

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

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

## Über die platinkatalysierte Isomerisierung von 22-iso-Demissidin an C-22; Darstellung des Steroidalkaloids Demissidin aus Dihydrotomatidin A

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

(Eingegangen am 6. April 1964)

Das aus Dihydrotomatidin A (I) gewinnbare Carbinolamin III bzw. das hieraus durch Palladium-Hydrierung dargestellte  $5\alpha.22\beta\text{H}.25\beta\text{H}$ -Solanidanon-(3) (IV) lassen sich durch  $\text{PtO}_2$ -Hydrierung in Methanol unter Inversion an C-22 in Demissidin ( $5\alpha.22\alpha\text{H}.25\beta\text{H}$ -Solanidanol-(3 $\beta$ ), VI) überführen. Ebenso kann das bei Natriumboratanreduktion von III bzw. IV entstehende 22-iso-Demissidin ( $5\alpha.22\beta\text{H}.25\beta\text{H}$ -Solanidanol-(3 $\beta$ ), V) platinkatalysiert zu Demissidin (VI) isomerisiert werden.

Die aus dem Spirosolan-Alkaloid Tomatidin gewinnbaren, sich lediglich in der Raumstruktur an C-22 unterscheidenden (25*S*)-22.26-Imino- $5\alpha$ -cholestandiole-(3 $\beta$ .16 $\beta$ ) Dihydrotomatidin A (I: 22*S*) bzw. B (II: 22*R*) lassen sich nach Literaturangaben<sup>3)</sup> unter Erhalt der Konfiguration an C-22 in die tertiären Basen 22-iso-Demissidin ( $5\alpha.22\beta\text{H}.25\beta\text{H}$ -Solanidanol-(3 $\beta$ ), V) bzw. Demissidin ( $5\alpha.22\alpha\text{H}.25\beta\text{H}$ -Solanidanol-(3 $\beta$ ), VI) überführen<sup>4)</sup>. So werden, ausgehend von I, die 3- und 16-ständigen Hydroxylgruppen mit Chrom(VI)-oxyd dehydriert, wobei das intermediär entstehende  $\gamma$ -Amino-ke-ton spontan zum Carbinolamin III cyclisiert. Katalytische Hydrierung von III in Gegenwart von Palladium liefert  $5\alpha.22\beta\text{H}.25\beta\text{H}$ -Solanidanon-(3) (IV) und die nachfolgende Lithiumalanatreduktion das entsprechende 3 $\beta$ -Hydroxy-Derivat V, d. h. 22-iso-Demissidin. Nach SATO und Mitarb.<sup>3a)</sup> soll V auch direkt aus dem Carbinolamin III durch katalytische Hydrierung mit  $\text{PtO}_2$  in Äthanol (zur Methode vgl. I. c.<sup>3c)</sup>) erhältlich sein. Die Synthese von Demissidin (VI) aus Dihydrotomatidin B (II) erfolgt analog<sup>3a)</sup>.

Beim Versuch, 22-iso-Demissidin (V) durch katalytische Hydrierung von III in Gegenwart von Platin darzustellen, resultierte überraschenderweise eine andere Verbindung, die sich nach Misch-Schmp., spezif. Drehung, IR-Spektrum und Dünn-

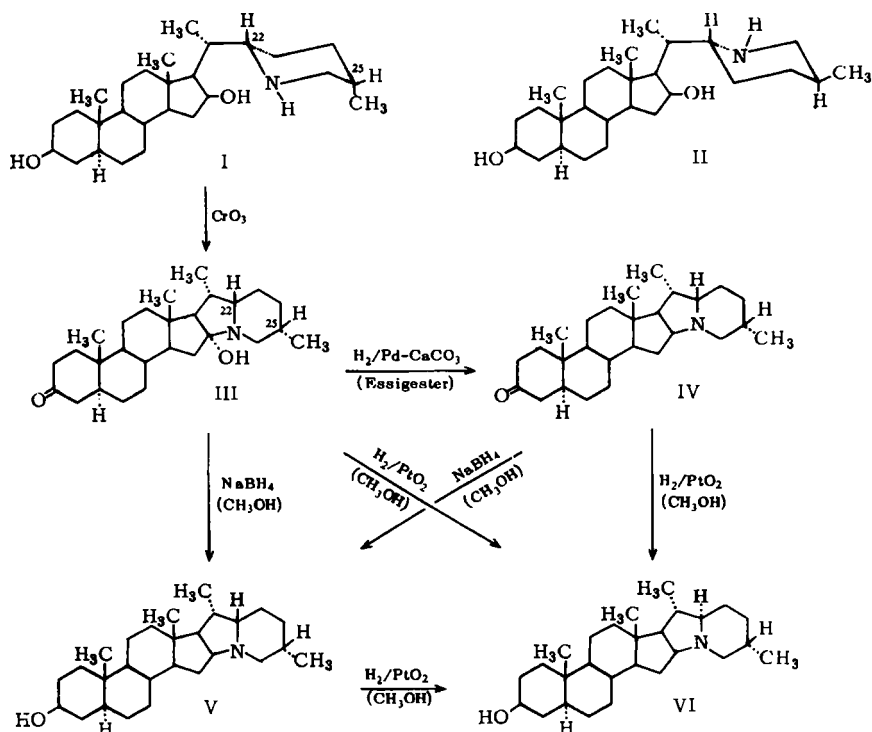
<sup>1)</sup> Teil der demnächst erscheinenden Dissertat., Univ. Halle (Saale).

<sup>2)</sup> XLVI. Mittel.: K. SCHREIBER, A. WALTHER und H. RÖNSCH, Tetrahedron [London], im Druck.

<sup>3a)</sup> Y. SATO und H. G. LATHAM, JR., J. Amer. chem. Soc. **78**, 3146 [1956]; <sup>3b)</sup> Y. SATO und N. IKEKAWA, J. org. Chemistry **26**, 1945 [1961]; vgl. auch <sup>3c)</sup> R. KUHN, I. LÖW und H. TRISCHMANN, Angew. Chem. **64**, 397 [1952].

<sup>4)</sup> Zur Nomenklatur der *Solanum*-Alkaloide vgl. K. SCHREIBER, Z. Chem. **3**, 346 [1963]. Die absolute Konfiguration der genannten Verbindungen an C-22 ist noch nicht streng bewiesen; vgl. dazu K. SCHREIBER, Habilitationsschrift Univ. Jena 1961.

schichtchromatogramm mit Demissidin (VI) als identisch erwies. Wie die dünnschichtchromatographische Verfolgung des Reaktionsverlaufs zeigte, wird hierbei zunächst rasch das erwartete 22-iso-Demissidin (V) gebildet, das sich jedoch in einer zweiten, langsamer verlaufenden Reaktion zu Demissidin (VI) isomerisiert. Dieser Befund ließ sich durch weitere Experimente stützen, in denen gezeigt werden konnte, daß auch das 22-iso-Solanidanon IV sowie 22-iso-Demissidin (V) unter den Bedingungen der Platinhydrierung quantitativ in Demissidin (VI) übergehen<sup>5)</sup>.



Zur Darstellung von 5 $\alpha$ .22 $\beta$ H.25 $\beta$ H-Solanidanon-(3) (IV) wurde das Carbinolamin III in Gegenwart von Palladium katalytisch hydriert. Allerdings verlief diese Reaktion unter den in der Literatur<sup>3a)</sup> angegebenen Bedingungen (10-proz. Pd-Kohle in Essigester) wenig glatt und war – wie die dünnschichtchromatographische Kontrolle ergab – auch nach 20 Stdn. noch nicht beendet. Hingegen ließ sich bei Verwendung von 10-proz. Pd-CaCO<sub>3</sub> bereits nach 4 Stdn. vollständige Umsetzung von III zu IV erreichen.

Die Palladiumhydrierung des Carbinolamins III ist somit – im Gegensatz zur Platinhydrierung – nicht mit einer Isomerisierung an C-22 verbunden. Ebenso erfolgte die Natriumboranatreduktion von III oder IV normal unter Bildung von 22-iso-Demissidin (V). Auch bei der Platinhydrierung des aus Tetrahydrosolasodin A<sup>6)</sup> gewonnenen Carbinolamins fand keine Konfigurationsänderung an C-22 statt.

<sup>5)</sup> Hydrierung in Methanol. Wurde stattdessen Eisessig als Lösungsmittel verwendet, so erfolgte keine Isomerisierung an C-22.

<sup>6)</sup> Y. SATO, H. G. LATHAM, JR. und E. MOSETTIG, J. org. Chemistry **22**, 1496 [1957].

Wir nehmen an, daß die platinkatalysierte Inversion<sup>7)</sup> von 22-iso-Demissidin (V) zu Demissidin (VI) nach einem Dehydrierungs-Hydrierungsmechanismus<sup>8)</sup> über einen intermediären  $\Delta^{22(N)}$ -ungesättigten Zustand verläuft. Hierbei müßte die Dehydrierung von der  $\beta$ -Seite, die Hydrierung jedoch von der  $\alpha$ -Seite des Moleküls her erfolgen. Tatsächlich zeigen Beobachtungen am Kalottenmodell, daß der Stickstoff im 22-iso-Demissidin (V) — umgekehrt wie beim Demissidin (VI) — wegen starker Abschirmung durch die  $\alpha$ -ständigen Methylgruppen an C-20 und C-25 (axial) nur von der Vorderseite des Moleküls leicht zugänglich ist. Eisessig als Lösungsmittel sollte durch die eintretende Salzbildung ein verändertes Adsorptionsverhalten des Moleküls bedingen. Die Hydrierung des angenommenen  $\Delta^{22(N)}$ -ungesättigten Zwischenzustands erfolgt von der  $\alpha$ -Seite, wobei das im Vergleich zu V energetisch begünstigte Demissidin (VI) gebildet wird.

Die große Bildungstendenz des Demissidins geht auch aus anderen Befunden hervor. So läßt sich (22R : 25S)-22.26-Imino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) über sein *N*-Chlor-Derivat glatt durch HOFMANN-LÖFFLER-FREYTAG-Cyclisierung<sup>9)</sup> oder sogar durch einfache Alkalibehandlung<sup>10)</sup> der *N*-Chlor-Verbindung in VI überführen. Hingegen verläuft die HOFMANN-LÖFFLER-FREYTAG-Cyclisierung von (22S : 25S)-*N*-Chlor-22.26-imino-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) anomal und liefert nicht das erwartete 22-iso-Demissidin (V)<sup>11)</sup>.

Die hier beschriebene platinkatalysierte Isomerisierung von V zu VI erklärt das Ergebnis von KUHN und Mitarbb.<sup>3c)</sup>, die ausgehend von einem Gemisch von Dihydrotomatidin A und B (vgl. l. c.<sup>3a,b)</sup>) über die hieraus gewonnenen, an C-22 stereoisomeren Carbinolamine nach PtO<sub>2</sub>-Hydrierung in Äthanol ausschließlich Demissidin (VI) isolierten.

Herrn Dr. K. HELLER, Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm, Jena, danken wir für die Aufnahme der IR-Spektren und Fräulein E. MIELKE für sorgfältige präparative Mitarbeit.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach BOËTIUS bestimmt und sind korrigiert. Die spezif. Drehungen wurden in Chloroform gemessen. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit dem Zeiss-Zweistrahl-Spektralphotometer UR 10 in Nujol.

Zur Säulenchromatographie verwendeten wir Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (VEB Chemiewerk Greiz/Dörlau), standardisiert nach BROCKMANN, der Akt.-St. III.

Zur Dünnschichtchromatographie diente Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> gleicher Herkunft unter Zusatz von 10% Gips sowie als Laufmittel Cyclohexan/Essigester (8 : 2) bzw. (14 : 1). Sichtbar gemacht wurde mit Jodlösung (1 g Jod + 2 g KJ/l / Wasser). Über die erzielten Trenneffekte gibt die Tab. Auskunft.

<sup>7)</sup> Isomerisierungen an zum Stickstoff  $\alpha$ -ständigen tertiären C-Atomen sind in der Literatur bekannt: So berichten K. TSUDA und H. MISHIMA (J. org. Chemistry **23**, 1179 [1958]) über die Umwandlung des Chinolizidin-Alkaloids Matrin in Allomatrin durch Erhitzen mit Palladium.

<sup>8)</sup> Für die gefundene Isomerisierungsreaktion ist die Anwesenheit von Wasserstoff unbedingt notwendig; beim Schütteln von 22-iso-Demissidin mit Platin in Methanol unter Stickstoff bleibt die Umwandlung aus.

<sup>9)</sup> G. ADAM und K. SCHREIBER, Tetrahedron Letters [London] **1963**, 943; Tetrahedron [London], im Druck.

<sup>10)</sup> G. ADAM und K. SCHREIBER, Angew. Chem., im Druck.

<sup>11)</sup> Unveröffentlicht.

R<sub>F</sub>-Werte der Solanidan-Derivate

Verbindung	Laufmittel: Cyclohexan/Essigester <sup>*)</sup>	
	(8:2)	(14:1)
5 $\alpha$ .22 $\beta$ H.25 $\beta$ H-Solanidanon-(3) (IV)	0.58	0.33
5 $\alpha$ .22 $\alpha$ H.25 $\beta$ H-Solanidanon-(3)	0.74	0.48
5 $\alpha$ .22 $\beta$ H.25 $\alpha$ H-Solanidanon-(3)	0.21	—
5 $\alpha$ .22 $\alpha$ H.25 $\alpha$ H-Solanidanon-(3) <sup>**</sup> )	0.71	—
22-iso-Demissidin (5 $\alpha$ .22 $\beta$ H.25 $\beta$ H-Solanidanol-(3 $\beta$ ), V)	0.26	—
Demissidin (5 $\alpha$ .22 $\alpha$ H.25 $\beta$ H-Solanidanol-(3 $\beta$ ), VI)	0.36	—
5 $\alpha$ .22 $\beta$ H.25 $\alpha$ H-Solanidanol-(3 $\beta$ )	0.09	—

<sup>\*)</sup> Das Carbinolamin III verbleibt bei diesen Gemischen am Startpunkt.

<sup>\*\*</sup>) Herrn Dr. Y. SATO, Bethesda (Maryland), danken wir auch an dieser Stelle für die freundliche Überlassung einer Probe dieser Verbindung.

16 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\alpha$ .22 $\beta$ H.25 $\beta$ H-solanidanon-(3) (III): Die Darstellung des Carbinolamins III erfolgte nach einem modifizierten Verfahren von Y. SATO und Mitarb.<sup>3a)</sup>: 200 mg Dihydrotomatidin A (I) vom Schmp. 193–195° wurden, in 1.5 ccm Eisessig und 45 ccm Aceton gelöst, unter Umschütteln tropfenweise mit 1.3 ccm KILIANI-Reagens (eine Lösung von 53 g Chrom(VI)-oxyd in 80 g 96-proz. Schwefelsäure und 400 ccm Wasser<sup>12)</sup>) versetzt und 30 Min. bei Raumtemp. geschüttelt. Nach Dekantieren der Reaktionslösung von abgeschiedenen grünen Harztröpfchen wurden das doppelte Vol. Wasser und 4 n NaOH bis zur alkalischen Reaktion zugefügt: 165 mg (83% d. Th.) III als farblose Nadeln vom Schmp. 131–136° (Lit.<sup>3a)</sup>: Schmp. 131–135°. Die Verbindung veränderte sich bei Kristallisations- und Chromatographieversuchen und wurde deshalb ohne weitere Reinigung verwendet.

5 $\alpha$ .22 $\beta$ H.25 $\beta$ H-Solanidanon-(3) (IV)

a) Durch katalyt. Hydrierung von III mit 10-proz. Pd-Kohle<sup>3a)</sup>: 200 mg III wurden in 20 ccm Essigester gelöst, die Lösung klar filtriert und nach Zugabe von 150 mg 10-proz. Pd-Kohle bei Raumtemp. hydriert. Obwohl nach 5 bzw. 10 Stdn. weitere Zugabe von je 50 mg Katalysator erfolgte, zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle, daß die Hydrierung auch nach 20 Stdn. unvollständig war. Danach wurde die vom Katalysator filtrierte Lösung i. Vak. zur Trockne eingeeengt, der Rückstand in 4 ccm Benzol/Petroläther (1:2) gelöst und an 15 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert (Fraktionen zu 10 ccm). Die Frakt. 1–5 wurden mit Benzol/Petroläther (1:2), 6–10 mit Benzol/Petroläther (2:1), 11–16 mit Benzol und 17–22 mit Benzol/Äther (5:1) eluiert. Die Rückstände der Frakt. 17–22 lieferten 56 mg (27% d. Th.) dünnschichtchromatographisch einheitliches IV: Aus Aceton/Wasser feine Nadeln vom Schmp. 205–208° und  $[\alpha]_D^{25}$ : +29.2° ( $c = 0.322$ ) (Lit.<sup>3a)</sup>: Schmp. 206–208°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +32°).

b) Durch katalyt. Hydrierung von III mit 10-proz. Pd-CaCO<sub>3</sub>: 115 mg III wurden, in 12 ccm Essigester gelöst, nach Zugabe von 100 mg 10-proz. Pd-CaCO<sub>3</sub><sup>13)</sup> bei Raumtemp. hydriert. Bereits nach 4 Stdn. war dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial, sondern ausschließlich IV nachzuweisen. Filtration, Einengen i. Vak. und direkte Kristallisation des Rückstandes aus Aceton/Wasser lieferte 80 mg (68% d. Th.) Nadeln vom Schmp. 205–207° und  $[\alpha]_D^{25}$ : +30.5° ( $c = 0.386$ ), in jeder Hinsicht identisch mit dem nach Methode a) erhaltenen Produkt.

<sup>12)</sup> H. KILIANI, Ber. dtsh. chem. Ges. 46, 676 [1913].

<sup>13)</sup> Darstellung des Katalysators: K. SCHREIBER und G. ADAM, Mh. Chem. 92, 1093 [1961].

*22-iso-Demissidin (5a.22βH.25βH-Solanidanol-(3β), V)*

a) *Durch Reduktion von IV mit Natriumborant:* 55 mg IV in 10 ccm Methanol wurden mit 50 mg NaBH<sub>4</sub> versetzt und 4 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak., Versetzen mit Wasser und Extraktion mit Methylenchlorid lieferten nach Kristallisation aus Methanol/Wasser 38 mg (69% d. Th.) Nadeln vom Schmp. 195–199° und  $[\alpha]_D^{20}$ : +13.8° ( $c = 0.330$ ) (Lit.<sup>3b</sup>): Schmp. 198–203°;  $[\alpha]_D$ : +12°.

In den Mutterlaugenrückständen ließen sich dünn-schichtchromatographisch neben weiterem V geringe Mengen einer zweiten Substanz nachweisen, die den gleichen  $R_F$ -Wert wie Demissidin (VI) zeigte. Nach Oxydation dieses Gemisches mit KILIANI-Reagens trat im Dünnschichtchromatogramm nur ein Fleck des *Solanidanons IV* (vgl. Tab.) auf. Nach diesem Befund dürfte es sich bei dem Nebenprodukt um das 3α-Epimere von V handeln.

b) *Durch Reduktion von III mit Natriumborant:* Die Reduktion von 100 mg III wie unter a) ergab 73 mg (73% d. Th.) V vom Schmp. 197–203° und  $[\alpha]_D^{20}$ : +13.2° ( $c = 0.402$ ), in jeder Hinsicht identisch mit dem nach a) dargestellten Produkt.

*Demissidin (5a.22αH.25βH-Solanidanol-(3β), VI)*

a) *Durch katalyt. Hydrierung von III mit PtO<sub>2</sub> in Methanol:* 100 mg III in 30 ccm Methanol wurden nach Zugabe von 50 mg PtO<sub>2</sub><sup>14</sup>) bei Raumtemp. hydriert. Nach 4 Stdn. waren 25 ccm (ber. 23.5 ccm) Wasserstoff aufgenommen, und dünn-schichtchromatographisch ließ sich kein Ausgangsmaterial III, sondern nur *Demissidin (VI)* nachweisen. Aufarbeitung und Umkristallisation aus Methanol/Wasser ergab 65 mg (65% d. Th.) Nadeln vom Schmp. 215–218° und  $[\alpha]_D^{20}$ : +26.9° ( $c = 0.412$ ), nach Misch-Schmp.,  $R_F$ -Wert und IR-Spektrum identisch mit *authent. Demissidin (VI)* vom Schmp. 217–219° und  $[\alpha]_D^{20}$ : +26.8°. Die katalyt. Hydrierung in Äthanol anstelle von Methanol lieferte das gleiche Ergebnis.

b) *Durch katalyt. Hydrierung von IV mit PtO<sub>2</sub> in Methanol:* 80 mg IV wurden in 30 ccm Methanol nach Zugabe von 30 mg PtO<sub>2</sub> bei Raumtemp. hydriert. Die Hydrierung war nach 4 Stdn. beendet, und es ließ sich im Dünnschichtchromatogramm lediglich VI nachweisen. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Methanol/Wasser lieferten 58 mg (74% d. Th.) Nadeln vom Schmp. 216–218° und  $[\alpha]_D^{20}$ : +26.0° ( $c = 0.408$ ), die in allen Eigenschaften mit *authent. Demissidin* übereinstimmen.

c) *Durch platinkatalysierte Isomerisierung von V:* 75 mg V vom Schmp. 197–203° und  $[\alpha]_D^{20}$ : +13.2° in 15 ccm Methanol wurden mit 50 mg PtO<sub>2</sub> versetzt und bei Raumtemp. in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach jeweils 1 Stde. wurde eine Probe entnommen und der Isomerisierungsverlauf dünn-schichtchromatographisch verfolgt. Die Umwandlung war nach 3 Stdn. beendet. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Methanol/Wasser ergab 57 mg (76% d. Th.) Nadeln vom Schmp. 216–218° und  $[\alpha]_D^{20}$ : +25.9° ( $c = 0.388$ ), nach Misch-Schmp., IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm identisch mit *authent. Demissidin*.

Oxydation einer Probe des so gewonnenen *Demissidins (VI)* mit KILIANI-Reagens in Aceton/Eisessig ergab ein Produkt, das im Dünnschichtchromatogramm mit *authent. 5a.22αH.25βH-Solanidanon-(3)*<sup>15</sup>) identisch war.

*5a.22βH.25αH-Solanidanol-(3β):* Ausgehend von *Tetrahydrosolasodin A*, wurde analog wie für III beschrieben das entsprechende *Carbinolamin* in 87-proz. Ausb. dargestellt<sup>6</sup>). 435 mg dieses *Carbinolamins* wurden in 150 ccm Methanol unter Zusatz von 250 mg PtO<sub>2</sub>

<sup>14</sup>) Dargestellt nach R. ADAMS, V. VERHEES und R. S. SHRINER, Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 452 [1941].

<sup>15</sup>) K. SCHREIBER und H. RIPPERGER, Liebigs Ann. Chem. 655, 136 [1962].

bei Raumtemp. hydriert. Nach Aufnahme von 125 ccm (ber. 117.5 ccm) *Wasserstoff* innerhalb von 5 Stdn. ließ sich dünn-schichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial, sondern lediglich *5α.22βH.25αH-Solanidanol-(3β)* nachweisen. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Methanol/Wasser lieferten 315 mg (72% d. Th.) abgeflachte Nadeln vom Schmp. 153–156° und  $[\alpha]_D^{25}$ : +25.8° ( $c = 0.378$ ) (Lit. <sup>3b</sup>); Schmp. 154–157°;  $[\alpha]_D$ : +27°.

Eine Probe dieses *Solanidanols* wurde mit *KILIANI-Reagens* in Aceton/Eisessig zum entsprechenden Keton oxydiert. Es erwies sich im dünn-schichtchromatographischen Vergleich mit *authent. 5α.22βH.25αH-Solanidanon-(3)* <sup>16)</sup> als identisch.

<sup>16)</sup> K. SCHREIBER und G. ADAM, Liebigs Ann. Chem. **666**, 176 [1963].