

SOLANUM-ALKALOIDE—XL¹

AUFBAU DES SOLANIDAN-GERÜSTES DURCH HOFMANN-LÖFFLER-FREYTAG-CYCLISIERUNG: EINE NEUE SYNTHESE DES STEROIDALKALOIDS DEMISSIDIN²

G. ADAM und K. SCHREIBER

Institut für Kulturpflanzenforschung Gatersleben der Deutschen Akademie
der Wissenschaften zu Berlin

(Received 7 March 1964)

Abstract—The *Solanum* alkaloid demissidine (5 α -solanidane-3 β -ol) as well as the stereoisomer (22S:25R)-5 α -solanidane-3 β -ol have been synthesized by Hofmann-Löffler-Freytag cyclization of the N-chloro derivatives of (22R:25S)- and (22S:25R)-22,26-imino-5 α -cholestane-3 β -ol, respectively.

DER Aufbau von *Solanum*-Steroidalkaloiden des Solanidin-Typs war bisher nur auf dem Umweg über das Spiroaminoketal-Alkaloid Tomatidin möglich,³⁻⁵ über dessen formale Totalsynthese aus 3 β ,16 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-20-on von uns kürzlich berichtet wurde.⁶ Im folgenden wird die Überführung von (22R:25S)- und (22S:25R)-22,26-Imino-5 α -cholestan-3 β -ol¹ (I bzw. IV) in die tertiäre *Solanum*-Base Demissidin [(22R:25S)-5 α -solanidan-3 β -ol, III] bzw. in das nicht natürlich vorkommende stereoisomere (22S:25R)-5 α -Solanidan-3 β -ol (VI) beschrieben.^{7,8}

Von den 5 von uns aus 3 β -Acetoxy-pregn-5-en-20-on synthetisierten, an C-20, 22 und 25 stereoisomeren 22,26-Imino-cholestanolen¹ erwies sich ein Isomeres als mit (22R:25S)-22,26-Imino-5 α -cholestan-3 β -ol (I) identisch, das wir auch aus Tomatidin darstellen konnten.⁹ Verbindung I besitzt somit an C-22 und 25 die gleiche Konfiguration wie Demissidin bzw. Solanidin und ist daher das geeignete Ausgangsmaterial für eine direkte Synthese dieser natürlichen Alkaloide.

Der Ringschluss von I zum Solanidan erfordert einen intramolekularen Angriff auf das nicht aktivierte C-Atom 16, der im allgemeinen nur durch einen radikalischen Mechanismus zu erreichen ist. Insbesondere sollte die klassische Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion¹⁰ für einen solchen Oktahydropyrrocolin-Ringschluss geeignet sein. Auf dem Steroidgebiet fand diese Reaktion bisher lediglich zur intramolekularen

¹ XXXIX. Mittel.: K. Schreiber und G. Adam, *Tetrahedron* **20**, XXX (1964); voranstehend.

² Vorläufige Mittel.: G. Adam und K. Schreiber, *Tetrahedron Letters*, 943 (1963).

³ R. Kuhn, I. Löw und H. Trischmann, *Angew. Chem.* **64**, 397 (1952).

⁴ Y. Sato und H. G. Latham, Jr., *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 3146 (1956).

⁵ K. Schreiber, Chr. Horstmann und G. Adam, *Chem. Ber.* im Druck.

⁶ K. Schreiber und G. Adam, *Tetrahedron Letters* **5** (1960); *Experientia* **17**, 13 (1961); *Liebig's Ann.* **666**, 155 (1963).

⁷ Zur Nomenklatur der *Solanum*-Alkaloide vgl. K. Schreiber, *Z. Chem.* **3**, 346 (1963).

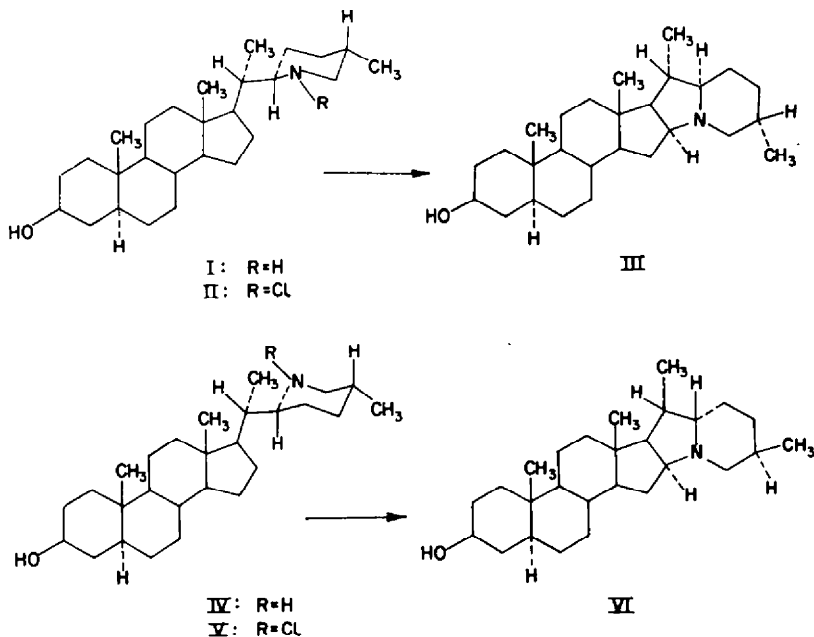
⁸ Die absolute Konfiguration all dieser Verbindungen an C-22 ist noch nicht streng bewiesen, vgl. dazu K. Schreiber, *Habilitationsschrift* Univ. Jena (1961).

⁹ K. Schreiber und G. Adam, *Chem. Ber.* im Druck.

¹⁰ Eine neue Übersicht findet sich bei M. E. Wolff, *Chem. Revs.* **63**, 55 (1963).

Substitution an C-18, ausgehend von 20-Amino-pregnanen, Anwendung, wobei 18,20-Imino-steroiden vom Conessin-Typ erhalten werden.¹¹

Umsetzung von I mit 1 Äquivalent N-Chlor-succinimid in Methylchlorid bei -5 bis -10° führte in praktisch quantitativer Ausbeute zum kristallinen N-Chlor-Derivat II. Bei Bestrahlung dieser Verbindung mit UV-Licht in Trifluoressigsäure bei $20-25^\circ$ unter Argon war nach 25 Min. kein positives Halogen mehr nachweisbar. Nachfolgendes Erhitzen des erhaltenen öligen Bestrahlungsprodukts mit 5-proz. methanol. Kalilauge und Chromatographie an Al_2O_3 lieferte in 37-proz. Ausbeute ein Hauptprodukt vom Schmp. $217-220^\circ$ und $[\alpha]_D^{20} +25.5^\circ$, das sich, ebenso wie sein Acetylderivat, nach Misch-Schmp., IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm mit authentischem Demissidin bzw. Acetyl-demissidin als identisch erwies. Unter den Nebenprodukten konnte wenig Ausgangsmaterial I nachgewiesen werden.



Analog wurde die (22S:25R)-Verbindung IV mit N-Chlor-succinimid zum N-Chlor-Derivat V umgesetzt und anschliessend der Photolyse in Trifluoressigsäure unterworfen.* Die Reaktion verlief hier wesentlich schneller als im Falle der entsprechenden (22R:25S)-Verbindung II und war schon nach 8 Min. beendet. Alkalische Behandlung des Reaktionsprodukts und Säulenchromatographie an Al_2O_3 ergab in 40-proz. Ausbeute ein Solanidan-Derivat, das sich nach Misch-Schmp., IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm mit aus Tetrahydrosolasodin A gewonnenem (22S:25R)-5 α -Solanidan-3 β -ol¹² als identisch erwies. Daneben wurde in 32-proz.

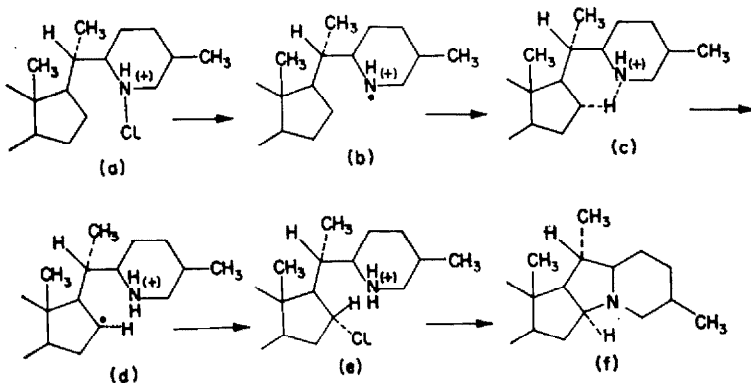
* In anderen Versuchen wurde die 3-Acetyl-Verbindung von V in 90-proz. H_2SO_4 bestrahlt. Hierbei trat jedoch schnell Zersetzung ein, und es konnte kein Solanidanol isoliert werden.

¹¹ E. J. Corey und W. R. Hertler, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 2903 (1958); **81**, 5209 (1959); P. Buchschacher, J. Kalvoda, D. Arigoni und O. Jeger, ebenda **80**, 2905 (1958); K. Schaffner, D. Arigoni und O. Jeger, *Experientia* **16**, 169 (1960); J. F. Kerwin, M. E. Wolff, F. Owings, B. B. Lewis, B. Blank, A. Magnani, C. Karash und V. Georgian, *J. Org. Chem.* **27**, 3628 (1962).

¹² Y. Sato und N. Ikekawa, *J. Org. Chem.* **26**, 1945 (1961).

Ausbeute eine zweite, polarere Verbindung der Bruttozusammensetzung $C_{27}H_{46}ClNO$ isoliert, die sich durch weitere Alkalibehandlung nicht in VI überführen liess und deren Konstitution bisher nicht ermittelt wurde. Unter den in geringer Menge vorliegenden Nebenprodukten liess sich die Ausgangsverbindung IV dünn-schicht-chromatographisch nachweisen.

Bei Berücksichtigung des für die Hofmann-Löffler-Freytag-Cyclisierung angenommenen Reaktionsmechanismus¹³ kann für die Umwandlung der N-Chlor-22,26-Imino-cholestanole II and V in die Solanidanole III und VI folgendes Reaktionsschema postuliert werden: Homolytische Spaltung unter dem Einfluss von UV-Licht lässt aus dem in Trifluoressigsäure vorliegenden Chlorammoniumion a ein Stickstoff-Radikal b entstehen. Dieses stabilisiert sich intramolekular, indem es dem C-Atom 16 ein Wasserstoffatom unter Ausbildung des C-Radikals d entzieht. Die Spezifität der Wasserstoffablösung ist dabei durch einen sechsgliedrigen cyclischen Übergangszustand c bedingt, der sich nur unter Beteiligung eines δ -ständigen H-Atoms ausbilden kann und somit C-16 für den radikalischen Angriff prädestiniert.¹⁴ Das Radikal d reagiert intermolekular mit einem zweiten Chlorammoniumion unter Bildung der 16-Chlor-Verbindung e und einem weiteren N-Radikal b, das die Reaktionskette fortsetzt. Hierbei erfolgt der Angriff des Halogens von der sterisch weniger gehinderten Rückseite her, so dass eine 16α -Chlor-Verbindung resultiert. Diese geht bei der alkalischen Behandlung in einer intramolekularen nucleophilen Substitution unter Inversion an C-16 in das Solanidanol f über.



Da beide 22,26-Imino-5 α -cholestan-3 β -ole I and IV aus 3 β -Acetoxy-pregn-5-en-20-on prinzipiell totalsynthetisch zugänglich sind,^{1,15} bedeutet deren hier beschriebene Überführung in die Solanidanole III bzw. VI nicht nur einen neuen Weg zum Aufbau des Solanidan-Gerüsts, sondern auch die direkte formale Totalsynthese der natürlichen *Solanum*-Alkaloide Demissidin und Solanidin.¹⁶

¹³ S. Wawzonek und P. J. Thelan, *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 2118 (1950); **81**, 3367 (1959); **82**, 441 (1960); S. Wawzonek und J. D. Nordstrom, *J. Org. Chem.* **27**, 3726 (1962); E. J. Corey und W. R. Hertler, *J. Amer. Chem. Soc.* **82**, 1657 (1960); S. V. Kessar, A. L. Rampal und K. P. Mahajan, *J. Chem. Soc.* 4703 (1962).

¹⁴ Ein solcher Übergangszustand wird auch für andere radikalische Reaktionen, z.B. die Photolyse von Hypochloriten, Aziden und Ketonen, angenommen; vgl. dazu D. H. R. Barton und L. K. Morgan, Jr., *J. Chem. Soc.* 622 (1962).

¹⁵ Vgl. G. Adam, *Z. Chem.* **3**, 379, 403 (1963).

¹⁶ K. Schreiber und H. Rönsch, *Experientia* **17**, 491 (1961); *Chem. Ber.* im Druck.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach Boëtius bestimmt und sind korrigiert. Die spezifischen Drehungen wurden in Chloroform gemessen. Die IR-Spektren wurden mit dem Zeiss-Zweistrahl-Spektralphotometer UR 10 in Nujol aufgenommen. Hierzu trocknete man die Substanzen ca. 15 Std. im Vakuumexsikkator über P_2O_5 .

Für die Säulenchromatographie kam Al_2O_3 (Merck), standardisiert nach Brockmann, der Aktiv-Stufe III, zur Anwendung. Die Dünnschichtchromatographie erfolgte an Al_2O_3 (VEB Chemiewerk Greiz-Dörlau), standardisiert nach Brockmann, mit 10% Gipszusatz unter Verwendung von Äther—Methanol 50:2 als Laufmittel. Zur Sichtbarmachung wurde Jodlösung (5 g Jod + 10 g KJ in 100 ml Wasser, 1:50 verdünnt) verwendet.

(22R:25S)-N-Chlor-22,26-imino-5 α -cholestan-3 β -ol (II). (22R:25S)-22,26-Imino-5 α -cholestan-3 β -ol (I; 200 mg) wurde in 25 ml durch Schütteln mit $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser sowie Destillation gereinigtem Methylenchlorid gelöst und bei -5 bis -10° tropfenweise und unter kräftigem Rühren mit 66.5 mg frisch aus Chloroform-Hexan umkristallisiertem N-Chlorsuccinimid in 5 ml Methylenchlorid innerhalb 30 Min. versetzt. Nach weiteren 30 Min. Rühren bei Raumtemp. wurde 3mal mit Wasser ausgeschüttelt und nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Es hinterblieben 216 mg (Ausbeute praktisch quantitativ) weiskristallines, dünn-schichtchromatographisch reines II vom Schmp. ab ca. 185° (unter Zersetzung und teilweiser Sublimation). Im Dünnschichtchromatogramm war kein Ausgangsmaterial vom $R_f = 0.18$ mehr nachweisbar; statt dessen trat ein neuer Fleck der N-Chlor-Verbindung II vom $R_f = 0.85$ auf. Eine aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisierte Probe bildete schöne Blättchen vom Schmp. ab 185° (Zers.) und $[\alpha]_D^{18} + 80.9^\circ$ ($c = 0.479$). Die Verbindung gibt in Essigsäure oder Trifluoressigsäure mit KJ-Lösung sofortige Jodausscheidung.

(22R:25S)-5 α -Solanidan-3 β -ol (Demissidin, III). N-Chlor-Verbindung II (180 mg) wurde bei 0° in 5 ml frisch destillierter Trifluoressigsäure gelöst und im Quarzkolben mit UV-Licht unter Durchleiten von Argon bei einer maximalen Temperatur von 25° bestrahlt (Quecksilberhochdruckbrenner, Leistungsaufnahme 500 Watt, Kolbenabstand 20 cm). Nach jeweils 5 Min. wurde eine Probe von 0.005 ml Reaktionslösung entnommen und mit KJ-Stärke getestet. Nach 30 Min. war kein aktives Chlor mehr nachweisbar. Nach Absaugen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der hinterbliebene braungelbe, ölige Rückstand mit einer Lösung aus 250 mg KOH in 10 ml Methanol versetzt und 1 Std. unter Argon am Rückfluss erhitzt. Einengen i. Vak., Verdünnen mit Wasser und übliche Aufarbeitung lieferte 140 mg Rohprodukt, das in 10 ml Benzol gelöst an 14 g Al_2O_3 chromatographiert wurde (Fraktionen zu 5 ml). Die Fraktionen 1–8 wurden mit Benzol, 9–18 mit Benzol-Äther 9:1, 19–26 mit Benzol-Äther 8:2 und 27–33 mit Äther eluiert.

Die Rückstände der Fraktionen 9–15 lieferten 75 mg kristallines, dünn-schichtchromatographisch einheitliches Material vom $R_f = 0.82$. Nach Umkristallisation aus Methanol-Wasser 60 mg (37% d.Th.) Nadeln vom Schmp. 217 – 219° und $[\alpha]_D^{18} + 26.6^\circ$ ($c = 0.501$), die sich nach Misch-Schmp., IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm mit authent. Demissidin vom Schmp. 217 – 219° und $[\alpha]_D^{18} + 26.8^\circ$ als identisch erwiesen.

Die Fraktionen 16–21 lieferten 10 mg einer öligen Verbindung vom $R_f = 0.50$, die nicht weiter untersucht wurde.

Aus den Fraktion 22–26 ($R_f = 0.18$) konnten nach Kristallisation aus Methanol-Wasser 21 mg Stäbchen vom Schmp. 215 – 219° und $[\alpha]_D^{18} + 23.6^\circ$ ($c = 0.498$) erhalten werden, die sich mit (22R:25S)-22,26-Imino-5 α -cholestan-3 β -ol (I)¹ als identisch erwiesen.

In den Fraktionen 27–33 liessen sich geringe Mengen eines polaren Nebenprodukts vom $R_f = 0.05$ nachweisen.

(22S:25R)-5 α -Solanidan-3 β -ol (VI). In analoger Weise wie für die Darstellung von II beschrieben ist aus (22S:25R)-22,26-Imino-5 α -cholestan-3 β -ol (IV) die entsprechende N-Chlor-Verbindung V zugänglich.¹

Verbindung V (200 mg) vom Schmp. ab ca. 170° (unter Zersetzung und teilweiser Sublimation) und $[\alpha]_D^{18} - 45.6^\circ$ wurde in 5 ml Trifluoressigsäure gelöst und unter den oben angeführten Bedingungen mit UV-Licht bestrahlt. Bereits nach 8 Min. war mit KJ-Stärke kein aktives Chlor mehr nachweisbar. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbliebene braungelbe, ölige Rückstand wurde mit 250 mg KOH in 10 ml Methanol versetzt und 1 Std. unter Argon am Rückfluss erhitzt. Übliche Aufarbeitung lieferte 180 mg eines kristallinen, unscharf ab 120° schmelzenden Produkts, das in 10 ml Benzol gelöst an 15 g Al_2O_3 chromatographiert wurde (Fraktionen zu 5 ml).

Die Fraktionen 1–6 wurden mit Benzol, 7–21 mit Benzol-Äther 9:1 und 22–27 mit Benzol-Äther 8:2 eluiert.

Die Rückstände der Fraktionen 7–10 lieferten 73 mg (40% d. Th.) dünn-schichtchromatographisch einheitliches Öl vom $R_f = 0.80$, das aus Methanol in grossen Blättern vom Schmp. 153–158° und $[\alpha]_D^{18} + 25.2^\circ$ ($c = 0.520$) kristallisierte. Die Substanz erwies sich nach Misch-Schmp., IR-Spektrum und R_f -Wert mit authent., aus (22S:25R)-22,26-Imino-5 α -cholestan-3 β ,16 β -diol (Tetrahydro-solasodin A) gewonnenem (22S:25R)-5 α -Solanidan-3 β -ol¹² vom gleichen Schmp. und $[\alpha]_D^{18} + 25.6^\circ$ als identisch.

Die öligen Rückstände der Fraktionen 11–13 (26 mg) bestanden nach dem Dünnschichtchromatogramm aus (22S:25R)-22,26-Imino-5 α -cholestan-3 β -ol (IV) vom $R_f = 0.39$ und einer weiteren Verbindung vom $R_f = 0.19$. Letztere lag in den folgenden Fraktionen 14–27 in reiner, spontan kristallisierender Form vor: aus Methanol-Wasser 64 mg (32% d. Th.) Nadeln vom Schmp. ab 235° (unter Sublimation und Zersetzung). Eine noch 2mal aus Chloroform-Hexan umkristallisierte Probe schmolz ab 240° unter Sublimation und Zersetzung; $[\alpha]_D^{18} + 27.0^\circ$ ($c = 0.546$). Zur Analyse wurde bei 80° i. Hochvak. über P₂O₅-Paraffin bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. (C₂₇H₄₆ClNO (436.1): Ber. C, 74.36; H, 10.63; Gef. C, 74.10; H, 10.83%).

Herrn Dr. K. Heller, Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm, Jena, danken wir für die Aufnahme der IR-Spektren und Fräulein U. Hof für fleißige präparative 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.