

KLAUS SCHREIBER, CHRISTIAN HORSTMANN<sup>1)</sup> und GÜNTER ADAM

*Solanum*-Alkaloide, LVIII<sup>2)</sup>

### Synthese von 27-Nor-spirosolan-Alkaloiden

Aus dem Institut für Kulturpflanzenforschung Gatersleben der  
Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin

(Eingegangen am 27. Dezember 1964)

Durch Umsetzung von  $3\beta.16\beta$ -Diacetoxy- $5\alpha$ -pregnanon-(20) (I) mit 2-Lithium-pyridin wird über mehrere Zwischenstufen  $5\alpha$ -27-Nor-spirosolanol-( $3\beta$ ) dargestellt, dem wahrscheinlich ( $22R$ )-Konfiguration zukommt (27-Nor-soladulcidin, VIIIa). Einem zweiten Produkt dieser Synthese, das sich zu VIIIa thermisch isomerisieren lässt, wird die Struktur  $5\alpha.20\alpha H.22\beta$ -27-Nor-spirosolanol-( $3\beta$ ) (IX) mit unnatürlicher ( $20R$ )-Konfiguration zugesprochen.

Vor einiger Zeit berichteten wir<sup>3)</sup> über die formale Totalsynthese der beiden Spiro-solan-Alkaloide<sup>4)</sup> Tomatidin und Soladulcidin aus  $3\beta.16\beta$ -Diacetoxy- $5\alpha$ -pregnanon-(20) (I)<sup>5)</sup>. Hierbei bestand der erste Schritt im Aufbau des C<sub>27</sub>-Cholestangerüsts durch Umsetzung von I mit 2-Lithium-5-methyl-pyridin. In der vorliegenden Arbeit wird eine analoge Synthese unter Verwendung des unsubstituierten 2-Lithium-pyridins beschrieben, die über mehrere Zwischenstufen zu 27-Nor-spirosolan-Derivaten führt. Die Untersuchung solcher Verbindungen könnte zur Klärung der Frage beitragen, welche Bedeutung der 27-Methyl-Gruppe für die Stereochemie der natürlichen Spiro-solan-Alkaloide, insbesondere an C-22, zukommt.

2-Lithium-pyridin wurde, ähnlich wie für das 5-Methyl-Homologe beschrieben<sup>3)</sup>, mit I bei -40 bis -50° unter Argon umgesetzt<sup>6,7)</sup>. Die Darstellung von 2-Lithium-pyridin erfolgte aus Phenyllithium und 2-Brom-pyridin<sup>8)</sup> durch Halogen-Lithium-Austausch. Es trat Grignard-ähnliche Addition der lithiumorganischen Verbindung an die 20-Carbonyl-Gruppe von I ein, und wir isolierten in 51-proz. Ausb. ( $20R$ )-20-[Pyridyl-(2)]- $5\alpha$ -pregnantriol-( $3\beta.16\beta.20$ ) (IIa). Die Konstitution dieser Verbindung geht aus ihren Analysendaten und den IR-Spektren hervor, wobei Banden bei 1575 und 1595/cm das Vorliegen des Pyridin-Rings anzeigen. Die Konfiguration von IIa

1) Teil der demnächst erscheinenden Dissertation, Univ. Halle (Saale).

2) LVII. Mitteil.: G. ADAM und K. SCHREIBER, Angew. Chem. 77, 94 [1965]; Angew. Chem. internat. Edit. 4, 74 [1965].

3) K. SCHREIBER und G. ADAM, Tetrahedron Letters [London] 1960, 5; Experientia [Basel] 17, 13 [1961]; Liebigs Ann. Chem. 666, 155 [1963].

4) Zur Nomenklatur der *Solanum*-Alkaloide vgl. K. SCHREIBER, Z. Chem. 3, 346 [1963].

5) K. SCHREIBER und G. ADAM, Mh. Chem. 92, 1093 [1961].

6) Über ähnliche Reaktionen mit 16-unsubstituierten 20-Keto-pregnananen vgl. a) F. C. UHLE, J. Amer. chem. Soc. 73, 883 [1951], b) ebenda 83, 1460 [1961]; c) J. HEER und K. HOFFMANN, Helv. chim. Acta 39, 1804, 1814, 1820 [1956]; G. D. SEARLE & CO. (R. M. DODSON und C. G. BERGSTROM) Amer. Pat. 2750380 v. 24. 11. 1954, C. 1958, 14394; Lit. 7).

7) K. SCHREIBER und G. ADAM, Tetrahedron Letters [London] 1963, 943; Tetrahedron [London] 20, 1707 [1964].

8) Hergestellt aus 2-Amino-pyridin nach L. C. CRAIG, J. Amer. chem. Soc. 56, 231 [1934].

an C-20 ergibt sich aus der Anwendung der PRELOG-CRAMSchen Regel auf diese Additionsreaktion. Hiernach wird die 20-Carbonyl-Gruppe bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten Rückseite her angegriffen, wobei es zur Ausbildung der (20*R*)-Konfiguration kommt.

Die aus IIa durch Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin erhaltene Diacetylverbindung IIb lieferte beim Erhitzen mit Phosphoroxychlorid/Pyridin und anschließender Säulenchromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  in 72-proz. Ausb. das Dehydratisierungsprodukt IIIa. Die neu eingeführte, in Konjugation zum Pyridin-Ring vorliegende  $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung macht sich im IR-Spektrum durch eine charakteristische Bande bei 1635/cm, im UV-Spektrum durch das Maximum bei 236 nm ( $\log \epsilon = 3.83$ ) bemerkbar. Ihre  $\Delta^{20}$ -Stellung ergibt sich in Analogie zu unseren Untersuchungen an den entsprechenden 25-methylierten Pyridylsteroiden<sup>3)</sup>. Verseifung von IIIa lieferte das ungesättigte Pyridyldiol IIIb.

Die platinkatalysierte Hydrierung von  $3\beta,16\beta$ -Diacetoxy-20-[pyridyl-(2)]-5 $\alpha$ -pregnen-(20) (IIIa) in Eisessig führte unter Aufnahme von 4 Moll. Wasserstoff zu einem Substanzgemisch, das laut Dünnschichtchromatogramm aus vier Komponenten besteht. In Übereinstimmung mit dem Molekül-Massenspektrum und unseren früheren Untersuchungen<sup>3)</sup> handelt es sich hierbei um an C-20 und C-22 stereoisomere  $3\beta,16\beta$ -Diacetoxy-22,26-imino-5 $\alpha$ -27-nor-cholestane (IVa, Va, VIa).

Bemerkenswert ist, daß in diesem Fall alle vier theoretisch möglichen Stereoisomere entstehen, während bei Reduktion der entsprechenden 5'-methylierten Pyridylsterioide sowohl mit der 16 $\alpha$ -<sup>9)</sup> bzw. 16 $\beta$ -Acetoxy-Gruppe<sup>3)</sup> als auch in der 16-unsubstituierten Reihe<sup>7)</sup> die Ausbildung der natürlichen (20*S*)-Konfiguration weitaus begünstigt ist; (20*R*)-Stereoisomere sind hier in nur untergeordneter Menge nachweisbar.

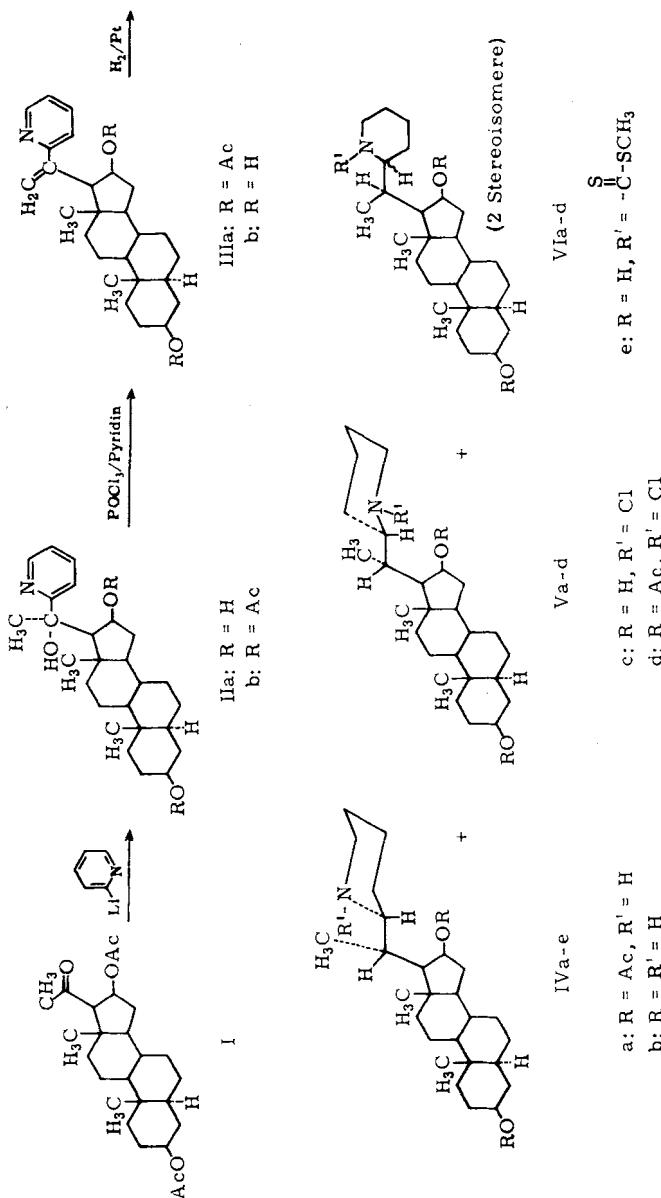
Das Hydrierungsgemisch (IVa + Va + VIa) oder das daraus durch Verseifung mit 5-proz. methanol. Kalilauge erhaltene Gemisch der Dihydroxyverbindungen (IVb + Vb + VIb) ließ sich durch Säulenchromatographie nicht auftrennen und wurde deshalb direkt weiterverarbeitet.

Die Cyclisierung der Stereoisomerengemische IV – VIa bzw. b zu 27-Nor-spiro-solanen erfolgte, ähnlich wie für die Darstellung der in der Natur vorkommenden Spiroaminoketal-Alkaloide beschrieben<sup>3)</sup>, über die entsprechenden *N*-Chlor-Verbindungen IV – VIc bzw. d. Diese lieferten beim Erhitzen mit überschüss. Natrium-methylat in Methanol unter HCl-Abspaltung sowie (bei IV – VID) Verseifung der 3- und 16-Acetoxy-Gruppen zwei dünnenschichtchromatographisch trennbare Hauptprodukte, für die wir die (20*S*)- bzw. (20*R*)-27-Nor-spirosolan-Strukturen VIIIa bzw. IX annehmen. Bei der säulenchromatographischen Auftrennung des Reaktionsproduktes an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  wurde zuerst die einheitliche Verbindung VIIIa vom  $R_F$  0.45 und Schmp. 212–214° in 42-proz. Ausb. eluiert. Die nachfolgend erhaltene zweite Hauptkomponente IX vom  $R_F$  0.27 war noch mit wenig VIIIa und Spuren einer dritten Verbindung vom  $R_F$  0.24 verunreinigt. Sie wurde deshalb einer weiteren Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$ <sup>10)</sup> unterworfen, wobei IX zu 28% gewonnen wurde.

9) K. SCHREIBER und G. ADAM, Experientia [Basel] 17, 490 [1961]; Liebigs Ann. Chem. 666, 176 [1963].

10) G. ADAM und K. SCHREIBER, Z. Chem. 3, 100 [1963].

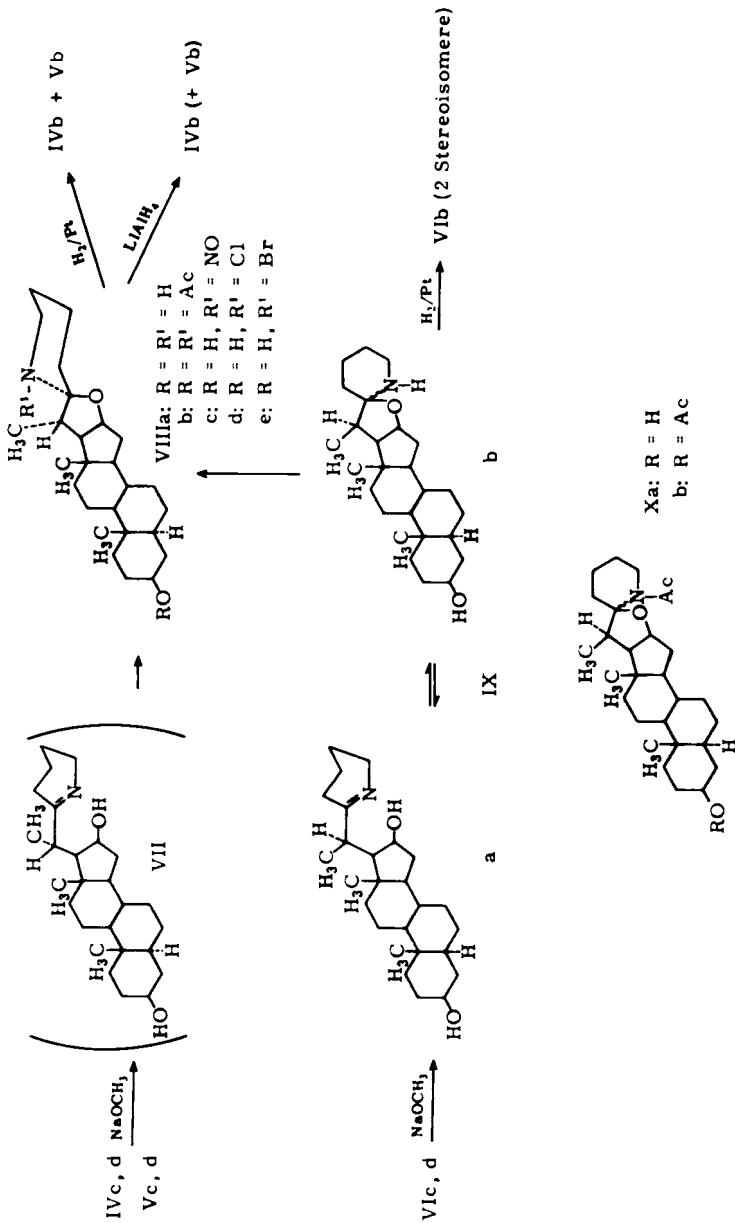
Die Spiroaminoketal-Alkaloide stehen nach bisher vorliegenden Befunden<sup>11-13)</sup> in einer Ring-Ketten-Tautomerie mit den entsprechenden Ring-E-offenen Azomethinen.



<sup>11)</sup> K. SCHREIBER, Habilitationsschrift Univ. Jena 1961; Liebigs Ann. Chem. **682**, 219 [1965].

<sup>12)</sup> a) Y. SATO, H. G. LATHAM JR. und N. IKEKAWA, J. org. Chemistry **25**, 1962 [1960];  
b) Y. SATO, H. G. LATHAM JR. und E. MOSETTIG, ebenda **22**, 1496 [1957].

<sup>13)</sup> Über eine ähnliche Ring-Ketten-Tautomerie wurde z. B. kürzlich von H. FRITZ und O. FISCHER, Tetrahedron [London] **20**, 2047 [1964], bei Echitamin-Derivaten berichtet.



Bei den in der Natur vorkommenden Spirosolanen liegt das Gleichgewicht nicht nur im alkalischen, sondern auch im sauren Milieu ganz auf der Seite der cyclischen Form. Dies dürfte zumindest auch für die 27-Nor-Verbindung VIIa zutreffen und wird durch das IR-Spektrum bestätigt, in dem für die Spiroaminoketal-Struktur charak-

teristische Banden<sup>6b, 14)</sup> bei 875, 895, 959, 969 und 996/cm auftreten. Im IR-Spektrum von IX sind dagegen nur schwache Maxima bei 955, 980 und 995/cm vorhanden, was entweder auf die weiter unten abgeleitete unnatürliche Konfiguration an C-20 oder aber auf eine Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung auf die Ring-E-offene Form IXa zurückgeführt werden muß. Letzteres ließe sich durch die in IXb gegebene sterische Hinderung zwischen der C-18- und C-21-Methyl-Gruppe erklären und wird durch die in saurem Milieu nicht eintretende *N*-Nitrosierung gestützt.

Hingegen erfolgte mit Acetanhydrid/Triäthylamin normale *N*-Acetylierung zu Xa bzw. b (Bande bei 1639/cm) und nicht die bei Vorliegen von IXa zu erwartende Enamin-acetat-Bildung (Fehlen einer Doppelbande bei 1645 und 1670/cm<sup>12a, 15)</sup>). In Gegenwart der schwächeren Base Pyridin verlief die Reaktion weniger glatt und führte zu mehreren Reaktionsprodukten.

VIIIa und IX müssen unterschiedliche Konfiguration an C-20 besitzen, denn die katalytische Hydrierung von VIIIa lieferte nach dünnenschichtchromatographischen Befunden zwei der vier aus III dargestellten 27-Nor-iminocholestandiole IVb und Vb vom *R*<sub>F</sub> 0.21 und 0.14, während die katalytische Hydrierung von IX die beiden anderen Stereoisomeren VIb (*R*<sub>F</sub> 0.23 und 0.10) ergab. Die Verbindung IVb vom *R*<sub>F</sub> 0.21 wurde auch im präparativen Maßstab, vorteilhafter durch LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion von VIIIa, gewonnen; sie besitzt laut Zirkulardichroismus<sup>16)</sup> ihres Dithiocarbamats IVe (22*S*)-Konfiguration. Dem zweiten Stereoisomeren Vb vom *R*<sub>F</sub> 0.14 kommt somit (22*R*)-Konfiguration zu.

Für die konfigurative Zuordnung von C-20 in VIIIa und IX sind folgende Befunde von Bedeutung: Im Gegensatz zu VIIIa (Schmp. 212–214°) schmilzt die Verbindung IX nicht scharf, sondern zwischen 170 und 205°. Dieses Verhalten ist, wie wir fanden, auf eine Umwandlung in VIIIa zurückzuführen, die durch thermische Behandlung oder Vakuum-Sublimation von IX bei 210° auch im präparativen Maßstab praktisch quantitativ verwirklicht werden konnte.

Ähnlich wie bei den Sapogeninen und Derivaten des Tigogeninlactons ist für Ring-E-geschlossene Verbindungen mit unnatürlicher (20*R*)-Konfiguration eine beträchtliche sterische Hinderung zwischen der C-18- und C-21-Methyl-Gruppe zu erwarten, die in der (20*S*)-Reihe nicht gegeben ist<sup>17, 18)</sup>. Wir nehmen deshalb an, daß es sich bei der thermischen Isomerisierung um die Umwandlung der weniger stabilen (20*R*)-Verbindung in die stabilere (20*S*)-Verbindung handelt, woraus sich die Konfigurationszuordnung von VIII und folglich auch von IV und V als (20*S*) bzw. von IX, X und VI als (20*R*) ergibt.

Die Konfigurationsumkehr an C-20 in IX wäre auf folgendem Wege denkbar: Auf Grund der Ring-Ketten-Tautomerie könnte aus dem (20*R*)-Azomethin IXa unter Wanderung der Doppelbindung und Aufhebung der Asymmetrie an C-20 die Enamin-

<sup>14)</sup> F. C. UHLE und F. SALLMANN, J. Amer. chem. Soc. **82**, 1190 [1960].

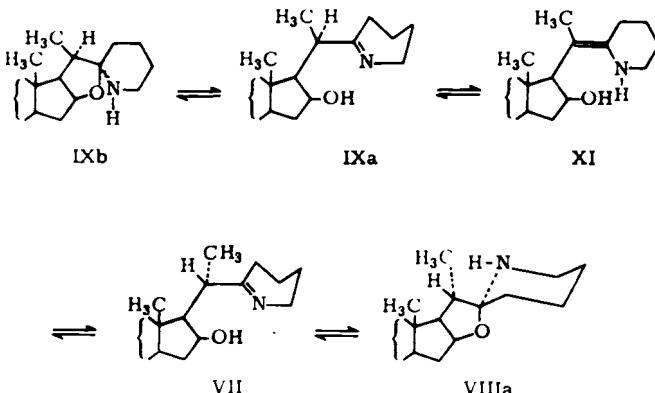
<sup>15)</sup> Y. SATO und N. IKEKAWA, J. org. Chemistry **25**, 786 [1960].

<sup>16)</sup> H. RIPPERGER und K. SCHREIBER, Tetrahedron [London] **21**, 407 [1965].

<sup>17)</sup> J. W. CORCORAN und H. HIRSCHMANN, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2325 [1956].

<sup>18)</sup> N. DANIELI, Y. MAZUR und F. SONDEIMER, Chem. and Ind. **1958**, 1725; Y. MAZUR, N. DANIELI und F. SONDEIMER, J. Amer. chem. Soc. **82**, 5889 [1960].

Struktur XI entstehen<sup>19)</sup>, aus der das (20*S*)-Azomethin VII und weiter das sterisch weniger gehinderte (20*S*)-Spiroaminoketal VIIIa resultieren.



Im Gegensatz zu den Spirostanen, die sowohl in der (25*R*)-Reihe (Isosapogenine) als auch in der (25*S*)-Reihe (Neosapogenine) einheitlich (22*R*)-Konfiguration aufweisen<sup>20)</sup>, unterscheiden sich die an C-25 stereoisomeren natürlichen Spirosolane außerdem durch eine entgegengesetzte Raumstruktur an C-22. Diese wird durch die ausschließlich thermodynamisch gelenkte Cyclisierung der tautomeren Ring-E-offenen Azomethine bestimmt, die in jedem Fall zu Spirosolan-Derivaten mit äquatorialer C-27-Methyl-Gruppe führt<sup>3)</sup>. Dieser Konfigurationsunterschied an C-22 findet seinen Ausdruck in den molaren Rotationsdifferenzen der (22*R*:25*R*)- bzw. (22*S*:25*S*)-Alkaloide bei der *N*-Acetylierung, *N*-Nitrosierung und *N*-Chlorierung<sup>11)</sup> sowie durch entgegengesetzte Cotton-Effekte bei den jeweiligen *N*-Nitrosaminen<sup>21)</sup> und *N*-Chloraminen<sup>22)</sup>. Schließlich lässt sich der relativ große molare Drehungsunterschied zwischen den (25*R*)-Spirosolanolen einerseits und den entsprechenden (25*S*)-Verbindungen andererseits ( $\Delta[M]_D$  etwa +260°) durch eine unterschiedliche Raumstruktur an C-25 allein nicht begründen. Es muß ein weiteres Asymmetriezentrum (C-22) hierfür hauptverantwortlich sein, dessen molarer Drehungsbeitrag zu etwa +350° errechnet wurde<sup>11)</sup>. Dieser Wert korrespondiert gut mit dem bei Sapogeninen für eine Konfigurationsänderung von 22*R* nach 22*S* ermittelten Beitrag<sup>20)</sup>.

Bei der Cyclisierung des Ring-E-offenen 27-Nor-azomethins VII zum 27-Nor-spirosolan VIIIa fehlt der dirigierende Einfluß der C-27-Methyl-Gruppe. Grundsätzlich war deshalb mit einem C-22-Diastereomerengemisch zu rechnen. Ein solches schließen wir jedoch vor allem auf Grund unserer dünnenschichtchromatographischen Befunde aus<sup>23)</sup>. Der Rinschluß (VII → VIIIa) scheint also auch bei den 27-Nor-Verbindungen stereospezifisch zu erfolgen. In diesem Fall kann nur der unterschiedliche Raumbedarf der NH-Gruppe im Vergleich zum C-23-Methylen, verbunden mit

<sup>19)</sup> Ein Gleichgewicht analog VII ⇌ XI wird auch von SATO und Mitarbb.<sup>12b)</sup> diskutiert; vgl. auch Lit. 12a, 15, 11).

<sup>20)</sup> Vgl. L. F. FIESER und M. FIESER, Steroide, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961; R. K. CALLOW, Tagungsber. dtsch. Akad. Landwirtschaftswiss. Berlin Nr. 27, 131 [1961].

<sup>21)</sup> P. M. BOLL und B. SJÖBERG, Acta chem. scand. 17, 1176 [1963]; K. SCHREIBER und H. RIPPERGER, Arch. Pharmaz. 296, 717 [1963]; K. SCHREIBER, H. RIPPERGER, CHR. HORSTMANN, K. HELLER und G. SNATZKE, Tetrahedron [London], in Vorbereitung.

<sup>22)</sup> H. RIPPERGER, K. SCHREIBER und G. SNATZKE, Tetrahedron [London] 21, 727 [1965].

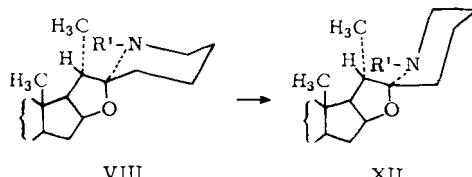
<sup>23)</sup> Vgl. hierzu auch K. SCHREIBER, O. AURICH und G. OSSKE, J. Chromatogr. [Amsterdam] 12, 63 [1963].

unterschiedlicher Wechselwirkung zur C-21-Methyl-Gruppe, für die Stereospezifität des Ringschlusses verantwortlich gemacht werden. Daß dem 27-Nor-spirosolan VIII a — wie Soladulcidin — (22*R*)-Konfiguration zukommt, leiten wir aus der relativ niedrigen, negativen molaren Drehungsdifferenz ( $\Delta[M]_D = -66^\circ$ ) zwischen beiden Verbindungen ab (Tab. 1). Dieser Wert korrespondiert mit der molaren Rotationsdifferenz von  $\Delta[M]_D = -35^\circ$  für die Einführung der (25*R*)-Methyl-Gruppe, wie sich aus den molaren Drehwerten von (22*S*:25*R*)-22,26-Imino-5 $\alpha$ -cholestandiol-(3 $\beta$ .16 $\beta$ ) (Tetrahydrosolasodin A) und der entsprechenden (22*S*)-27-Nor-Verbindung IV b errechnen läßt (Tab. 1). Der relativ große positive Drehungsunterschied zwischen VIII a und Tomatidin (vgl. Tab. 1:  $\Delta[M]_D = +174^\circ$ ) deutet hingegen an, daß sich beide Verbindungen an C-22 konfigurativ unterscheiden.

Tab. 1. Molare Rotationsdifferenzen zwischen 22,26-Imino-cholestandiolen bzw. natürlichen Spirosolan-Alkaloiden und den entsprechenden 27-Nor-Verbindungen IV b bzw. VIII a

Verbindung	$[M]_D$	$\Delta[M]_D(a-b)$
a: (22 <i>S</i> :25 <i>R</i> )-22,26-Imino-5 $\alpha$ -cholestandiol-(3 $\beta$ .16 $\beta$ ) (Tetrahydrosolasodin A)	$-12^\circ$ <sup>3)</sup>	$-35^\circ$
b: (22 <i>S</i> )-27-Nor-Verbindung IV b	$+23^\circ$	
a: (22 <i>S</i> :25 <i>S</i> )-22,26-Imino-5 $\alpha$ -cholestandiol-(3 $\beta$ .16 $\beta$ ) (Dihydrotomatidin A)	$-54^\circ$ <sup>3)</sup>	$-77^\circ$
b: (22 <i>S</i> )-27-Nor-Verbindung IV b	$+23^\circ$	
a: (25 <i>R</i> )-5 $\alpha$ .22 $\alpha$ N-Spirosolanol-(3 $\beta$ ) (Soladulcidin)	$-208^\circ$ <sup>3)</sup>	$-66^\circ$
b: 27-Nor-spirosolan VIII a	$-142^\circ$	
a: (25 <i>S</i> )-5 $\alpha$ .22 $\beta$ N-Spirosolanol-(3 $\beta$ ) (Tomatidin)	$+32^\circ$ <sup>3)</sup>	$+174^\circ$
b: 27-Nor-spirosolan VIII a	$-142^\circ$	

Die sterische Übereinstimmung von VIII a und Soladulcidin an C-22 läßt sich durch die molaren Drehungsverschiebungen bei der *N*-Acetylierung und *N*-Nitrosierung von VIII a zu VIII b bzw. c (Tab. 2) sowie durch optische Rotationsdispersions-Messungen an VIII c grundsätzlich bestätigen. Allerdings stehen die entsprechenden, bei *N*-Chlorierung von VIII a zu VIII d erhaltenen Werte (Tab. 2) sowie das Zirkulardichrogramm von VIII d hiermit nicht in Einklang, ebenso die im Vergleich zu Soladulcidin bzw. Solasodin leichtere Acetylierbarkeit von VIII a. Diese abweichenden Befunde erklären wir damit, daß im 27-Nor-spirosolan der Ring-F-konformationsstabilisierende Einfluß der äquatorialen Methylgruppe an C-25 fehlt. Deshalb ist bei *N*-Substituierung durch große Reste (z. B. Chlor) mit Konformationsänderungen im Sinne eines Umklappens von Ring F in die andere Sesselform (VIII → XII) zu rechnen, die starke Abweichungen in den molaren Rotationsdifferenzen und den Cotton-Effekten verursachen können.



Tab. 2. Molare Rotationsdifferenzen bei der *N*-Acetylierung, *N*-Nitrosierung und *N*-Chlorierung von Spirosolan-Alkaloiden<sup>11)</sup> und dem 27-Nor-spirosolan VIIIa

Verbindung	<i>N</i> -Acetylierung $\Delta[M]_D$	<i>N</i> -Nitrosierung $\Delta[M]_D$	<i>N</i> -Chlorierung $\Delta[M]_D$
27-Nor-spirosolan VIIIa	+ 107°	+ 58°	+ 278°
(22 <i>R</i> )-Spirosolane	+ 191 bis + 204°	+ 434 bis + 571°	- 47 bis - 93°
(22 <i>S</i> )-Spirosolane	- 4 bis + 48°	- 433 bis - 511°	+ 131°

Nach L. TOLDY<sup>24)</sup> und P. M. BOLL<sup>25)</sup> soll Soladulcidin im Gegensatz zu Tomatidin kein *N*-Brom-Derivat bilden. Dieses unterschiedliche Verhalten wird durch eine sterische Hinderung der NH-Gruppe in Soladulcidin erklärt und als Beweis für eine entgegengesetzte Konfiguration an C-22 angeführt<sup>25)</sup>. Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen zur Konfigurationszuordnung von VIIIa an C-22 konnten wir diese experimentellen Befunde nicht bestätigen, denn es lieferten nicht nur Tomatidin, sondern ebenso Soladulcidin und VIIIa mit *N*-Brom-succinimid oder *N*-Brom-acetamid in Methanol/Pyridin bzw. mit *N*-Brom-succinimid in Methylchlorid entsprechende *N*-Brom-Verbindungen.

Wir danken Herrn Dr. K. HELLER, Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm, Jena, für die Aufnahme der IR-Spektren und der ORD-Kurve, Herrn Dr. G. SNATZKE, Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn, für die Zirkulardichrogramme und deren Interpretation sowie Fräulein E. MIELKE für fleißige experimentelle Mitarbeit. Die Mikroelementaranalysen wurden von Herrn Dr. W. KNOBLOCH und Frau F. KNOBLOCH, Institut für Pharmakologie des medizinisch-biologischen Forschungszentrums Berlin-Buch der DAW zu Berlin, ausgeführt.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach BOETIUS bestimmt und sind korrigiert. — Die spezif. Drehungen wurden, wenn nicht anders angegeben, in Chloroform bestimmt. — Die Messung der ORD-Werte erfolgte mit einem aus Geräten des VEB Carl Zeiss, Jena, aufgebauten Spektralpolarimeter<sup>26)</sup>, die Aufnahme der Zirkulardichrogramme (ZD) mit einem ROUSSEL-JOUAN-Dichrographen. Als Lösungsmittel für die ORD- und ZD-Messungen diente Dioxan. — Die IR-Spektren wurden mit dem Zeiss-Zweistrahl-Spektralphotometer UR 10 in Nujol, die UV-Spektren mit dem Zeiss-Universalspektrophotometer VSU 1 (Quarzprisma) aufgenommen. — Für die Mikroelementaranalysen wurden die Substanzen, wenn nicht anders angegeben, bei 110° i. Hochvak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/Paraffin bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. — Zur Säulenchromatographie verwendeten wir Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (VEB Chemiewerk Greiz-Döllau), standardisiert nach BROCKMANN, der jeweils angegebenen Aktivität. — Für die Dünnschichtchromatographie wurden Glasplatten der Größe 13 × 25 cm durch Aufgießen und gleichmäßiges Verteilen einer Suspension aus 13 g eines Gemisches von 90% Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> und 10% Gips in 16 ccm 0.1 n NaOH beschichtet; für die präparative Dünnschichtchromatographie verwendeten wir für Platten gleicher Größe 30 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/Gips in 37 ccm Wasser. Zur Aktivierung wurden die Platten 2 Stdn. bei 120° im Trockenschrank erhitzt. Die Sichtbarmachung erfolgte mit Jodlösung (1 g Jod + 2 g KJ/l Wasser). Die angegebenen

<sup>24)</sup> Acta chim. Acad. Sci. hung. 16, 403 [1958].

<sup>25)</sup> Acta chem. scand. 14, 783 [1960].

<sup>26)</sup> K. HELLER und G. WENTZKE, Jenaer Rundschau 6, 143 [1961].

*R<sub>f</sub>*-Werte sind nicht streng reproduzierbar und stellen Mittelwerte aus verschiedenen Bestimmungen dar.

(20*R*)-20-[Pyridyl-(2)]-5*a*-pregnantriol-(3*β*.16*β*.20) (*IIa*): Die Darstellung erfolgte in einem mit Tropftrichter, Rückflußkühler, Rührer mit Quecksilberverschluß und Gaseinleitungsrohr versehenen Dreihalskolben unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß. Als Schutzgas diente Argon, das vorher durch konz. Schwefelsäure und je einen P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>- sowie Natronkalk-Turm geleitet wurde. 15 ccm absol. Äther wurden im Argon-Gegenstrom rasch mit 0.99 g Lithium, das direkt in den Dreihalskolben geschnitzt wurde, und anschließend mit 11.3 g frisch dest. Brombenzol in 10 ccm Äther versetzt. Schwaches Erwärmen und Rühren setzte die Reaktion in Gang. Nach ihrem Abklingen wurde noch 45 Min. zum Sieden erhitzt und anschließend die Phenyllithium-Lösung mit einer Kohlensäureschnee/Aceton-Mischung auf -40 bis -50° abgekühlt. Dann ließ man unter Einhaltung dieser Temperatur 11.5 g 2-Brompyridin in 20 ccm absol. Äther innerhalb von 30 Min. zutropfen, rührte weitere 30 Min., gab zur gebildeten rotbraunen Lösung von Lithiumpyridin tropfenweise 4 g 3*β*.16*β*-Diacetoxy-5*a*-pregnanon-(20) (*I*) in 40 ccm absol. Benzol/Äther (1:1) und rührte 1 Stde. bei -40 bis -50° sowie eine weitere Stunde nach Entfernen des Kältebades. Nach Zusatz von 80 ccm 2*n* HCl fiel das gebildete Pyridylsteroid-hydrochlorid aus, das durch Zugabe von 80 ccm Methanol wieder in Lösung gebracht wurde. Die wässr.-methanol. Lösung wurde von der Äther/Benzol-Phase getrennt und lieferte beim Versetzen mit verd. Ammoniak ein bräunlich-kristallines Rohprodukt: nach Waschen mit Methanol 2.02 g (51%) nahezu farblose Kristalle vom Schmp. 275-287°. Zweimaliges Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser ergab farblose Blättchen vom Schmp. 290-292°, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +57.3° (Pyridin, c = 0.422). — Zur Analyse wurde bei 130° getrocknet.

C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub> (413.6) Ber. C 75.50 H 9.51 N 3.39 Gef. C 75.44 H 9.44 N 3.75

IR-Banden<sup>27)</sup>: 1575 und 1595 (Pyridin-Ring), 3300/cm (Hydroxyl).

(20*R*)-3*β*.16*β*-Diacetoxy-20-[pyridyl-(2)]-5*a*-pregnol-(20) (*IIb*): 0.91 g *IIa* wurden mit 9 ccm Acetanhydrid und 18 ccm Pyridin 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad unter Durchleiten von N<sub>2</sub> erhitzt. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Aceton/Wasser lieferten 810 mg (74%) farblose Blättchen vom Schmp. 203-205°. *IIb* wurde zur Analyse nochmals aus Methanol/Wasser und Aceton/Wasser umkristallisiert: Schmp. 203-205°, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +21.8° (c = 0.426).

C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>5</sub> (497.7) Ber. C 72.40 H 8.71 N 2.82 Gef. C 72.10 H 8.48 N 3.03

IR-Banden<sup>27)</sup>: 1577 und 1595 (Pyridin-Ring), 1712, 1740 sowie 1248 (O-Acetyl), 3530/cm (Hydroxyl).

3*β*.16*β*-Diacetoxy-20-[pyridyl-(2)]-5*a*-pregnen-(20) (*IIIa*): 816 mg *IIb* in 16 ccm Pyridin wurden mit 0.81 ccm frisch dest. Phosphoroxychlorid unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Stdn. zum Sieden erhitzt (Ölbadtemp. 140°). Danach wurde nochmals mit 0.8 ccm Phosphoroxychlorid versetzt und eine weitere Stunde bei schwachem Sieden gehalten. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde mit verd. Ammoniak alkalisert und 3 mal ausgeäthert. Trocknen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Abdestillieren i. Vak. ergaben 617 mg eines teilweise kristallinen, braunen Produkts. Es wurde, in 15 ccm Petroläther/Benzol (2:1) gelöst, an 20 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> der Akt.-St. I chromatographiert (Fraktt. zu 20 ccm). Eluiert wurde mit Petroläther/Benzol 5:1 (Fraktt. 1-5), 4:2 (Fraktt. 6-28), 3:3 (Fraktt. 29-57), 2:4 (Fraktt. 58-73), 1:5 (Fraktt. 74-81). Die Fraktt. 8-81 ergaben 567 mg (72%) im Dünnschichtchromatogramm (Cyclohexan/Essigester 8:2) einheitliches *IIIa* vom *R<sub>f</sub>* 0.49. Aus Methanol/Wasser Nadeln vom Schmp. 172 bis

<sup>27)</sup> Die vollständige Charakterisierung der IR-Spektren findet sich bei CHR. HORSTMANN, Dissertat. Univ. Halle (Saale) 1965.

174° und  $[\alpha]_D^{10}$ : +27.8° ( $c = 0.398$ ). Aus Aceton/Wasser Nadeln vom Schmp. 161–162°, Misch-Schmp. beider Formen 172–174°. — Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet.



*UV-Spektrum* (n-Hexan):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) 236 (3.83), 267 nm (3.61).

*IR-Banden*<sup>27)</sup>: 1574 und 1597 (Pyridin-Ring), 1635 (C=C-Doppelbindung in Konjugation zum Pyridin-Ring), 1740 und 1252/cm (*O*-Acetyl).

20-[*Pyridyl*-(2)]-5*a*-pregnen-(20)-diol-(3*β*.16*β*) (*IIIb*): 30 mg *IIIa* in 5 ccm 5-proz. methanol. *Kalilauge* wurden unter Durchleiten von N<sub>2</sub> 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung und Kristallisation des Reaktionsproduktes aus Aceton/Wasser erhielt man 21 mg (85 %) kleine Nadeln vom Schmp. 190–192° und  $[\alpha]_D^{10}$ : -18.3° ( $c = 0.460$ ).  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_2 \quad (395.6) \quad \text{Ber. C } 78.93 \text{ H } 9.43 \quad \text{Gef. C } 78.14 \text{ H } 9.35$

*IR-Banden*<sup>27)</sup>: 1570 und 1597 (Pyridin-Ring), 1655 (C=C-Doppelbindung in Konjugation zum Pyridin-Ring), 3300/cm (Hydroxyl).

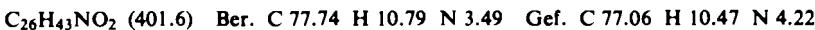
*Katalyt. Hydrierung von 3*β*.16*β*-Diacetoxy-20-[*pyridyl*-(2)]-5*a*-pregnen-(20) (*IIIa*) zu *IVa*, *Va* und *VIa*:* 700 mg *IIIa* wurden in 150 ccm Eisessig nach Zusatz von 350 mg PtO<sub>2</sub> bei Raumtemp. hydriert. Nach Aufnahme von 225 ccm H<sub>2</sub> (ber. 223 ccm) innerhalb von 5 Stdn. kam die Hydrierung zum Stillstand. Abfiltrieren vom Katalysator, Einengen i. Vak. und Versetzen mit verd. Ammoniak unter Kühlen lieferte einen farblosen, flockigen Niederschlag, der nach 12 stdg. Aufbewahren bei 0° abgesaugt wurde: 702 mg (98 %) *Gemisch aus IVa, Va und VIa*. Das Dünnschichtchromatogramm (Benzol/Methanol 10:1) zeigte 4 Flecke vom *R<sub>f</sub>* 0.29 (gelbbraun), 0.33 (gelb), 0.38 (braun), 0.51 (gelb). Versuche, dieses Substanzgemisch durch Säulenchromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aufzutrennen, waren erfolglos.

#### *Sa.22aN-27-Nor-spirosolanol-(3*β*) (27-Nor-soladulcidin, *VIIIA*)*

a) *Aus IVa + Va über IVb + Vb:* 725 mg des bei der katalyt. Hydrierung von *IIIa* erhaltenen *Substanzgemisches IVa, Va und VIa* wurden in 70 ccm 5-proz. methanol. *Kalilauge* unter Durchleiten von N<sub>2</sub> 2.5 Stdn. unter Rückfluß verseift. Nach Einengen der Lösung i. Vak., Verdünnen mit Wasser, Ausschütteln mit Methylenchlorid und Abdestillieren der mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten organischen Phase i. Vak. hinterblieben 600 mg farbloser Rückstand von *IVb*, *Vb* und *VIb*, der in 120 ccm Methylenchlorid (durch Schütteln mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser sowie anschließende Destillation frisch gereinigt) gelöst wurde. Zur *N*-Chlorierung ließ man 200 mg *N*-Chlor-succinimid in 20 ccm Methylenchlorid innerhalb von 30 Min. bei -5 bis -10° unter Röhren zutropfen. Man ließ die Reaktionslösung bei Raumtemp. 30 Min. stehen, schüttelte 2 mal mit Wasser aus und destillierte das Methylenchlorid nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i. Vak. bei Raumtemp. ab: 630 mg (96 %) farbloser Rückstand. Das Gemisch der *N*-Chlorverbindungen *IVc*, *Vc* und *VIc* wurde mit einer Lösung von 1.3 g *Natrium* in 100 ccm *Methanol* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, die Lösung eingeengt, mit Wasser versetzt und der farblose, flockige Niederschlag nach Stehenlassen über Nacht bei 0° abgesaugt: 560 mg eines Substanzgemisches, das laut Dünnschichtchromatogramm (Benzol/Methanol 10:1) aus 2 Hauptkomponenten vom *R<sub>f</sub>* 0.27 und 0.45 bestand.

560 mg dieses Gemisches wurden in 15 ccm Benzol an 25 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> der Akt.-St. II chromatographiert (Fraktt. zu 30 ccm). Die einzelnen Fraktt. wurden im Dünnschichtchromatogramm getestet (s. Tab. S. 1971).

Die Fraktt. 13–27 lieferten nach Kristallisation aus Methanol/Wasser 175 mg *VIIIA* vom Schmp. 211–216°. Die Verbindung wurde nochmals aus Methanol/Wasser sowie aus Aceton/Wasser umkristallisiert: Nadeln vom Schmp. 212–214°,  $[\alpha]_D^{10}$ : -35.3° ( $c = 0.418$ ).



*IR-Banden*<sup>27)</sup>: 875, 895, 959, 969 und 996 (Spiroaminoketal), 3340 und 3440/cm (Hydroxyl).

Fraktt.	Elutionsmittel	Rückstand	$R_F$
1–5	Benzol		
6–9	Benzol/Äther 90 : 10	17 mg Öl	0.95
10–12	Benzol/Äther 85 : 15		
13–14	Benzol/Äther 85 : 15		
15–24	Benzol/Äther 80 : 20	217 mg, farblos-amorph	0.45
25–27	Benzol/Äther 70 : 30		
28–29	Benzol/Äther 70 : 30	18 mg,	
30–32	Benzol/Äther 60 : 40	farblos-amorph	0.45, 0.27
33–35	Benzol/Äther 60 : 40		
36–43	Benzol/Äther 50 : 50		
44–49	Benzol/Äther 40 : 60	207 mg,	0.27 (Hauptfleck),
50–55	Benzol/Äther 20 : 80	farblos-amorph	0.24
56–63	Äther		

b) Aus IVa + Va direkt: 1.75 g des Hydrierungsproduktes IVa–VIa lieferten nach Chlorieren mit 500 mg *N*-Chlor-succinimid in 50 ccm Methylenechlorid, anschließendem 2 stdg. Erhitzen mit einer Lösung von 10 g *Natrium* in 280 ccm *Methanol* unter Rückfluß und wie vorstehend beschriebener Aufarbeitung 1.2 g Substanzgemisch, das nach dem Dünnschichtchromatogramm ebenfalls aus den beiden Hauptkomponenten VIIa und IX vom  $R_F$  0.45 bzw. 0.27 bestand und wie vorher weiterverarbeitet wurde.

c) Aus IXb: 20 mg IXb wurden im Ölbad bei 200° zum Schmelzen gebracht und nach dem Wiedererstarren aus Aceton/Wasser umkristallisiert: 16 mg (80%) Nadeln, die sich nach Schmp., Misch.-Schmp., spezif. Drehung, Dünnschichtchromatographie und IR-Spektrum mit VIIa als identisch erwiesen.

Sublimation von IXb bei 210–215°/6 Torr ergab ebenfalls praktisch quantitativ VIIa.

5a.20aH.22 $\zeta$ .27-Nor-spirosolanol-(3 $\beta$ ) (IXb): Die bei der vorstehend beschriebenen Säulen-chromatographie erhaltenen Fraktt. 28–63 wurden vereinigt, je 40 mg dieses Substanzgemisches in 1 ccm Methylenechlorid gelöst und zur präparativen Dünnschichtchromatographie auf eine 11 cm lange Startlinie der Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Platte gleichmäßig aufgetragen. Nach einer Laufstrecke (Benzol/Methanol 10 : 1) von 20–22 cm wurde mit einer gesätt. Lösung von Jod in n-Hexan besprüht. Neben 2 schwachen Zonen ( $R_F$  0.45 und 0.24) trat eine starke Zone von IX bei  $R_F$  0.27 auf. Nach dem Verschwinden der Jodfärbung wurden die Zonen abgeschabt und in Chromatographierohren mit Äther/Methanol (3 : 1) eluiert.

225 mg des Gemisches lieferten auf diese Weise neben 23 mg VIIa 101 mg (28%) IXb sowie 36 mg eines Gemisches aus IXb und einer weiteren Verbindung vom  $R_F$  0.24. Das aus Aceton/Wasser mehrmals umkristallisierte IXb bildete farblose Plättchen, die unscharf im Bereich von 170–205° schmolzen;  $[\alpha]_D^{25}$ : -17.8° (c = 0.504).

$C_{26}H_{43}NO_2$  (401.6) Ber. C 77.74 H 10.79 Gef. C 76.92 H 10.62

IR-Banden<sup>27)</sup>: 955, 980, 985 (Spiroaminoketal?), 3350/cm (Hydroxyl).

*N*-Acetyl-3 $\beta$ -acetoxy-5a.22a*N*-27-nor-spirosolan (*N*.*O*-Diacetyl-27-nor-soladulcidin, VIIib): 49 mg VIIa in 0.5 ccm *Acetanhydrid* und 1 ccm *Pyridin* ließ man 2 Tage bei Raumtemp. stehen, verdünnte mit Wasser, setzte Ammoniak zu und saugte den ausgefallenen, flockigen Niederschlag ab: 51 mg (86%) VIIib. Aus Methanol/Wasser kleine Plättchen vom Schmp. 184–196°, der sich nach Umkristallisationen aus Methanol/Wasser und Aceton/Wasser nicht veränderte;  $[\alpha]_D^{25}$ : -13.2° (c = 0.558).

$C_{30}H_{47}NO_4$  (485.7) Ber. C 74.19 H 9.75 N 2.88 Gef. C 74.61 H 9.65 N 2.31

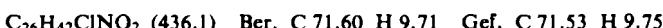
IR-Banden<sup>27)</sup>: 1654 (*N*-Acetyl), 1736 und 1250/cm (*O*-Acetyl).

*N-Nitroso-5a,22aN-27-nor-spirosolanol-(3β) (N-Nitroso-27-nor-soladulcidin, VIIIc):* 22 mg VIIIa in 1 ccm 96-proz. Äthanol und 1 ccm Eisessig wurden mit 0.4 ccm 10-proz. währ. Natriumnitrit-Lösung versetzt und 14 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Man verdünnte mit Wasser, saugte den flockigen Niederschlag ab und kristallisierte aus Äthanol/Wasser um: 17 mg (72%) Plättchen vom Schmp. 217–219° und  $[\alpha]_D^{10} = -19.5^\circ$  ( $c = 0.372$ ).

*UV-Spektrum* (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (log ε) 233 (3.81), 369.1 nm (1.88).

*ORD:*  $[M]_{450} + 560^\circ$ ,  $[M]_{400} + 3590^\circ$ ,  $[M]_{352} - 5320^\circ$ ,  $[M]_{344} - 5060^\circ$ ,  $[M]_{340} - 5360^\circ$ ,  $[M]_{328} - 4760^\circ$ ,  $[M]_{324} - 4900^\circ$ ,  $[M]_{308} - 3690^\circ$ ,  $[M]_{288} - 5790^\circ$ .

*N-Chlor-5a,22aN-27-nor-spirosolanol-(3β) (N-Chlor-27-nor-soladulcidin, VIIId):* 50 mg VIIIa in 10 ccm gereinigtem Methylenchlorid wurden bei –5 bis –10° innerhalb von 30 Min. mit 20 mg *N-Chlor-succinimid* in 5 ccm Methylenchlorid unter Röhren versetzt. Man ließ noch 30 Min. bei Raumtemp. stehen, schüttelte die Lösung 2 mal mit Wasser, trocknete die organische Phase mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. bei Raumtemp. ab: 52 mg (96%) farbloser Rückstand, der nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton farblose Plättchen vom Schmp. 250–260° (Zers. nach Bräunung ab ca. 180°) und  $[\alpha]_D^{25} = +34.2^\circ$  ( $c = 0.546$ ) lieferte.

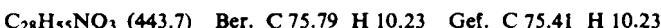


*IR-Banden*<sup>27)</sup>: 3390/cm (Hydroxyl).

*ZD:*  $c = 0.0633$ .  $[\Theta]_{320} 0$ ,  $[\Theta]_{267} +2570$ ,  $[\Theta]_{234} 0$ .

*N-Brom-5a,22aN-27-nor-spirosolanol-(3β) (N-Brom-27-nor-soladulcidin, VIIe):* 10 mg VIIIa in 3 ccm Methylenchlorid wurden bei –5° innerhalb von 30 Min. unter Röhren mit 5 mg *N-Brom-succinimid* in 3 ccm Methylenchlorid versetzt. Man ließ noch 30 Min. bei Raumtemp. stehen, schüttelte 2 mal mit Wasser und destillierte das Lösungsmittel nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i. Vak. bei Raumtemp. ab: 11 mg (92%) blaßgelbe Substanz, die im Dünnschichtchromatogramm (Entwicklung mit Benzol/Methanol 10:1) neben wenig Ausgangsmaterial vom  $R_F$  0.45 einen Fleck vom gleichen  $R_F$ -Wert wie das entsprechende *N-Chlor-Derivat* VIIId ( $R_F$  0.58) zeigte. Bei Versuchen, die Verbindung aus Methylenchlorid/Hexan umzu-kristallisieren, trat vollständige Zersetzung ein, und im Dünnschichtchromatogramm ließ sich nur noch VIIIa vom  $R_F$  0.45 nachweisen.

*N-Acetyl-5a,20aH,22ξ-27-nor-spirosolanol-(3β) (Xa):* 25 mg IX wurden in 0.25 ccm *Acetanhydrid* und 1 ccm *Triäthylamin* unter schwachem Erwärmen gelöst und 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Die abgeschiedenen Kristalle von Xa wurden abgesaugt und aus Aceton/Wasser umkristallisiert: 17 mg (62%) Nadeln vom Schmp. 195–198° und  $[\alpha]_D^{10} = -61.8^\circ$  ( $c = 0.459$ ).



*IR-Banden*<sup>27)</sup>: 1630 (tert.-Amid), 3425/cm (Hydroxyl).

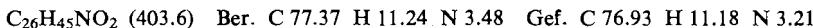
*N-Acetyl-3β-acetoxy-5a,20aH,22ξ-27-nor-spirosolan (Xb):* 7 mg Xa in 0.2 ccm *Acetanhydrid* und 0.7 ccm *Pyridin* ließ man 2 Tage bei Raumtemp. stehen. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Aceton/Wasser ergaben 4.3 mg (56%) Nadeln vom Schmp. 142–145°.

*IR-Banden*<sup>27)</sup>: 1646 (N-Acetyl), 1728 und 1245/cm (O-Acetyl).

(22S)-22,26-Imino-5a-27-nor-cholestadiol-(3β,16β) (IVb)

a) Durch katalyt. Hydrierung von VIIIa: 108 mg VIIIa in 8 ccm Eisessig wurden nach Zusatz von 25 mg  $\text{PtO}_2$  7 Stdn. bei Raumtemp. hydriert. Man erhielt 104 mg (96%) eines nach dem Dünnschichtchromatogramm (Entwicklung mit Benzol/Methanol 10:1) aus IVb und Vb vom  $R_F$  0.21 und 0.14 bestehenden Gemisches, das an 4 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  der Akt.-St. III

(Fraktt. zu 4 ccm) chromatographiert wurde. Eluiert wurde mit Petroläther/Benzol 3 : 3 (Fraktt. 1–8), 2 : 4 (Fraktt. 9–14), 1 : 5 (Fraktt. 15–19), Benzol (Fraktt. 20–28), Benzol/Äther 5 : 1 (Fraktt. 29–62). Fraktt. 33–62 enthielten 52 mg (48 %) dünnsschichtchromatographisch einheitliches ( $R_F$  0.21) IVb, das aus Methanol/Wasser in feinen Nadeln vom Schmp. 240–244° und  $[\alpha]_D^{25} : +5.6^\circ (c = 0.526)$  kristallisierte.



Bei nachfolgenden Elutionsversuchen ließen sich erst mit Äther/Methanol (2 : 1) wenige mg Vb vom  $R_F$  0.14 gewinnen, das nicht weiter charakterisiert wurde.

b) Durch  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion von VIIa: 20 mg VIIa in 5 ccm absol. Äther ließ man mit 20 mg  $\text{LiAlH}_4$  20 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Das überschüss.  $\text{LiAlH}_4$  wurde durch Zugabe einiger Tropfen Wasser zerstört, die Ätherphase abgetrennt und das Lösungsmittel nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  abdestilliert. Der Rückstand (18 mg, 90 %) bestand laut Dünnschichtchromatogramm aus IVb ( $R_F$  0.21) neben Spuren Vb ( $R_F$  0.14) und kristallisierte aus Methanol/Wasser in Nadeln vom Schmp. 240–244°, die sich in jeder Hinsicht mit dem nach a) erhaltenen IVb als identisch erwiesen.

(22S)-N-Methylmercaptothiocarbonyl-22.26-imino-5a-27-nor-cholestandiol-(3β,16β) (IVe): 10 mg IVb, 0.012 ccm Schwefelkohlenstoff und 0.028 ccm Triäthylamin in 3 ccm Methanol ließ man über Nacht bei Raumtemp. stehen und setzte anschließend 0.012 ccm Methyljodid zu. Nach weiterem 16 stdg. Stehenlassen destillierte man das Lösungsmittel i. Vak. ab und kristallisierte aus Methanol/Wasser um: 9.3 mg kleine Nadeln vom Schmp. ca. 150° (nach vorherigem Sintern) und  $[\alpha]_D^{25} : -7.8^\circ (c = 0.529)$ .

ZD:  $[\Theta]_{304} 0$ ,  $[\Theta]_{344} + 2680$ ,  $[\Theta]_{395} 0$ .

(20R)-22.26-Imino-5a.22ξ-27-nor-cholestandiol-(3β,16β) (VIb): 10 mg 5a.20aH.22ξ-27-Nor-spirosolanol-(3β) (IXb) in 2 ccm Eisessig wurden nach Zusatz von 5 mg  $\text{PtO}_2$  3 Stdn. bei Raumtemp. hydriert. Das nach Versetzen mit verd. Ammoniak mit Methylenchlorid ausgeschüttelte Hydrierungsprodukt zeigte im Dünnschichtchromatogramm (Benzol/Methanol 10 : 1) 2 Stereoisomere von VIb vom  $R_F$  0.10 und 0.23, die sich über ihre N-Chlor-Derivate VIc zur Ausgangsverbindung IXb recyclisieren ließen.

#### N-Brom-soladulcidin

a) In Methanol/Pyridin: 200 mg Soladulcidin in 13 ccm Methanol und 0.8 ccm Pyridin wurden mit 200 mg N-Brom-succinimid oder 200 mg N-Brom-acetamid<sup>24)</sup> versetzt. Nach 5 Min. verdünnte man die Lösung mit Wasser, saugte den Niederschlag ab und trocknete ihn i. Vak. über Blaugel: 223 mg N-Brom-soladulcidin ( $R_F$  0.60) vom Schmp. 195–201° (Zers.) und  $[\alpha]_D^{18} : -52.6^\circ (c = 0.608)$ <sup>28)</sup>. Im Dünnschichtchromatogramm (Entwicklung mit Benzol/Methanol 10 : 1) trat ein Fleck vom  $R_F$  0.60 neben Spuren Ausgangsmaterial vom  $R_F$  0.47 auf. Die N-Brom-Verbindung zersetze sich bei Kristallisierungsversuchen unter Rückbildung von Soladulcidin.

b) In Methylenchlorid: Aus 10 mg Soladulcidin und 5 mg N-Brom-succinimid erhielt man in der für die Darstellung von VIIe beschriebenen Weise 10 mg einer gelblichen, festen Substanz, die nach dem Dünnschichtchromatogramm aus der N-Brom-Verbindung vom  $R_F$  0.60 neben Spuren Ausgangsmaterial vom  $R_F$  0.47 bestand.

<sup>28)</sup> Die dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte, daß während der Drehwertsbestimmung noch keine Zersetzung eintrat.