

SYNTHESE DES STERIODALKALOIDS DEMISSIDIN AUS  
3 $\beta$ -ACETOXY-PREGN-5-EN-20-ON; AUFBAU DES  
SOLANIDAN-GERÜSTES DURCH HOFMANN-LÖFFLER-FREYTAG-CYCLISIERUNG<sup>+</sup>

G. Adam und K. Schreiber

Deutsche Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Institut  
für Kulturpflanzenforschung Gatersleben, Kreis Aschersleben,  
Deutschland

(Received 4 April 1963)

SOLANUM-Steroidalkaloide vom Solanidin-Typ waren bisher  
synthetisch nur über das Spiroaminoketal-Alkaloid Tomatidin  
zugänglich<sup>1</sup>, dessen formale Totalsynthese aus 3 $\beta$ .16 $\beta$ -Diacet-  
oxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-on kürzlich von uns beschrieben wurde.<sup>2</sup>  
Im folgenden wird nunmehr eine direkte Synthese der ter-  
tiären Solanum-Base Demissidin (5 $\alpha$ -Solanidan-3 $\beta$ -ol, XII)  
und damit auch des Solanidins (Solanid-5-en-3 $\beta$ -ol)<sup>3</sup> aus

<sup>+</sup> Solanum-Alkaloide. XXXII. Mitteil. - XXXI. Mitteil.:

K. Schreiber und H. Rönsch, Tetrahedron Letters No. 15, 937

- <sup>1</sup> a) R. Kuhn, I. Löw und H. Trischmann, Angew. Chem. (1963).  
64, 397 (1952);  
b) Y. Sato und H.G. Latham, Jr., J. Amer. chem. Soc.  
78, 3146 (1956).  
<sup>2</sup> a) K. Schreiber und G. Adam, Tetrahedron Letters  
Nr. 27, 5 (1960);  
b) Experientia (Basel) 17, 13 (1961);  
c) Liebigs Ann. Chem. im Druck.  
<sup>3</sup> K. Schreiber und H. Rönsch, Experientia (Basel) 17,

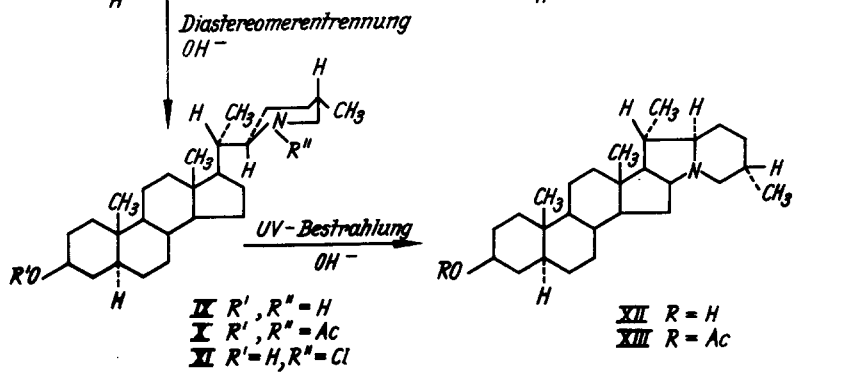
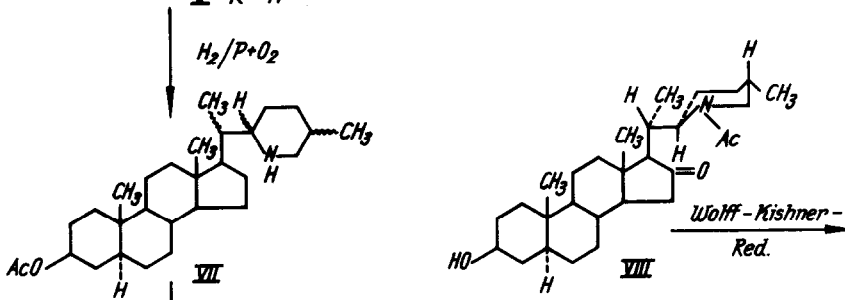
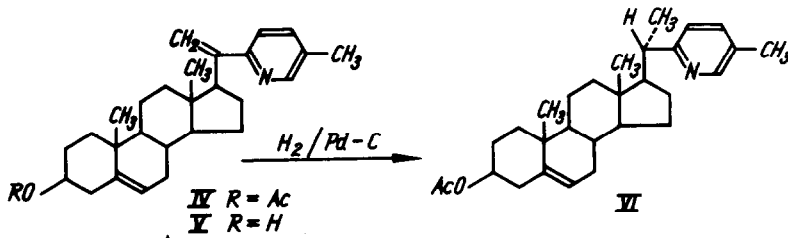
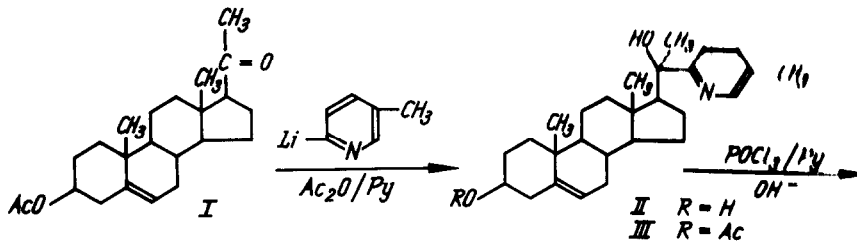
einem totalsynthetisch zugänglichen einfachen Pregnan-Derivat beschrieben:

Umsetzung von 3 $\beta$ -Acetoxy-pregn-5-en-20-on (I) mit 2-Lithium-5-methyl-pyridin (bei -35 bis -45° in absol. Äther/Benzol)<sup>4</sup> und nachfolgende Acetylierung des entstandenen Pyridylcarbinols II mit Acetanhydrid/Pyridin (14 Stdn. bei Raumtemp.) führte in 64-proz. Gesamtausbeute zu 3 $\beta$ -Acetoxy-20-[5-methyl-pyridyl-(2)]-pregn-5-en-20-ol (III) vom Fp. 224-226° und  $[\alpha]_D^{21} - 80.2^\circ +$ , dem wahrscheinlich (2OR)-Konfiguration zukommt. III wurde bereits von Uhle<sup>5</sup> auf ähnliche Weise, jedoch in nur 22-proz. Ausbeute dargestellt. Dehydratisierung von III mit Phosphoroxychlorid/Pyridin (3 Stdn. am Rückfluß) ergab in praktisch quantitativer Ausbeute 3 $\beta$ -Acetoxy-20-[5-methyl-pyridyl-(2)]-pregna-5,20-dien (IV) vom Fp. 167-168° und  $[\alpha]_D^{20} + 4.6^\circ$  (ber. für C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>2</sub> (433.6): 80.32 % C, 9.07 % H; gef. 80.28 % C, 9.08 % H) bzw. nach Verseifung (2-proz. methanol. KOH, 2 Stdn. am Rückfluß) die entsprechende 3 $\beta$ -Hydroxy-Verbindung V vom Fp. 183-185° und  $[\alpha]_D^{21} + 1.2^\circ$  (ber. für C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>NO

<sup>+</sup> Alle Fp. korrigiert; alle Drehwerte in Chloroform. Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. A. Schoeller, Kro-nach/Obfr., und von Herrn Dr. W. Knobloch, Institute für Medizin und Biologie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Institut für Pharmakologie, Berlin-Buch, ausgeführt. Herrn Dr. K. Heller, Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm, Jena, danken wir für die Aufnahme der IR-Spektren. 491 (1961).

<sup>4</sup> Zur Methodik vgl. 20.

<sup>5</sup> F.C. Uhle, J. Amer. chem. Soc. **73**, 883 (1951); **83**, 1460 (1961).



(391.6): 82.81 % C, 9.52 % H; gef. 82.71 % C, 9.73 % H). Partielle katalytische Hydrierung von IV mit 10-proz. Pd/C (Äthanol) lieferte in 81-proz. Ausbeute (20S)-3 $\beta$ -Acetoxy-20-[5-methyl-pyridyl-(2)]-pregn-5-en (VI) vom Fp. 206-208 $^{\circ}$  und  $[\alpha]_D^{22}$  - 81.6 $^{\circ}$  (ber. für C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub> (435.7): 79.95 % C, 9.49 % H; gef. 79.94 % C, 9.49 % H). Hingegen führte die Wasserstoffanlagerung an IV in Gegenwart von PtO<sub>2</sub>(Eisessig) nach dünnschichtchromatographischen Befunden zu einem Gemisch aus 5 stereoisomeren 3 $\beta$ -Acetoxy-22.26-imino-5 $\alpha$ -cholestanen (VII) mit unbekanntenen Konfigurationen an den neu gebildeten Asymmetriezentren C-20, 22 und 25. Eine Auftrennung des Rohprodukts VII gelang durch präparative Dünnschichtchromatographie an Aluminiumoxyd (10 % Gipszusatz, Laufmittel: Äther) unter Verwendung von Jod als indifferentes Nachweisreagens<sup>6</sup>. Das in öligiger Form isolierte Stereoisomere vom R<sub>F</sub> 0.11 (etwa 10 % des Gemisches)<sup>6</sup> lieferte nach Verseifung (2-proz. methanol. KOH, 1 Stde. am Rückfluß) eine Substanz vom Fp. 218-220 $^{\circ}$  und  $[\alpha]_D^{17}$  + 23.4 $^{\circ}$  (ber. für C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>NO (401.7): 80.74 % C, 11.79 % H; gef. 80.41 % C, 11.86 % H). Sie erwies sich in allen Eigenschaften (Misch-Fp., IR-Spektrum, Dünnschichtchromatogramm) mit (22R:25S)-22.26-Imino-5 $\alpha$ -cholestan-3 $\beta$ -ol (IX) vom Fp. 218-220 $^{\circ}$  und  $[\alpha]_D^{18}$  + 22.2 $^{\circ}$  als identisch, das aus dem bekannten (22R:25S)-3 $\beta$ -Hydroxy-22.26-acetimido-5 $\alpha$ -cholestan-16-on (VIII)<sup>7</sup> durch Wolff-Kishner-Reduktion (Modifikation

<sup>6</sup> G. Adam und K. Schreiber, Z. Chem. im Druck.

<sup>7</sup> Dargestellt nach <sup>1b</sup> aus dem Spiroaminoketal-Alkaloid Tomatidin über (22R:25S)-22.26-Imino-5 $\alpha$ -cholestan-3 $\beta$ .16 $\beta$ -diol (Dihydro-tomatidin B) und dessen O(3).N-Diacetyl-Verbindung vom Fp. 240-242 $^{\circ}$  und  $[\alpha]_D^{18}$  - 8.4 $^{\circ}$ ; Lit. <sup>1b</sup>: Fp. 227-229 $^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D^{20}$  -10 $^{\circ}$ . - Die Konfiguration dieser Verbindungen an C-22 ist noch nicht streng bewiesen; vgl. K. Schreiber, Habilitationschrift Univ. Jena 1961.

nach Huang-Minlon, 80-proz. Hydrazinhydrat/Propan-1.2-diol-Natrium) unter gleichzeitiger Verseifung der N-Acetyl-Gruppe in 55-proz. Ausbeute gewonnen wurde. IX ergab mit Acetanhydrid/Pyridin (15 Stdn. bei Raumtemp.) in 90-proz. Ausbeute die O.N-Diacetyl-Verbindung X vom Fp. 219-220° und  $[\alpha]_D^{18} + 31.5^\circ$  (ber. für  $C_{31}H_{51}NO_3$  (485.8): 76.65 % C, 10.59 % H; gef. 76.42 % C, 10.57 % H).

Der abschließende Ringschluß von IX zum entsprechenden Solanidan gelang durch Hofmann-Löffler-Freytag-Cyclisierung<sup>8</sup>. Hierzu wurde IX mit N-Chlor-succinimid (in Methylenchlorid bei -5°) in 90-proz. Ausbeute in das N-Chlor-Derivat XI vom Fp. 185° (Zers.) und  $[\alpha]_D^{18} + 80.9^\circ$  überführt. Dieses ergab nach UV-Bestrahlung in Trifluoressigsäure (Hochdruckquecksilberlampe, 500 Watt; 30 Min. unter Argon bei 20-25°), nachfolgender alkalischer Behandlung (5-proz. methanol. KOH, 1 Stde. am Rückfluß) und Chromatographie an Aluminiumoxyd (Akt. III) in 37-proz. Ausbeute eine Verbindung vom Fp. 217-219° und  $[\alpha]_D^{19} + 25.2^\circ$ ; Acetyl-Derivat Fp. 195°,  $[\alpha]_D^{20} + 16.0^\circ$ . Beide Substanzen erwiesen sich in allen Eigenschaften (Misch-Fp., IR-Spektrum, Dünnschichtchromatogramm) mit authentischen Proben von Demissidin

<sup>8</sup> Zu neueren Anwendungen dieser Reaktion auf kompliziertere Naturstoffe, insbesondere von Alkaloiden des Conessin-Typs, vgl. K. Schaffner, D. Aragoni und O. Jeger, Experientia (Basel) **16**, 169 (1960); J.F. Kerwin, M.E. Wolff, F.F. Owings, B.B. Lewis, B. Blank, A. Magnani, C. Karash und V. Georgian, J. org. Chemistry **27**, 3628 (1962); zum Mechanismus und zur Stereochemie siehe E.J. Corey und W.R. Hertler, J. Amer. chem. Soc. **82**, 1657 (1960); S. Wawzonek und J.D. Nordstrom, J. org. Chemistry **27**, 3726 (1962); S.V. Kessar, A.L. Rampal und K.P. Mahajan, J. chem. Soc. (London) **1962**, 4703.

(5 $\alpha$ -Solanidan-3 $\beta$ -ol, XII)<sup>9</sup> bzw. dessen Acetyl-Derivat XIII<sup>9</sup> als identisch.

Über weitere Umsetzungen, insbesondere mit anderen stereoisomeren 22.26-Imino-5 $\alpha$ -cholestan-3 $\beta$ -olen VII, wird demnächst berichtet.

---

<sup>9</sup> V. Prelog und O. Jeger, in R.H.F. Manske und H.L. Holmes, The Alkaloids, Vol. III, 247, Academic Press Inc., Publishers, New York (1953) bzw. Vol. VII, 343 (1960).