$); ORD (Methanol, $c = 1.00 \text{ g/l}$): $[\theta]_{324} + 1025^\circ$ (Schulter), $[\theta]_{313} + 1175^\circ$, $[\theta]_{275} - 875^\circ$.

Der Rückstand der Fraktt. 8–9 lieferte 10 mg 3-Monoketon XVI; aus Methylenchlorid-Hexan Kristalle vom Schmp. 203° und $[\alpha]_D^{23} + 28.0^\circ$ ($c = 0.256$); IR-Spektrum (Nujol): 1627 (N-Acetyl), 1718 (6-Ring-Keton) und 3390 cm^{-1} (OH). Die ORD-Kurve stimmt mit den für 3-Keto-5 α -sterioide angegebenen Daten¹¹ überein

Der Rückstand der Frakt. 22 ergab 16 mg Kristalle des 16-Monoketons XVII vom Schmp. 270–272°, die sich in allen Eigenschaften mit der nachfolgend beschriebenen Verbindung als identisch erwiesen.

(22S:25S)-3 β -Hydroxy-22,26-acetylpimino-17 β -methyl-18-nor-5 α ,13 α -cholestan-16-on (XVII). Diketon XV (65.5 mg) wurde in 15 ml Methanol gelöst und mit 32 mg PtO_2 bei Raumtemp. hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff innerhalb 3 Stdn. kam die Reaktion zum Stillstand. Einengen der filtrierten Lösung lieferte 65 mg (etwa 100%) dünn-schichtchromatographisch einheitliche (R_f 0.32) Kristalle vom Schmp. 273–274° und $[\alpha]_D^{19} + 42.6^\circ$ ($c = 0.482$). Elektronenstoss-Massenspektrum: m/e 457 (M^+), 140 (Piperidylfragment) und 98 (140 - $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$). IR-Spektrum (Nujol): 1621 (N-Acetyl), 1732 (5-Ring-Keton) und 3335 cm^{-1} (OH). ORD (Methanol, $c = 1.000 \text{ g/l}$): $[\theta]_{323} + 374^\circ$ (Schulter), $[\theta]_{313} + 394^\circ$ und $[\theta]_{280} + 8^\circ$

Danksagung—Wir danken den Herren Prof. R. Goutarel, Gif-sur-Yvette, für die NMR-Spektren, Dr. R. Tümmler, Dresden, für die Elektronenanlagerungs-Massenspektren, Dr. L. Dolejš und Dr. V. Hanuš, Prag, für die Elektronenstoss-Massenspektren, Doz. Dr. G. Snatzke, Bonn, für das Circular-dichrogramm, Ing. T. Sticzay, Bratislava, für die ORD-Messungen und Fräulein U. Hof, Gatersleben, für fleissige technische Mitarbeit. Die Mikroelementaranalysen wurden von Frau A. Pufflerová, Bratislava, ausgeführt.

LITERATUR

- 1 Alkaloide aus *Veratrum album* subsp. *lobelianum* (Bernh.) Suessenguth, XV. Mitteil.—XIV. und zugleich vorläufige Mitteil.: J. Tomko, A. Vassová, G. Adam, K. Schreiber und E. Höhne, *Tetrahedron Letters* 3907 (1967).
- 2 Zur Isolierung und Reindarstellung von Veralkamin vgl. J. Tomko, I. Bendik, Š. Bauer und I. Mokry, *Pharm. Zentralhalle* 99, 313 (1960).
- 3 J. Tomko und I. Bendik, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 27, 1404 (1962).
- 4 E. Höhne, G. Adam, K. Schreiber und J. Tomko, *Tetrahedron* 24, 4875 (1968).

* Eine Lösung von 53 g Chrom(VI)-oxyd und 80 g konz. Schwefelsäure in 400 ml Wasser.²¹

- ⁵ I. Ježo, M. Karvaš und K. Trihlárik, *Chem. Zvesti* **15**, 120 (1961).
- ⁶ M. S. Bharucha, E. Weiss und T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **45**, 103 (1962).
- ⁷ W. E. Rosen, J. B. Ziegler, A. C. Shabica und J. N. Shoolery, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 1687 (1959); J. P. Kutney, *Steroids* **2**, 225 (1963); R. K. Callow, V. H. T. James, O. Kennard, J. E. Page, P. N. Paton und L. Riva di Sanseverino, *J. Chem. Soc. C*, 288 (1966); P. M. Boll und W. von Philipsborn, *Acta Chem. Scand.* **19**, 1365 (1965); L. Toldy und L. Radicz, *Kémiai Közlemények* **26**, 247 (1966).
- ⁸ Zur Methodik der Elektronenanlagerungs-Massenspektrographie vgl. M. von Ardenne, K. Steinfelder, R. Tümmeler und K. Schreiber, *Experientia* **19**, 178 (1963); M. v. Ardenne, K. Steinfelder und R. Tümmeler, *Z. Chem.* **5**, 287 (1965); R. Tümmeler, *Z. physik. Chem.* **229**, 58 (1965); R. Tümmeler und K. Steinfelder, *Z. Chem.* **7**, 1 (1967).
- ⁹ M. v. Ardenne, K. Steinfelder, R. Tümmeler, G. Adam und K. Schreiber, Veröffentlichung in Vorbereitung.
- ¹⁰ H. Budzikiewicz, *Tetrahedron* **20**, 2267 (1964); J. Tomko und Š. Bauer, *Coll. Czech Chem. Comm.* **29**, 2570 (1964).
- ¹¹ Vgl. C. Djerassi, *Optical Rotatory Dispersion*, S. 61 McGraw-Hill, New York (1960).
- ¹² G. Adam und K. Schreiber, *Chem. Ber.* **99**, 3173 (1966).
- ¹³ L. F. Fieser und M. Fieser, *Steroide* S. 193 Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1961).
- ¹⁴ R. F. Zürcher, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2054 (1963); vgl. N. S. Bhacca und D. H. Williams, *Application of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry—Illustrations from the Steroid Field*, S. 20. Holden-Day, San Francisco—London—Amsterdam (1964).
- ¹⁵ Vgl. P. Crabbé, *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry* S. 89. Holden-Day, San Francisco—London—Amsterdam (1965).
- ¹⁶ Vgl. dazu auch M. Tichý, *Advances org. Chemistry* **5**, 115 (1965).
- ¹⁷ K. Schreiber und G. Adam, *Experientia* **17**, 13 (1961); *Liebigs Ann.* **666**, 155 (1963); G. Adam, *Habilitationsschrift Univ. Halle* 1967.
- ¹⁸ Vgl. K. Schreiber und G. Adam, *Experientia* **17**, 490 (1961); *Liebigs Ann.* **666**, 176 (1963).
- ¹⁹ Zum Cotton-Effekt ähnlicher cyclischer Azomethine vgl. H. Ripperger, K. Schreiber und G. Snatzke, *Tetrahedron* **21**, 1027 (1965); G. Adam, K. Schreiber, J. Tomko und A. Vassová, *Ibid.* **23**, 167 (1967).
- ²⁰ Vgl. N. L. Wendler in P. de Mayo, *Molecular Rearrangements*, Vol. 2; s. 1019. Interscience, New York (1964).
- ²¹ H. Kiliani, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **46**, 667 (1913).

NOTIZ FORMELSCHEMA I—XVIII

Nach neuen NMR-Untersuchungen an einfachen 2-alkylierten N-Acetyl-piperidinen soll zwischen dem äquatorialen 2-Substituenten und der N-Acetyl-Gruppe sterische Hinderung auftreten, die zur Ausbildung der Sesselkonformation mit axialer 2-Alkyl-Gruppe führt; H. Paulsen und K. Todt, *Angew. Chem.* **78**, 943 (1966); *Angew. Chem. Internat. Edit.* **5**, 899 (1966); *Chem. Ber.* **100**, 3385 (1967); vgl. auch J. W. Scott, L. J. Durham, H. A. P. DeJongh, J. Burckhardt und W. S. Johnson, *Tetrahedron Letters* 2381 (1967). Auf Grund dieser Befunde nehmen wir auch für die N-acetylierten Veralkamin-Derivate die in den Formeln dargestellte Piperidinkonformation mit axialer C(20)-C(22)-Bindung an; die Methylgruppe an C-25 nimmt dadurch äquatoriale Stellung ein.