

KLAUS SCHREIBER und GÜNTER ADAM

Solanum-Alkaloide, XLI¹⁾**Darstellung von (22*R*:25*S*)-22.26-Imino-5 α -cholestanol-(3 β) aus Dihydratomatidin B**

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

(Eingegangen am 9. März 1964)

Das aus Dihydratomatidin B[(22*R*:25*S*)-22.26-Imino-5 α -cholestandiol-(3 β .16 β)] erhältliche (22*R*:25*S*)-3 β -Hydroxy-22.26-acetimino-5 α -cholestanon-(16) (I) wird unter den Bedingungen der HUANG-MINLON-Reduktion in (22*R*:25*S*)-22.26-Imino-5 α -cholestanol-(3 β) (IIa) übergeführt. Als Nebenprodukt entsteht das *Solanum*-Steroidalkaloid Demissidin (III).

Im Verlauf unserer Arbeiten zur formalen Totalsynthese tertiärer *Solanum*-Basen aus 3 β -Acetoxy- Δ^5 -pregnenon-(20)^{1,2)} benötigten wir zur Konfigurationszuordnung von Iminocholestan-Zwischenprodukten das bisher nicht bekannte (22*R*:25*S*)-22.26-Imino-5 α -cholestanol-(3 β) (IIa), dessen Darstellung auf folgende Weise gelang:

Das aus dem Spiroaminoketal-Alkaloid Tomatidin erhältliche (22*R*:25*S*)-22.26-Imino-5 α -cholestandiol-(3 β .16 β) (Dihydratomatidin B)³⁾ wurde in das bereits von Y. SATO und H. G. LATHAM JR.³⁾ beschriebene (22*R*:25*S*)-3 β -Hydroxy-22.26-acetimino-5 α -cholestanon-(16) (I) übergeführt. Das Keton I wurde nach WOLFF-KISHNER (in der Modifikation nach HUANG-MINLON) reduziert, wobei zunächst mit überschüssigem 80-proz. Hydrazinhydrat in 1.2-Propylenglykol erhitzt und das gebildete Hydrazon nachfolgend mit Natrium-1.2-propylenglykolat unter gleichzeitiger Verseifung der *N*-Acetyl-Gruppe zersetzt wurde. Das erhaltene Reaktionsprodukt zeigte im Dünnschichtchromatogramm zwei Flecke vom R_F 0.82 und 0.18 (Ausgangsmaterial I R_F 0.46) und wurde säulenchromatographisch an Al₂O₃ aufgetrennt.

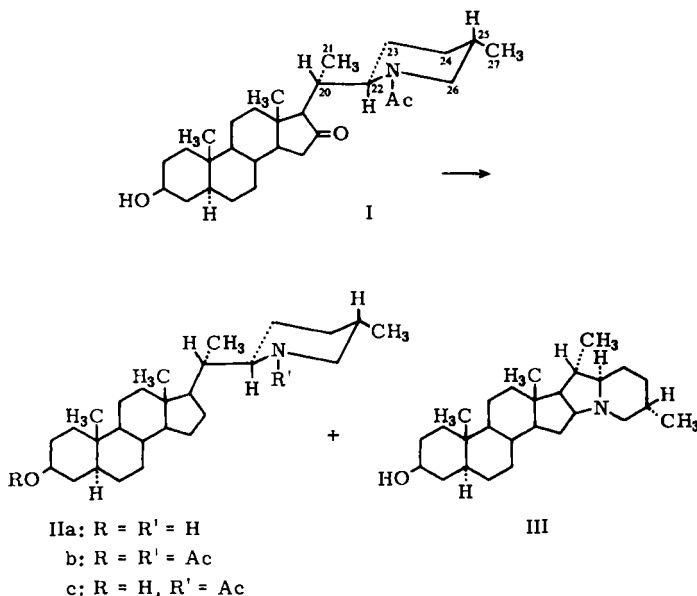
Die mit Benzol/Äther (9:1) eluierte unpolare Substanz (33% d. Th.) vom Schmp. 217–219° und $[\alpha]_D^{25}$: +26.4° erwies sich in allen Eigenschaften (Misch-Schmp., IR-Spektrum, Dünnschichtchromatogramm) mit dem *Solanum*-Alkaloid Demissidin (III) als identisch.

Die zweite, polarere Verbindung wurde bei Elution mit Benzol/Äther (8:2) erhalten (53% d. Th.). Sie besitzt mit Schmp. 218–220° und $[\alpha]_D^{25}$: +22.2° fast dieselben Konstanten wie III, gibt jedoch im Gemisch mit diesem eine Schmp.-Depression von 25°. Analysendaten, IR-spektroskopische Befunde und die Bildung des *O,N*-Diacetyl-Derivats IIb, dessen Verseifung die *N*-Acetyl-Verbindung IIc liefert, beweisen das

¹⁾ XL. Mitteil.: G. ADAM und K. SCHREIBER, Tetrahedron [London], im Druck.

²⁾ a) G. ADAM und K. SCHREIBER, Tetrahedron Letters [London] 1963, 943; b) K. SCHREIBER und G. ADAM, Tetrahedron [London], im Druck.

³⁾ J. Amer. chem. Soc. 78, 3146 [1956].



Vorliegen des gewünschten (22*R*:25*S*)-22.26-Imino-5 α -cholestanols-(3 β) (II a). II a war mit einem der von uns aus 3 β -Acetoxy- Δ^5 -pregnenon-(20) synthetisierten stereoisomeren Iminocholestanole identisch²).

Die Bildung der tertiären *Solanum*-Base Demissidin als Nebenprodukt läßt sich folgendermaßen erklären: Die 16-Carbonyl-Gruppe in I wird durch den 17 β -ständigen großen Substituenten sterisch gehindert, so daß die für die WOLFF-KISHNER-Reduktion notwendige Hydrazonbildung nur unvollständig erfolgt^{*)}. Durch nachfolgendes Erhitzen mit Natrium-1.2-propylenglykolat erfolgt neben der Spaltung des 16-Hydrazons auch Verseifung der *N*-Acetyl-Gruppe. Nicht umgesetztes 16-Keton cyclisiert dann sofort zum Carbinolamin, das unter den reduktiven Bedingungen der WOLFF-KISHNER-Reduktion zu Demissidin (III) weiterreagiert. Wurde die Reduktion von I in einem Schritt unter gleichzeitiger Zugabe von Hydrazinhydrat und Natrium-1.2-propylenglykolat durchgeführt, so erhielt man demgemäß neben wenig gewünschtem II a Demissidin (III) als Hauptprodukt.

Herrn Dr. K. HELLER, Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm, Jena, danken wir für die Aufnahme der IR-Spektren, Fräulein U. HOF für fleißige präparative Mitarbeit. Herrn Dr. R. TÜMMLER, Forschungsinstitut Manfred von Ardenne, Dresden-Weißer Hirsch, sind wir für die Aufnahme des Molekül-Massenspektrums sehr verbunden. 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.

*) So liefert das sonst Verbindung I entsprechende 3.16-Diketon mit Semicarbazid nur ein 3-Monosemicarbazon³⁾; durch den voluminöseren Semicarbazidrest ist die sterische Hinderung hier wesentlich größer und verhindert eine Reaktion an C-16 vollständig.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach BOËTIUS bestimmt und sind korrigiert. — Die spezif. Drehungen wurden in Chloroform gemessen. — Die IR-Spektren wurden mit dem Zeiss-Zweistrahlspektrophotometer UR 10 in Nujol aufgenommen. — Zur Mikroelementaranalyse wurden die Substanzen bei 110° i. Hochvak. über KOH/Paraffin getrocknet. — Zur Säulenchromatographie wurde Al₂O₃ (Merck), standardisiert nach BROCKMANN, der Akt.-St. III verwendet. — Die Dünnschichtchromatographie erfolgte an Al₂O₃ (VEB Chemiewerk Greiz-Dörlau) unter Zusatz von 10% Gips und Verwendung von Äther/Methanol (50 : 2) als Laufmittel und Jodlösung zur Sichtbarmachung.

(22R:25S)-22.26-Imino-5 α -cholestanol-(3 β) (IIa): 1.4 g (22R:25S)-3 β -Hydroxy-22.26-acetimino-5 α -cholestanon-(16) (I)³ vom Schmp. 256–258° wurden zusammen mit 20 ccm 80-proz. Hydrazinhydrat und 45 ccm 1.2-Propylenglykol 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt (Ölbadtemp. 160–170°). Danach wurde eine Lösung von 6 g Natrium in 90 ccm 1.2-Propylenglykol zugegeben und die Reaktionsmischung 4 Stdn. weiter erhitzt, wobei man unter allmählicher Steigerung der Badtemperatur auf 220° Hydrazin und Wasser abdestillierte. Nach Eingießen in viel Wasser und 48 stgd. Aufbewahren bei 0° wurde der gebildete farblose Niederschlag gesammelt und getrocknet. Man erhielt 1.3 g Rohprodukt (R_F 0.18 und 0.82), das, in 120 ccm Benzol gelöst, an 150 g Al₂O₃ chromatographiert wurde (Fraktionen zu 50 ccm). Die Frakt. 1–12 wurden mit Benzol, 13–29 mit Benzol/Äther (9 : 1), 30–38 mit Benzol/Äther (8 : 2) und 39–42 mit Benzol/Äther (1 : 1) eluiert.

Die dünn-schichtchromatographisch einheitlichen (R_F 0.82), kristallinen Rückstände der Frakt. 13–26 lieferten nach Umkristallisation aus Methanol/Wasser 404 mg Nadeln vom Schmp. 217–219° und $[\alpha]_D^{25}$: +26.4° ($c = 0.526$), die sich nach Misch-Schmp., IR-Spektrum und R_F -Wert als Demissidin (III) erwiesen.

Die dünn-schichtchromatographisch reinen (R_F 0.18), öligen Rückstände der Frakt. 30–42 ergaben bei Kristallisation aus Methanol/Wasser 654 mg (53% d. Th.) IIa, Stäbchen vom Schmp. 215–219°. Eine Probe wurde noch 3 mal aus Methanol umkristallisiert und zeigte dann Schmp. 218–220° und $[\alpha]_D^{25}$: +22.2° ($c = 0.456$).

C₂₇H₄₇NO (401.7) Ber. C 80.74 H 11.79 Gef. C 80.41 H 11.86

IR-Banden: 725, 750, 823, 851, 868, 910, 934, 960, 987, 1048, 1085, 1110, 1121, 1138, 1155, 1176, 1235, 1290, 1310, 1349, 1380, 3265 (NH), 3325/cm (Hydroxyl, breit).

Hydrochlorid von IIa: Durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in eine Lösung von IIa in Methylenchlorid. Aus Methanol/Äther Blättchen vom Schmp. 330–334° (Zers.).

(22R:25S)-3 β -Acetoxy-22.26-acetimino-5 α -cholestan (IIb): 40 mg IIa wurden in je 1 ccm Acetanhydrid/Pyridin 14 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen. Vorsichtiges Versetzen mit Wasser ergab 43 mg (89% d. Th.) Nadeln vom Schmp. 215–219°. Nach 2 weiteren Kristallisationen aus Methanol/Wasser und Methylenchlorid/Hexan wurden harte Kristalle vom Schmp. 219–220° und $[\alpha]_D^{25}$: –31.5° ($c = 0.473$) erhalten.

C₃₁H₅₁NO₃ (485.8) Ber. C 76.65 H 10.59 Gef. C 76.42 H 10.57

IR-Banden: 723, 802, 850, 865, 891, 911, 935, 963, 990, 1024, 1076, 1106, 1125, 1138, 1152, 1172, 1250 (O-Acetyl), 1309, 1329, 1344, 1360, 1369, 1380, 1645 (N-Acetyl), 1732/cm (O-Acetyl).

(22R:25S)-22.26-Acetimino-5 α -cholestanol-(3 β) (IIc): 36 mg IIb wurden mit 12 ccm 1-proz. methanol. Kalilauge unter Argon rückfließend erhitzt. Wie dünn-schichtchromatographisch festgestellt wurde, war die partielle Verseifung nach 30 Min. beendet, und es lag reine N-Acetyl-Verbindung IIc vom R_F 0.69 vor (Ausgangsmaterial IIb R_F 0.95). Die Lösung

wurde mit wenig 20-proz. Schwefelsäure neutralisiert, nach Absaugen vom ausgefallenen KHSO_4 mit Wasser versetzt und i. Vak. eingeengt. Man erhielt 30 mg (91 % d. Th.) farbloses Produkt vom Schmp. 223–227°. Bei Kristallisationsversuchen fiel die Substanz stets gelartig an und wandelte sich erst beim Trocknen in eine kristalline Form um: Schmp. 223–227°, $[\alpha]_D^{20}$: +36.1° ($c = 0.522$). Die Verbindung hält hartnäckig Lösungsmittel fest, so daß keine befriedigende Analyse erhalten werden konnte.

*Molekül-Massenspektrum*⁴⁾: Intensive Linie bei 442 (M-1).

IR-Banden: 748, 802, 825, 860, 888, 899, 942, 961, 1005, 1015, 1031, 1056, 1065, 1089, 1105, 1126, 1143, 1165, 1175, 1218, 1229, 1250, 1265, 1312, 1330, 1348, 1365, 1615 (*N*-Acetyl), 3360/cm (Hydroxyl, breit).

⁴⁾ M. VON ARDENNE, K. STEINFELDER, R. TÜMMLER und K. SCHREIBER, *Experientia* [Basel] **19**, 178 [1963].