

Brèves communications – Kurze Mitteilungen – Brevi comunicazioni – Brief Reports

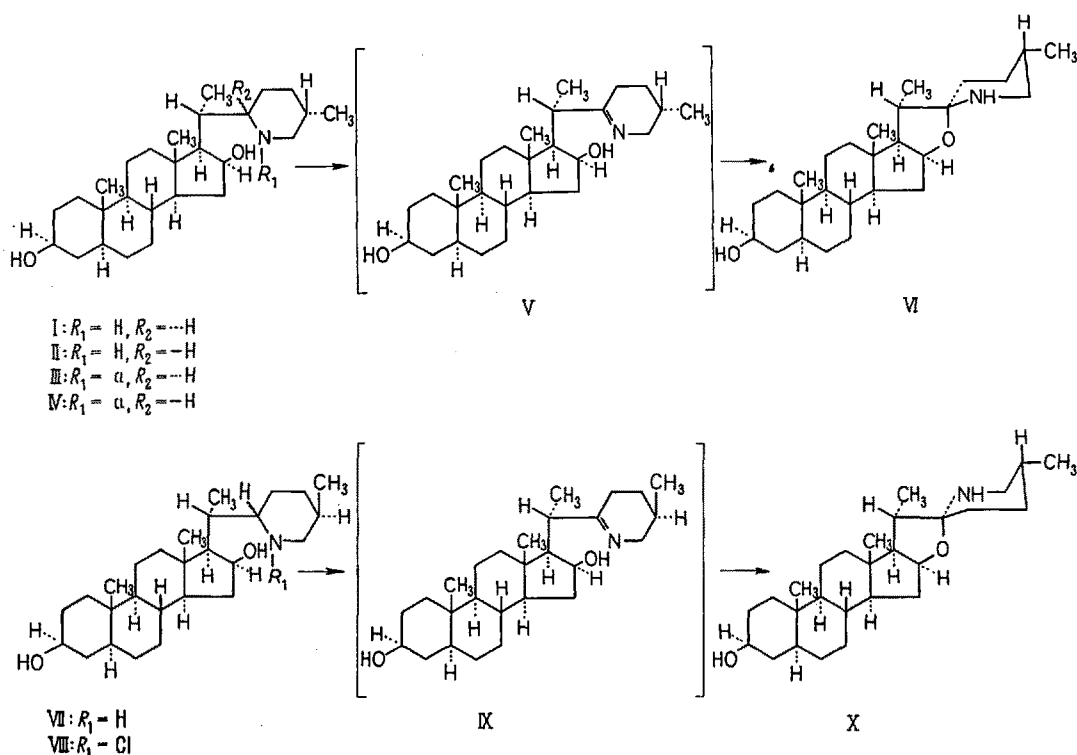
Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Synthese der Spiroaminoketal-Gruppierung von Solanum-Alkaloiden¹

Im Verlauf unserer Arbeiten zur Synthese der Solanum-Alkaloide Tomatidin (5 α , 22 α , 25L-Spirosolan-3 β -ol; VI) und Soladulcidin (5 α , 22 β , 25D-Spirosolan-3 β -ol; X) aus totalsynthetisch bereits zugänglichen Pregnan-Derivaten

N-Chlor-dihydro-soladulcidin (VIII): Nadeln aus Chloroform/Hexan, Smp. ca. 280°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = -50^\circ$; ber. wie für III; gef. 71.53% C, 10.11% H, 7.79% Cl, 3.08% N.

Aus beiden *N*-Chlor-dihydro-tomatidinen III und IV gewinnt man nach Behandlung mit überschüssigem Natrium-methylat/Methanol bei Raumtemperatur in über 90%iger Ausbeute Tomatidin (VI; Smp. und Misch-Smp.



standen wir vor der Aufgabe, von den als Relaissubstanzen verwendeten Ring-E-offenen Dihydro-Verbindungen ausgehend, die Spiroaminoketal-Struktur der genannten sekundären Basen aufzubauen. Dies erreichten wir mit Hilfe der RUSCHIG-Methode² auf folgendem Weg:

Sowohl Dihydro-tomatidin A³ (I; Smp. 193–195°C, $[\alpha]_D^{25} = -13^\circ$ ⁴) und das an C₂₂ isomere Dihydro-tomatidin B³ (II; Smp. 233°C, $[\alpha]_D^{25} = +17^\circ$ in CH₃OH) als auch Dihydro-soladulcidin (Tetrahydro-solasodin⁵; VII; Smp. 297–299°C, $[\alpha]_D^{25} = -3^\circ$ in CHCl₃, +15.3° in CH₃OH) geben nach Umsetzung mit 1 M *N*-Chlor-succinimid in CH₂Cl₂ bei –5 bis –10°C in 90–95%iger Ausbeute die entsprechenden *N*-Chlor-Verbindungen:

N-Chlor-dihydro-tomatidin A (III): Nadeln aus Aceton, Smp. ca. 190°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = -58^\circ$; ber. für C₂₇H₄₆ClNO₂ (452.1) 71.73% C, 10.26% H, 7.84% Cl, 3.10% N; gef. 71.53% C, 10.31% H, 7.73% Cl, 2.94% N.

N-Chlor-dihydro-tomatidin B (IV): Nadeln aus Aceton/Hexan, Smp. ca. 269°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +44^\circ$; ber. wie für III; gef. 71.49% C, 10.26% H, 7.76% Cl, 3.16% N.

¹ Solanum-Alkaloide. XIII. Mitteilung. XII. Mitteilung: K. SCHREIBER und H. RIPPERGER, Exper. 16, 536 (1960).

² H. RUSCHIG, W. FRITSCH, J. SCHMIDT-THOMÉ und W. HAEDER, Chem. Ber. 88, 883 (1955).

³ Y. SATO und H. G. LATHAM, J. Amer. chem. Soc. 78, 3146 (1956).

⁴ Alle Smp. korrigiert; alle Drehwerte in Chloroform, wenn nicht anders angegeben; IR-Spektren in Nujol. Herrn Dr. K. HELLER, Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm, Jena, danken wir für Aufnahme und Diskussion dieser Spektren. Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. A. SCHOELLER, Kronach/Obfr., ausgeführt.

⁵ H. ROCHELMEYER, Arch. Pharm. 277, 329 (1939). – L. H. BRIGGS und T. O'SHEA, J. chem. Soc., Lond. 1952, 1654.

⁶ Vgl. hierzu auch Y. SATO, H. G. LATHAM und E. MOSETTIG, J. org. Chem. 22, 1496 (1957).

⁷ R. KUHN, I. LÖW und H. TRISCHMANN, Angew. Chem. 64, 397 (1952).

⁸ H. SANDER und B. ANGERMANN, Tagungsbericht Nr. 27 der Dtsch. Akad. der Landwirtschaftswiss. Berlin (im Druck).

⁹ R. KUHN und I. LÖW, Chem. Ber. 80, 406 (1947). – K. SCHREIBER, U. HAMMER, E. ITHAL, H. RIPPERGER, W. RUDOLPH und A. WEISENBORN, Tagungsbericht Nr. 27 der Dtsch. Akad. der Landwirtschaftswiss. Berlin (im Druck).

202–205°C, $[\alpha]_D^{25} = +7.6^\circ$). In gleicher Weise entsteht in ähnlicher Ausbeute aus der N-Chlor-Verbindung VIII Soladulcidin (X; Smp. und Misch-Smp. 207–208°C, $[\alpha]_D^{25} = -50^\circ$). Die IR-Spektren der so gewonnenen Spiroaminoketal-Alkaloide sind mit denen von authentischem Tomatidin bzw. Soladulcidin identisch.

Als nicht fassbare Zwischenprodukte dieser Umsetzungen nehmen wir die $\Delta^{22:N}$ -ungesättigten Verbindungen V und IX an, die unter den gegebenen Reaktionsbedingungen sofort stereospezifisch zu den Spiroaminoketalen VI bzw. X cyclisieren⁶.

Aus Dihydro-tomatidin B ist die tertiäre Base Demissidin (5 α -Solanidan-3 β -ol) in einer zellmöglichen Reaktionsfolge bereits synthetisiert worden^{3,7}. Die nunmehr beschriebene stereospezifische Umwandlung der gleichen Verbindung (II) in Tomatidin (VI) stützt die schon von KUHN⁷ und auch SANDER⁸ geäußerte Ansicht, dass diesem Ring-E-offenen sekundären Amin eine Schlüsselstellung bei den biogenetischen Umwandlungen der Solanum-Alkaloide zukommen könnte. In diesem Zusammenhang sei auf das gemeinsame Vorkommen von Demissidin- und Tomatidin-glykosiden in *Solanum demissum* Lindl. hingewiesen⁹.

Summary. The ring-E opened dihydro derivatives of tomatidine and soladulcidine give the corresponding N-chloroamines with N-chlorosuccinimide. Treatment of these compounds with sodium methoxide yields the spiroaminoketal alkaloids, tomatidine and soladulcidine respectively, in high yields, probably via instable C=N-unsaturated intermediates which undergo spontaneous stereospecific cyclisation.

K. SCHREIBER und G. ADAM

Deutsche Akademie der Landwirtschaftswissenschaften zu Berlin, Forschungsstelle für Biologie und Bekämpfung der Nematoden, Mühlhausen/Thüringen (Deutschland), 23. September 1960.

Rauwolfia Alkaloids XXXV. Potent, Fast-Acting Sedatives Derived from Methyl Reserpate

Interest in reserpine (Ia), the primary sedative and hypotensive principle of the Rauwolfia genus, has stimulated efforts in this Laboratory to separate these two types of activity by suitable modification of the structure of the molecule. Isolation of the second type of activity

action¹. This communication describes the preparation of methyl reserpate derivatives possessing pronounced sedative effect of rapid onset, but lacking significant hypotensive properties.

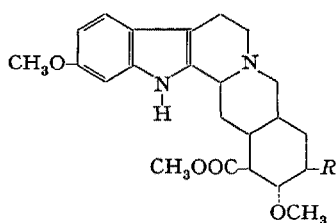
Treatment of methyl reserpate (Ic) in methylene chloride solution with diazomethane and fluoboric acid² results in methylation of the 18-hydroxy group to form methyl reserpate methyl ether (Id), m.p. 236–238° dec., $[\alpha]_D^{25} = -111$ (CHCl₃). Anal., Calculated for C₂₄H₃₂N₂O₅: C, 67.27; H, 7.53; N, 6.54; OCH₃, 28.97. Found: C, 67.19; H, 7.61; N, 6.58; OCH₃, 29.34. The water-soluble hydrochloride salt has m. p. 237–242° dec. Anal., Calculated for C₂₄H₃₂N₂O₅ · HCl · H₂O: C, 59.68; H, 7.30; N, 5.80. Found: C, 60.06; H, 7.30; N, 5.95.

The unusual activity of these derivatives provoked an intensive effort to prepare Id by other methods. In the course of the investigation, an isomeric ether of comparable activity was eventually produced by methanolysis of methyl reserpate 18-*p*-bromobenzenesulfonate (Ie). The latter, m.p. 219–221° dec., was synthesized by reaction of methyl reserpate with *p*-bromobenzenesulfonyl chloride in pyridine. Anal., Calculated for C₂₉H₃₃N₂O₇BrS: C, 54.97; H, 5.25; N, 4.42. Found: C, 54.94; H, 5.54; N, 4.23.

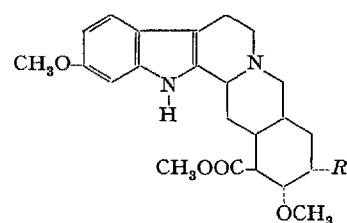
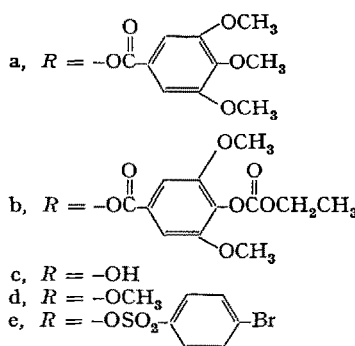
Reaction of the bromobenzenesulfonate with methanol was effected by heating at 100°C in a sealed vessel in the presence of triethylamine. Methanolysis of the ester proceeded in high yield to form methyl 18-epireserpate methyl ether (IIa), m.p. 239–241° dec., $[\alpha]_D^{25} = -37.5$ (CHCl₃). Anal., Calculated for C₂₄H₃₂N₂O₅: C, 67.27; H, 7.53; OCH₃, 28.97. Found: C, 67.28; H, 7.57; OCH₃, 29.55. The water-soluble hydrochloride has m.p. 240–242° dec. Anal., Calculated for C₂₄H₃₂N₂O₅ · HCl · 1/2 H₂O: C, 60.81; H, 7.23; N, 5.91. Found: C, 61.03; H, 7.15; N, 6.10.

Methyl 18-epireserpate ethyl ether (IIb) was prepared by a similar ethanolysis reaction. The product, m.p. 229 to 230° dec., had $[\alpha]_D^{25} = -27$ (CHCl₃). Anal., Calculated for C₂₅H₃₄N₂O₅: C, 67.85; H, 7.75; N, 6.33. Found: C, 67.99; H, 7.82; N, 6.14. The hydrochloride had m.p. 233 to 235° dec. Anal., Calculated for C₂₅H₃₄N₂O₅ · HCl: C, 62.68; H, 7.37; N, 5.85. Found: C, 62.96; H, 7.82; N, 5.42.

By analogous processes displacements of the *p*-bromobenzenesulfonate moiety by other nucleophilic reagents have been carried out. Other substituted benzenesulfonates have also been employed. That the second methyl ether differs from the first only in the stereochemistry at position 18 has been demonstrated by relating the epi compound and methyl reserpate to common transformation products, in which the configurations at other points



I a, b, c, d, e



II a, b
a, R = -OCH₃
b, R = -OC₂H₅

was realized in the preparation of methyl reserpate 18-(3,5-dimethoxy-4-ethoxyformyloxybenzoate) (Ib), a compound which has a hypotensive effect comparable to that of reserpine, but which has a greatly decreased sedative

¹ R. A. LUCAS, M. E. KUEHNE, M. J. CEGLOWSKI, R. L. DZIEMIAN, and H. B. MACPHILLAMY, J. Amer. chem. Soc. 81, 1928 (1959).

² M. NEEMAN, M. C. CASERIO, J. D. ROBERTS, and W. S. JOHNSON, Tetrahedron 6, 36 (1959).