

## 40. Shoji Hara : Aza-Steroide. I. Synthese der A-Azacholan-Derivate. (1).

(Pharmaz. Institut d. mediz. Fakultät d. Universität Tokyo\*)

Die Synthese der basischen Steroide wurde bisher im Hinblick auf die merkwürdigen pharmakologischen Wirkungen der steroiden Alkaloide manchmal ausgeführt. Die meisten von ihnen stellen aber diejenigen dar, die ausserhalb des Cyclopentanophenanthren-Ringes den Stickstoff tragen, und die Synthese der Verbindungen, deren basischer Stickstoff einen Teil des Grundskelettes bildet, ist ausser der Arbeit von Bolt<sup>1)</sup> und Clemo<sup>2)</sup> kaum bemerkbar. Zur Synthese der letzteren habe ich nun unternommen, die Beckmann'sche Umlagerung der Oximinosteroide sowie die Schmidt'sche Reaktion der Ketosteroide zu untersuchen und die entstandenen Lactame zu reduzieren. Über die Beckmann'sche Umlagerung von 17-Oximinosteroiden ist schon von Kaufmann<sup>3)</sup> beschrieben worden, und ausserdem wurden 2 steroide Lactame von Reichstein<sup>4)</sup> bzw. Woodward<sup>5)</sup> andern Weges hergestellt.

Ausgehend von 3-Keto-A-norcholansäuremethylester (I) wurde sein Oxim (II) hergestellt und das letztere in Pyridin-Lösung mit Tosylchlorid behandelt. Hierbei entstanden Nadeln vom Schmp. 185~187° als das Hauptprodukt, dessen Analysenzahlen sowie IR-Absorptionsspektren (Tabelle I) mit einem entsprechenden Lactam (Lactam-A) übereinstimmten. Gleichzeitig wurde noch eine isomere nadelförmige Verbindung vom Schmp. 235~237° in sehr kleiner Menge isoliert, die an Hand ihrer IR-Absorptionsspektren (Tabelle I) als ein Lactam (Lactam-B) bestätigt wurde. Die Umlagerung von (II) mit Phosphorpentachlorid in Äther-Benzol-Lösung gab nur das Lactam-A unter Regenerierung des Ausgangsmaterials in beträchtlicher Menge.

Ganz analoger Weise wurde dann das Oxim (IV) von 3-Ketocholansäuremethylester (III) mit Tosylchlorid bzw. Phosphorpentachlorid behandelt. Hierbei wurden immer Nadeln vom Schmp. 172~173° als das Hauptprodukt (Lactam-C) neben einer sehr kleinen Menge Nadeln vom Schmp. 205~206° (Lactam-D) erhalten. Die Analysenzahlen sowie die IR-Absorptionsspektren (Tabelle I) beider Verbindungen stimmten je mit einem entsprechenden Lactam überein.

(I) widerstand der Schmidt'schen Reaktion, und gab neben der Regenerierung des Ausgangsmaterials nur das Lactam-A in kleiner Menge. (III) gab dagegen bei derselben Reaktion ein Gemisch von Lactam-C und -D mit fast quantitativer Ausbeute, und zwar entstand das erstere in überwiegender Menge. Ausserdem entstand daneben noch ein drittes isomeres Lactam (Lactam-E) vom Schmp. 188~191°, als man die Reaktionstemperatur etwas erhöhte. Die IR-Spektren des letzteren (Tabelle I) bestätigte seine Konstitution. In der Tabelle I wurden die IR-Absorptionsspektren der 5 Lactame und in der Tabelle II bzw. III das Resumé der Reaktionen bzw. die Eigenschaften dieser Lactame zusammengestellt.

TABELLE I.

Lactam	=NH		—COOCH <sub>3</sub>	—NHCO—	
A	3.08;	3.18 $\mu$	5.72 $\mu$	6.00 $\mu$	
B	3.08;	3.15 $\mu$	5.76 $\mu$	6.02 $\mu$	
C	3.09;	3.17 $\mu$	5.71 $\mu$	5.99;	6.01 $\mu$
D	3.10;	3.21 $\mu$	5.77 $\mu$	5.95;	6.08 $\mu$
E	3.11;	3.21 $\mu$	5.76 $\mu$	5.94;	6.07 $\mu$

\* Hongo, Tokyo (原 昭二).

1) Bolt: Rec. trav. chim., **57**, 905(1938); U. S. Pat. 2,227,876.2) Clemo, et al.: J. Chem. Soc., **1953**, 192.3) Kaufmann: J. Am. Chem. Soc., **73**, 1779(1951).4) Reichstein, et al.: Helv. Chim. Acta, **21**, 926(1938).5) Woodward, et al.: J. Am. Chem. Soc., **74**, 4230(1952).

TABELLE II.

Lactam	Eigenschaft
A	Nadeln Schmp. 185~187° $[\alpha]_D^{14}$ : +52°(CHCl <sub>3</sub> )
B	prism. Nadeln Schmp. 235~237° $[\alpha]_D^{14}$ : +44°(CHCl <sub>3</sub> )
C	prism. Nadeln od. Nadeln Schmp. 172~173° $[\alpha]_D^{23}$ : +42°(CHCl <sub>3</sub> )
D	prism. Nadeln Schmp. 205~206° $[\alpha]_D^{13}$ : -69°(CHCl <sub>3</sub> )
E	Prismen Schmp. 188~191° $[\alpha]_D^{13}$ : +10°(CHCl <sub>3</sub> )

TABELLE III.

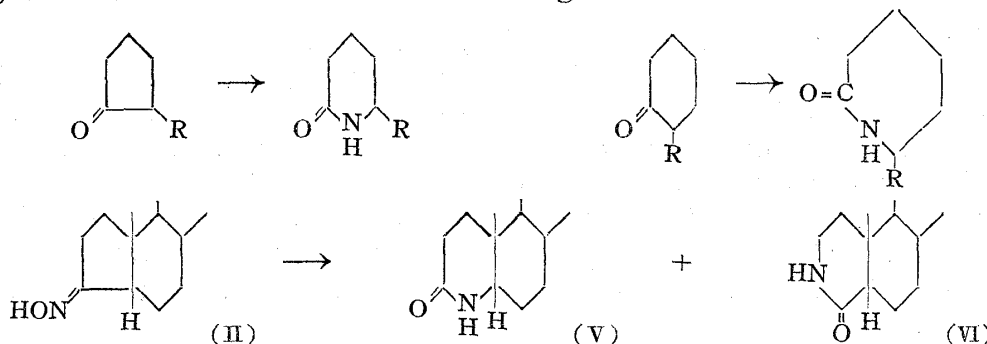
## Bekmann'sche Umlagerung

(II)			(IV)		
Reaktionsprodukt	Ausbeute %, mit		Reaktionsprodukt	Ausbeute %, mit	
	TsCl	PCl <sub>5</sub>		TsCl	PCl <sub>5</sub>
Lactam-A	83	55	Lactam-C	80	45
Lactam-B	1	—	Lactam-D	3	1
Ausgangsmaterial	—	15	Ausgangsmaterial	—	15

## Schmidt'sche Reaktion

(I)		(III)	
Reaktionsprodukt	Ausbeute %	Reaktionsprodukt	Ausbeute %
Lactam-A	15	Lactam-C	40
Ausgangsmaterial	40	Lactam-D	15
		Lactam-E	(10)

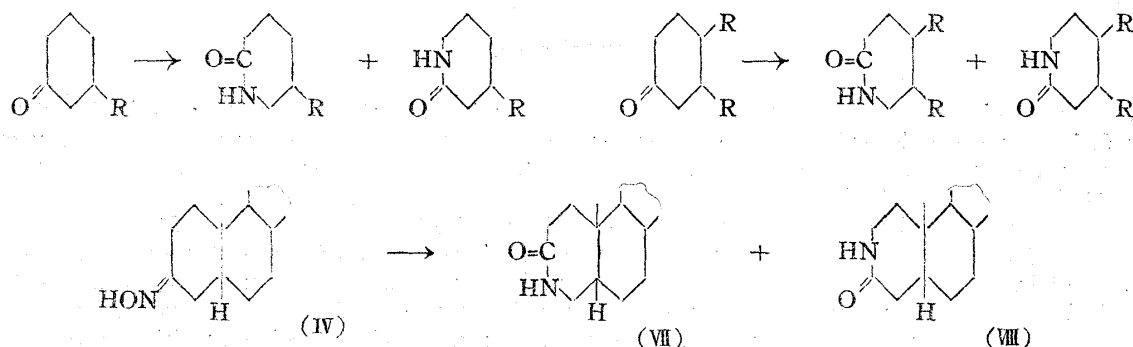
Unter Berücksichtigung der Reaktionsmechanismen<sup>6,7)</sup> beider Umlagerungen geht es hervor, dass eine Änderung des sterischen Verhältnisses vom Ring A/B nicht möglich ist. Bedenkt man noch die Tatsache, dass bei der Schmidt'schen Reaktion<sup>8)</sup> von 2-Alkylcyclopentanone bzw. 2-Alkylcyclohexanon nur 6-Alkyl-2-oxopentamethylenimin bzw. 7-Alkyl-2-oxohexamethylenimin entstehen, und dass die Beckmann'sche Umlagerung<sup>9,10)</sup> analoger Verbindungen nur eindeutig verläuft, so kann man für die Konstitution von Lactam-A bzw. -B die 4- bzw. 3-Aza-Formel (V bzw. VI) annehmen, weil das Lactam-A immer überwiegend entsteht. Diese Annahme wurde tatsächlich sichergestellt, wie kurz nachher in der II. Mitteilung berichtet wird.



Andererseits wurde es auch bestätigt, dass bei der Beckmann'schen Umlagerung von 3-Alkyl- sowie 3,4-Dialkylderivat des Cyclohexanons, welches mit dem 3-Ketocholelansäureester analog ist, keine Spezifität der Reaktionsrichtung bemerkbar ist, und zwar dass immer 2 isomere Lactame dabei entstehen.<sup>10)</sup> Über die Konstitution von Lactam-C und -D kann man somit vorläufig nichts sicheres aussagen, obwohl das Lactam-C

- 6) Alexander: "Principles of Ionic Organic Reactions," 72 (1950). Vgl. Campbell, *et al.*: J. Chem. Soc., 1946, 25.  
 7) Wolff: "Organic Reactions", 3, 309(1946).  
 8) Schechter, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., 73, 3087 (1951).  
 9) Hildebrand, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., 58, 650(1936).  
 10) Ungnade, *et al.*: J. Org. Chem., 10, 29(1945).

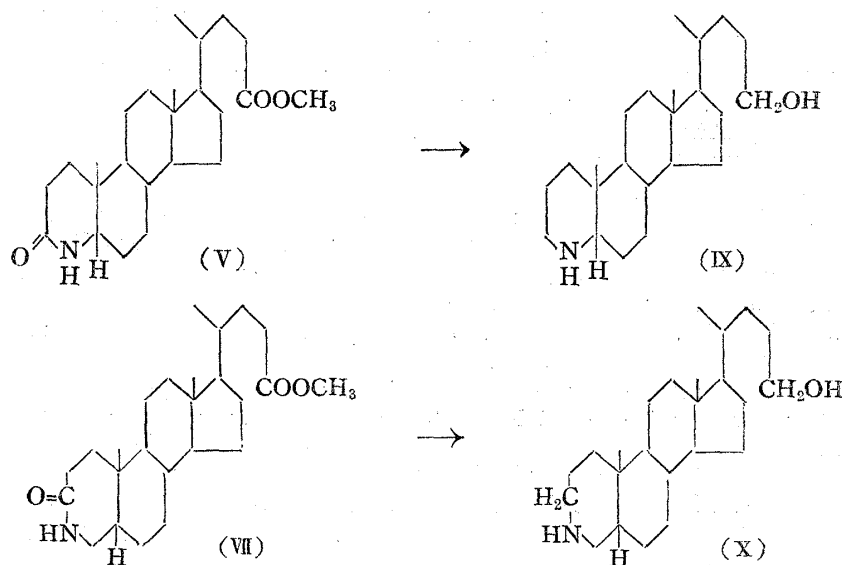
als das 4-Azaderivat und dementsprechend das Lactam-D als das 3-Azaderivat festgestellt wurde, wie in der II. Mitteilung beschrieben wird.



Das Lactam-A (V) und -C (VII) wurden nun je mit  $\text{LiAlH}_4$  in ätherischer Lösung reduziert. Hierbei wurde sowohl die Lactam- wie die Ester-Gruppe reduziert und das entsprechende 24-Oxyazasteroid mit guter Ausbeute erhalten. Das entstandene 24-Oxy-4-azacholan (IX) bzw. 24-Oxy-4-aza-A-homocholan (X) stellt ein schuppenartiges Kristalle vom Schmp.  $125\sim 126^\circ$  bzw. Prismen vom Schmp.  $139\sim 141^\circ$  dar. Jede Verbindung wurde noch als Acylderivate, Pikrat oder Chlorhydrat charakterisiert. (IX) wurde noch durch Erhitzen mit Ameisensäure und Formalin in das entsprechende N-Methylderivat übergeführt. Das letztere ist im Gegensatz zu (IX) in verd. Mineralsäure leicht löslich. In der Tabelle IV wurden ihre Eigenschaften zusammengestellt.

TABELLE IV.

	Eigenschaft	
	24-Oxy-4-azacholan	24-Oxy-4-aza-A-homocholan
freie Base	Schuppenartige Kristalle, Schmp. $125\sim 126^\circ$ , $[\alpha]_D^{20} = +5^\circ (\text{CHCl}_3)$	Prismen, Schmp. $139\sim 141^\circ$ , $[\alpha]_D^{24} = +52^\circ (\text{CHCl}_3)$
Diacetat	Prismen, Schmp. $96\sim 98^\circ$	
Dibenzoat	Prismen, Schmp. $146\sim 147^\circ$	
Di- <i>p</i> -nitrobenzoat	Prismen, Schmp. $185\sim 186^\circ$	Prismen, Schmp. $102\sim 104^\circ$
Pikrat	Prismen, Schmp. $193\sim 194^\circ$	Prismen, Schmp. $215\sim 217^\circ$
Hydrochlorid	Nadeln, Zers. Pkt. $295^\circ$	
N-Methylderivat (Hydrat)	Prismen, Schmp. $97\sim 99^\circ$	



Diese Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. E. Ochiai durchgeführt. Die IR-Spektren wurden von Herrn Dr. S. Tanaka der Technischen Fakultät der Universität Tokyo, Herrn Dr. Y. Matsui

der Shionogi A. G. und der Sankyo A. G. aufgenommen und die Analysen wurden in unserem Mikrolabor und im Chemische Laboratorium der Kowa A. G. ausgeführt. Ich danke den erwähnten Herren herzlich.

### Experimental<sup>(11)</sup>

**3-Oximino-A-norcholansäuremethylester (II)**—Durch Einwirkung von  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  auf 3-Keto-A-norcholansäuremethylester<sup>(12,13)</sup> (I) in wässriger MeOH-Lösung bei Gegenwart von AcONa dargestellt. Schuppenartige Kristalle aus MeOH, Schmp. 146~148°.  $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}$ —Ber.: C, 74.0; H, 10.0; N, 3.6. Gef.: C, 73.59; H, 10.09; N, 3.75.

**3-Oximinocholansäuremethylester (IV)**—Nadeln aus MeOH, Schmp. 147~149°.

**Die Beckmann'sche Umlagerung von 3-Oximino-A-norcholansäuremethylester (II) — i)** mit  $\text{TsCl}$ : Zu einer Lösung von 10 g (II) in 60 ccm Pyridin wurden 10 g  $\text{TsCl}$  portionsweise zugesetzt und 1 Stunde lang auf 50° erwärmt. Die braunschwärzlich gefärbte Reaktionslösung wurde auf 300 g Eis zugesetzt, mit 10%iger  $\text{HCl}$  Kongorot-Sauer gemacht, der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in  $\text{CHCl}_3$  gelöst. Die  $\text{CHCl}_3$ -Lösung wurde mit 5%iger Soda-Lösung und dann mit Wasser gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand (10 g), welcher sich kristallinisch erstarrte, gab beim Umkristallisieren aus Aceton 6.8 g Nadeln vom Schmp. 185~187° (Lactam-A). Drehung:  $c=1.74\%$  ( $\text{CHCl}_3$ ),  $l=1$  dm,  $\alpha=+0.90^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25}=+52^\circ$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}$ —Ber.: C, 74.0; H, 10.0; N, 3.6. Gef.: C, 74.01; H, 10.10; N, 3.55.

Die acetonische Mutterlauge wurde abgedampft, der Rückstand (3.2 g) in Benzol gelöst und durch eine Alumina-Säule aus 30 ccm  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographisch gereinigt. Zur Entwicklung wurde dabei Benzol,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ -Äther und Aceton-MeOH der Reihe nach angewandt.

Benzol-Frkt. (0.9 g). Schwach schwärzliches Öl.

$\text{CHCl}_3$ -Frkt. (1.7 g). Beim Umlösen aus Aceton wurden 1.5 g Nadeln vom Schmp. 183~186° (Lactam-A) erhalten.

$\text{CHCl}_3$ -Äther-Frkt. (0.3 g). Durch umkristallisieren aus Aceton-MeOH wurden 0.12 g prismatische Nadeln vom Schmp. 235~237° (Lactam-B) erhalten. Drehung:  $c=1.08\%$  ( $\text{CHCl}_3$ ),  $l=1$  dm,  $\alpha=+0.48^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25}=+44^\circ$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}$ —Ber.: C, 74.0; H, 10.0; N, 3.6. Gef.: C, 73.43; H, 9.68; N, 4.14.

Aceton-MeOH-Frkt. (0.3 g). Schwach schwärzlich gefärbtes Öl, das nicht weiter aufgearbeitet wurde.

**ii)** mit  $\text{PCl}_5$ : 1 g (II) wurde in einer Mischung aus 30 ccm abs. Äther und 5 ccm Benzol gelöst und unter Eiskühlung bei 0~5° 1 g  $\text{PCl}_5$  portionsweise zugesetzt, wobei nach ca. 20 Minuten kristallinisches Chlorid sich ausschied. Die Reaktionsmischung wurde noch 2 Stunden lang bei derselben Temperatur stehengelassen und dann auf reichlichem Eis gegossen. Die organische Schicht wurde mit eiskühler 2%iger  $\text{NaOH}$  und dann mit Wasser gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der kristallinische Rückstand (1 g) gab beim Umkristallisieren aus Aceton-Äther 350 mg Nadeln vom Schmp. 183~186° (Lactam-A). Die Mutterlauge hinterliess beim Abdampfen 650 mg Rückstand, der in Benzol gelöst, durch eine Säule aus 20 ccm  $\text{Al}_2\text{O}_3$  filtriert und nach flüssiger Chromatographie mit Benzol und dann mit Äther-Benzol entwickelt wurde.

Benzol-Frkt. (200 mg). Beim Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther wurden 50 mg Ausgangsmaterial (Nadeln vom Schmp. 145~147°) regeneriert.

Benzol-Äther (30 : 1)-Frkt. (150 mg). Aus Aceton-Petroläther umkristallisiert wurden 100 mg Ausgangsmaterial vom Schmp. 145~147° regeneriert.

Benzol-Äther (1:1)-Frkt. (250 mg). Beim Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther wurden 200 mg Lactam-A (Nadeln vom Schmp. 183~186°) erhalten.

**Die Beckmann'sche Umlagerung von 3-Oximinocholansäuremethylester (IV)—i)** mit  $\text{TsCl}$ : Zu einer Lösung von 1 g (IV) in 7 ccm Pyridin wurden 1.1 g  $\text{TsCl}$  zugesetzt und 40 Minuten lang auf 40~45° erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde analogerweise wie bei derselben Umlagerung von (II) aufgearbeitet und 990 mg  $\text{CHCl}_3$ -Rückstand (Schmp. 160~170°) erhalten, aus welchem beim Umkristallisieren aus Aceton 600 mg prismatische Nadeln vom Schmp. 172~173° (Lactam-C) isoliert wurden. Drehung:  $c=2.31\%$  ( $\text{CHCl}_3$ ),  $l=1$  dm,  $\alpha=+0.97^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25}=+42^\circ$ .  $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{N}$ —Ber.: C, 74.4; H, 10.2; N, 3.5. Gef.: C, 74.31; H, 10.63; N, 3.62.

Die acetonische Mutterlauge wurde abgedampft, der Rückstand (380 mg.) in  $\text{CHCl}_3$  gelöst nach flüssiger Chromatographie durch eine Säule aus 20 ccm  $\text{Al}_2\text{O}_3$  filtriert und mit  $\text{CHCl}_3$  dann mit  $\text{CHCl}_3$ -Äther entwickelt.

$\text{CHCl}_3$ -Frkt. (150 mg). Beim Umkristallisieren aus Aceton wurden 30 mg Nadeln vom Schmp. 204~205° (Lactam-D) erhalten. Drehung:  $c=0.55\%$  ( $\text{CHCl}_3$ ),  $l=1$  dm,  $\alpha=-0.38^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25}=-69^\circ$ .  $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{N}$ —Ber.: C, 74.4; H, 10.2; N, 3.5. Gef.: C, 74.96; H, 10.19; N, 3.59.

11) Sämtliche Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

12) Wieland, *et al.*: Z. physiol. Chem., **211**, 261(1932).

13) Hara: Dieses Bulletin, **3**, 67(1954).

$\text{CHCl}_3$ -Äther-Frkt. (230 mg). Beim Umkristallisieren aus Aceton-Äther wurden 200 mg Nadeln vom Schmp.  $172\sim 173^\circ$  (Lactam-C) erhalten.

ii) mit  $\text{PCl}_5$ : 1.53 g (IV) wurden in einer Lösung von 40 ccm abs. Äther und 8 ccm Benzol gelöst und bei Erhaltung der Reaktionstemperatur auf  $0\sim 5^\circ$  zuerst 2.3 g und nach 2 Stunden noch 0.5 g  $\text{PCl}_5$  portionsweise zugesetzt. Die Reaktionstemperatur wurde im Ganzen 4.5 Stunden lang bei derselben Temperatur und dann noch weitere 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur gehalten, wobei nach 3 Stunden die Ausscheidung vom kristallinen Chlorid begann. Die Reaktionsmischung wurde wie bei der entsprechenden Umlagerung von (II) behandelt und 1.5 g.  $\text{CHCl}_3$ -Rückstand erhalten. Aus dem letzteren ergab sich beim Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther 0.3 g Nadeln vom Schmp.  $130\sim 131^\circ$  (unter Schäumen). Sie wurden nach der Chrmt. Nr. 1 gereinigt. Die Mutterlauge gab beim Abdampfen 1.2 g Rückstand, der nach der Chrmt. Nr. 2 gereinigt wurde.

Chrmt. Nr. 1. Probe: 0.3 g.  $\text{Al}_2\text{O}_3$ : 10 ccm. Lösungsmittel: Benzol. Entwickler: Benzol, Benzol-Äther.

Benzol-Frkt. 1 (20 mg). Beim Umkristallisieren aus Aceton wurden 15 mg prismatische Nadeln vom Schmp.  $205\sim 206^\circ$  (Lactam-D) erhalten.

Benzol-Frkt. 2 (30 mg). Aus MeOH umkristallisiert wurden 15 mg Nadeln vom Schmp.  $145\sim 147^\circ$  (Ausgangsmaterial) erhalten.

Benzol-Äther (5:1)-Frkt. (250 mg). Aus Aceton-Petroläther umkristallisiert wurden 200 mg Nadeln vom Schmp.  $171\sim 173^\circ$  (Lactam-C) erhalten.

Chrmt. Nr. 2. Probe: 1.2 g.  $\text{Al}_2\text{O}_3$ : 20 ccm. Lösungsmittel: Benzol. Entwickler: Benzol, Benzol-Äther.

Benzol-Frkt. 1 (250 mg). Ölig, wurde nicht weiter versucht.

Benzol-Frkt. 2 (80 mg). Durch Umkristallisieren aus MeOH wurden 65 mg Ausgangsmaterial vom Schmp.  $145\sim 147^\circ$  regeneriert.

Benzol-Äther (10:1)-Frkt. (250 mg). Schmp.  $100\sim 120^\circ$  (aus Aceton-Petroläther).

Benzol-Äther (5:1)-Frkt. (550 mg). Aus Aceton-Petroläther umkristallisiert wurden 460 mg Nadeln vom Schmp.  $171\sim 173^\circ$  (Lactam-C) erhalten.

**Die Schmidt'sche Reaktion des 3-Keto-A-norcholansäuremethylesters (I)**—300 mg Ketoester (I) wurden in einer Lösung von 3 ccm abs.  $\text{CHCl}_3$  und 2 ccm konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gelöst, unter Umrühren bei  $0^\circ$  80 mg  $\text{NaN}_3$  (Überschuss) portionsweise zugesetzt und noch ca. 30 Minuten lang umgerührt. Der breiartig gewordene Inhalt wurde mit Eis versetzt und dann mit  $\text{CHCl}_3$ -Benzol (1:1) ausgezogen. Die ausgezogene Lösung wurde zuerst mit 2%iger NaOH und dann mit Wasser gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der ölige Rückstand (300 mg) wurde in Benzol gelöst und mit 15 ccm  $\text{Al}_2\text{O}_3$  nach flüssiger Chromatographie gereinigt, wobei als Entwicklungsflüssigkeit zuerst Benzol und dann Benzol-Äther angewandt wurde.

Benzol-Frkt. 1 (150 mg). Aus MeOH umkristallisiert wurden 120 mg Ausgangsmaterial (Schmp.  $98\sim 100^\circ$ ) erhalten.

Benzol-Frkt. 2 (50 mg.). Ölig, nicht weiter aufgearbeitet.

Benzol-Äther (1:1)-Frkt. (100 mg). Schmp.  $158\sim 165^\circ$ .

Die letzte Benzol-Äther-Frkt. wurde nochmals in  $\text{CHCl}_3$  gelöst und mit 6 ccm Alumina nach flüssige Chromatographie gereinigt.

$\text{CHCl}_3$ -Frkt. 1 (10 mg). Schmp.  $100\sim 125^\circ$  (Gemisch).

$\text{CHCl}_3$ -Frkt. 2 (70 mg). Aus Aceton umkristallisiert wurden 50 mg Nadeln vom Schmp.  $182\sim 185^\circ$  erhalten, die mit Lactam-A identifiziert wurden.

$\text{CHCl}_3$ -Frkt. 3 (20 mg). Amorph, Schmp.  $165\sim 170^\circ$  (Gemisch).

**Die Schmidt'sche Reaktion des 3-Ketocholansäuremethylesters (III)**—300 mg Ketoester (III) wurden in einer Lösung aus 3 ccm wasserfreiem  $\text{CHCl}_3$  und 2.5 ccm konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gelöst, unter Kühlung auf  $-3^\circ$  und unter Umrühren 150 mg  $\text{NaN}_3$  portionsweise zugesetzt und noch 30 Minuten weiter umgerührt. Die Reaktionsmischung wurde analoger Weise wie bei derselben Reaktion mit (I) aufgearbeitet. Der beim Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand (300 mg. Schmp.  $116\sim 120^\circ$ ) wurde in  $\text{CHCl}_3$  gelöst und mit 15 ccm  $\text{Al}_2\text{O}_3$  nach flüssiger Chromatographie analoger Weise gereinigt.

$\text{CHCl}_3$ -Frkt. 1 (80 mg). Aus Aceton umkristallisiert wurden 50 mg Prismen vom Schmp.  $202\sim 204^\circ$  erhalten, die mit Lactam-D identifiziert wurde.

$\text{CHCl}_3$ -Frkt. 2 (140 mg). Aus Aceton umkristallisiert gaben 120 mg prismatische Nadeln vom Schmp.  $172\sim 173^\circ$  (Lactam-C).

$\text{CHCl}_3$ -Äther (1:1)-Frkt. (45 mg). Schmp.  $168\sim 175^\circ$  (Gemisch).

Bei einer Reaktion mit etwas höherer Temperatur stellte diese Fraktion Kristalle vom Schmp.  $182\sim 186^\circ$  dar, welche beim Umkristallisieren Aceton 30 mg Prismen vom Schmp.  $188\sim 191^\circ$  (Lactam-E) bildeten. Drehung:  $c=1.57\%$  ( $\text{CHCl}_3$ ),  $l=1$  dm,  $\alpha=+0.15^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25}=+10^\circ$ .  $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{N}$ —Ber.: C, 74.4; H, 10.2; N, 3.5. Gef.: C, 73.42; H, 9.90; N, 3.98.

**24-Oxy-4-azacholan (IX)**—Von einem Soxhlet'schen Extraktionsapparat wurden 6 g (V) im Extraktor und im Kolben 6 g  $\text{LiAlH}_4$  und 300 ccm Äther zugesetzt und im Sieden gehalten, wobei nach

einigen Stunden alles Lactam extrahiert wurde. Die Reaktionsmischung wurde noch 1.5 Stunden lang im Sieden gehalten und dann unter Eiskühlung mit wasserhaltigen Äther zersetzt. Die hierbei ausgeschiedenen Flocken wurden abgesaugt, mit Äther wiederholt gewaschen. Das ätherische Filtrat und die Waschlösung wurden zusammen, nach dem Trocknen mittels  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  vom Äther abdestilliert und der kristallinisch erstarrte Rückstand (5.15 g) aus Aceton umkristallisiert. Schuppenartiges Kristall vom Schmp.  $125\sim 126^\circ$ . Die Ausbeute 4.55 g. Aus der Mutterlauge wurden noch 0.45 g desselben Kristalls (Schmp.  $122\sim 124^\circ$ ) erhalten. Die Gesamte Ausbeute betrug 93% der Theorie. Drehung:  $c=2.11\%$  ( $\text{CHCl}_3$ ),  $l=1$  dm,  $\alpha=+0.10^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25}=+5^\circ$ .  $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{ON}$ —Ber.: C, 79.5; H, 11.8; N, 4.0. Gef.: C, 79.92; H, 12.02; N, 3.99.

Diacetat: 50 mg Azacholan (IX) wurden mit 1 ccm  $\text{Ac}_2\text{O}$  in 1 ccm Pyridin gelöst und 3 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt. Prismen aus Petroläther, Schmp.  $96\sim 98^\circ$ . Die Ausbeute 50 mg.  $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}_3\text{N}$ —Ber.: C, 75.2; H, 10.4; N, 3.3. Gef.: C, 75.04; H, 10.84; N, 3.31.

Dibenzoat: 50 mg Azacholan (IX) wurden mit 100 mg Benzoesäureanhydrid analogerweise behandelt. Prismen aus MeOH-Aceton, Schmp.  $146\sim 147^\circ$ . Die Ausbeute: 60 mg.  $\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{N}$ —Ber.: C, 80.0; H, 8.8; N, 2.5. Gef.: C, 80.15; H, 8.89; N, 2.51.

Di-*p*-nitrobenzoat: 50 mg Azacholan (IX) wurden in 1 ccm Pyridin gelöst, 120 mg *p*-Nitrobenzoylchlorid zugesetzt und 3.5 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt. Schwach gelbe Prismen aus MeOH-Aceton, Schmp.  $185\sim 186^\circ$ . Die Ausbeute: 70 mg.  $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{N}_3$ —Ber.: C, 68.8; H, 7.3; N, 6.5. Gef.: C, 68.51; H, 7.48; N, 6.60.

Pikrat: Prismen aus Benzol-Äther, Schmp.  $193\sim 194^\circ$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{N}_4$ —Ber.: C, 60.4; H, 7.6; N, 9.7. Gef.: C, 60.46; H, 7.52; N, 9.82.

Hydrochlorid: Nadeln aus EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ , Zers. Pkt.  $295^\circ$ .

N-Methylderivat: 50 mg Azacholan (IX), 0.1 ccm  $\text{CH}_3\text{O}$  (35%) und 0.3 ccm HCOOH wurden zusammen 5 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt. Prismen aus mit Wasser gesättigtem Äther, Schmp.  $97\sim 99^\circ$ . Die Ausbeute 50 mg. Sie sind Kristallwasserhaltig und lassen sich beim Trocknen bei  $40^\circ$  im Vakuum über  $\text{P}_2\text{O}_5$  ölig verflüssigen.

24-Oxy-4-aza-A-homocholan (X)—200 mg (VII) wurden mit 1 g  $\text{LiAlH}_4$  in 40 ccm abs. Äther analogerweise reduziert. Prismen aus Aceton, Schmp.  $139\sim 141^\circ$ . Die Ausbeute: 130 mg (70% der Theorie). Drehung:  $c=2.47\%$  ( $\text{CHCl}_3$ ),  $l=1$  dm,  $\alpha=+1.29^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25}=+52^\circ$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{ON}$ —Ber.: C, 79.8; H, 11.9; N, 3.9. Gef.: C, 79.22; H, 11.74; N, 4.24.

Pikrat: Prismen aus Aceton-Äther Schmp.  $215\sim 217^\circ$ .  $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_8\text{N}_4$ —Ber.: C, 61.0; H, 7.8; N, 9.5. Gef.: C, 60.66; H, 7.96; N, 8.73.

Di-*p*-nitrobenzoat: Schwach gelbe Prismen aus MeOH, Schmp.  $102\sim 104^\circ$ .

### Zusammenfassung

Die Schmidt'sche Reaktion von 3-Keto-A-norcholansäuremethylester und 3-Keto-cholansäuremethylester sowie die Beckmann'sche Umlagerung der Oxime beider Ketoestern wurden ausgeführt. Sie gaben bei beiden Reaktionen je zwei isomere entsprechende Lactame A und B bzw. C und D. Bei der Schmidt'schen Reaktion des 3-Keto-cholansäuremethylesters entstand daneben noch ein drittes isomeres Lactam (Lactam-E) in kleiner Menge. Auf jeden Fall entstand das Lactam-A bzw. -C in überwiegender Menge. Die Konstitution dieser Lactame wird in der II. Mitteilung festgestellt werden. Das Lactam-A und -C wurden je durch die Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  in das entsprechende 24-Oxy-A-azacholanderivat übergeführt.

(Eingegangen am 19. März, 1955)