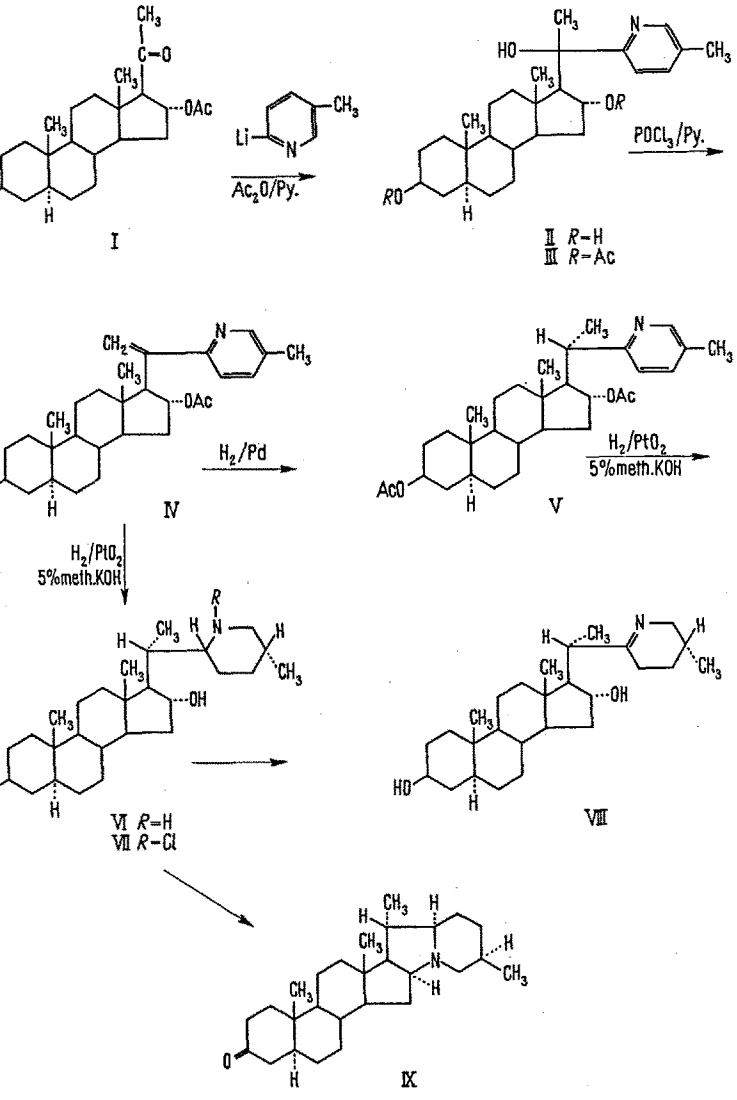
Brèves communications – Kurze Mitteilungen – Brevi comunicazioni – Brief Reports

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 von 22,26-Imino-cholestan-Derivaten[1]

In früheren Mitteilungen[2,3] berichteten wir über die Synthese von Tetrahydro-solasodin[4] aus 3β,16β-Diacetoxy-5α-pregnan-20-on, sowie über die Umwandlung dieses sekundären Amins in das Spiroaminoketal-Alkaloid Soladulcidin[5]. Im folgenden werden analoge, von einem entsprechenden 16α-Acetoxy-pregnan-Derivat ausgehende Umsetzungen beschrieben. Diese Untersuchungen zeigen, dass sekundäre und tertiäre Basen vom Typ der *Solanum*-Alkaloide auch über solche relativ leicht gewinnbare 16α-Hydroxy-Steroide zugänglich sind.

3β,16α-Diacetoxy-5α-pregnan-20-on (I)[6] wurde aus 3β-Acetoxy-16α,17α-oxido-pregn-5-en-20-on[7] durch Reduktion mit Chrom(II)-acetat, Acetylierung und katalytische Hydrierung des entstandenen 3β,16α-Diacetoxy-pregn-5-en-20-on[8] dargestellt. Umsetzung von I mit 2-Lithium-5-methyl-pyridin[2] gab in etwa 75prozentiger Ausbeute



ein einheitliches 20-[5-Methyl-pyridyl-(2)]-5α-pregnan-3β,16α,20-triol (II), Smp. 221–222°C und $[\alpha]_D^{25} - 21{,}6°$[9] (ber. für $C_{27}H_{41}NO_3$ (427,6) 75,83% C, 9,66% H, 3,28% N; gef. 75,35% C, 9,30% H, 3,39% N), dem wahrscheinlich (20R)-Konfiguration zukommt. Acetylierung von II unter üblichen Bedingungen lieferte in 88prozentiger Ausbeute das 3,16-Diacetat III, Smp. 233–235°C und $[\alpha]_D^{25} - 80{,}6°$ (ber. für $C_{31}H_{45}NO_5$ (511,7) 72,76% C, 8,86% H, 2,74% N; gef. 73,06% C, 8,67% H, 2,80% N). Bei der Wasserabspaltung mit Phosphoroxychlorid/Pyridin erhielten wir in 70prozentiger Ausbeute ein im Dünnschicht-Chromatogramm einheitliches Dehydratisierungsprodukt, Smp. 124–127°C und $[\alpha]_D^{26} + 34{,}4°$ (ber. für $C_{31}H_{43}NO_4$ (493,7) 75,42% C, 8,78% H, 2,84% N; gef. 75,65% C, 8,64% H, 2,98% N), dem wir die Konstitution des 3β,16α-Diacetoxy-20-[5-methyl-pyridyl-(2)]-5α-pregn-20-ens (IV) zuschreiben. Durch partielle Hydrierung von IV mit 10prozentiger Pd/Kohle in Äthanol gewann man in 76prozentiger Ausbeute (20S)-3β,16α-Diacetoxy-20-[5-methyl-pyridyl-(2)]-5α-pregnan (V), Smp. 230–232°C und $[\alpha]_D^{24} - 111{,}5°$ (ber. für $C_{31}H_{45}NO_4$ (495,7) 75,11% C, 9,15% H, 2,83% N; gef. 75,00% C, 8,89% H, 2,94% N). Sowohl bei der weiteren Hydrierung von V als auch bei der Totalhydrierung von IV mit PtO_2/Eisessig und anschliessender Verseifung (5prozentige methanolische KOH) entstand als Hauptprodukt das 22,26-Imino-5α-cholestan-3β,16α-diol VI, Smp. 285–287°C und $[\alpha]_D^{20} + 23{,}0°$ (ber. für $C_{27}H_{47}NO_2$ (417,7) 77,64% C, 11,34% H, 3,35% N; gef. 77,54% C, 11,04% H, 3,32% N); Triacetat: Smp. 173–176°C und $[\alpha]_D^{24} - 32{,}6°$ (ber. für $C_{33}H_{53}NO_5$ (543,8) 72,89% C, 9,82% H, 2,58% N; gef. 73,06% C, 9,58% H, 2,60% N).

Dieselbe Verbindung VI erhielten wir bei der katalytischen Hydrierung (PtO_2/Eisessig) von 3β,16α-Diacetoxy-20-[5-methyl-pyridyl-(2)]-pregna-5,20-dien, Smp. 152 bis 154°C und $[\alpha]_D^{22} - 28{,}4°$ (ber. für $C_{31}H_{41}NO_4$ (491,7) 75,73% C, 8,41% H, 2,85% N; gef. 75,71% C, 8,26% H, 2,89% N), welches auf ähnliche Weise wie IV aus 3β,16α-Diacetoxy-pregn-5-en-20-on synthetisiert wurde.

Zur Bestimmung der Konfiguration an C-22 und C-25 wurde VI über das spontan zum Carbinolamin cyclisierende

[1] *Solanum*-Alkaloide. XVI. Mitteilung. – XV. Mitteilung: K. SCHREIBER und H. RIPPERGER, Tetrahedron Letters Nr. *27*, 9 (1960).

[2] K. SCHREIBER und G. ADAM, Tetrahedron Letters Nr. *27*, 5 (1960).

[3] K. SCHREIBER und G. ADAM, Exper. *17*, 13 (1961).

[4] (22R,25R)-22,26-Imino-5α-cholestan-3β,16β-diol.

[5] 5α-Solasodan-3β-ol,(22R,25R)-22,26-Imino-16β,22-oxido-5α-cholestan-3β-ol.

[6] H. HIRSCHMANN, F. B. HIRSCHMANN und J. W. CORCORAN, J. org. Chem. *20*, 572 (1955). – V. SCHWARZ, V. ČERNÝ und F. ŠORM, Coll. czech. chem. Commun. *23*, 940 (1958). – R. NEHER, P. DESAULLES, E. VISCHER, P. WIELAND und A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta *41*, 1667 (1958).

[7] P. L. JULIAN, E. W. MEYER und I. R. RYDEN, J. Amer. chem. Soc. *72*, 367 (1950). – P. L. JULIAN, E. W. MEYER, W. J. KARPEL und I. R. WALLER, J. Amer. chem. Soc. *72*, 5145 (1950).

[8] S. BERNSTEIN, M. HELLER und S. M. STOLAR, J. Amer. chem. Soc. *76*, 5674 (1954).

[9] Alle Smp. korrigiert; alle Drehwerte in Chloroform; 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.

3,16-Diketon in ein 5α-Solanidan-3-on vom Smp. 146–149°C und $[\alpha]_D^{23}$ + 40,1 übergeführt[10], welches mit dem bekannten, aus Tetrahydro-solasodin erhaltenen (22R,25R)-5α-Solanidan-3-on (IX)[11] identisch war. Folglich entstehen bei der Hydrierung sowohl der 16α- als auch der 16β-Acetoxy-20-pyridyl-pregnan-Derivate[2] als Hauptprodukte 22,26-Imino-cholestane mit gleicher sterischer Anordnung an den Asymmetriezentren C-22 und C-25. Die Konfiguration an C-16 ist also ohne Einfluss auf den sterischen Verlauf dieser katalytischen Hydrierungen. Dagegen scheint die Anwesenheit einer Acetoxy-Gruppe (oder Hydroxy-Gruppe) an diesem C-Atom für die Stereospezifität dieser Reaktion erforderlich zu sein; denn die Hydrierung des 16-unsubstituierten 3β-Acetoxy-20-[5-methyl-pyridyl-(2)]-pregna-5,20-diens[12], Smp. 167–168°C und $[\alpha]_D^{20}$ + 4,6° (ber. für $C_{29}H_{39}NO_2$ (433,6) 80,32% C, 9,07% H, 3,23% N; gef. 80,28% C, 9,08% H, 3,27% N) verlief bezüglich C-22 und C-25 nicht stereospezifisch, vielmehr resultierte nach unseren papierchromatographischen Befunden ein Diastereomerengemisch verschiedener 22,26-Imino-5α-cholestan-3β-ole.

Umsetzung von VI mit N-Chlor-succinimid[13] führte in 90prozentiger Ausbeute zum N-Chlor-Derivat VII, Smp. ca. 280°C (Zers.) und $[\alpha]_D^{24}$ – 49,9° (ber. für $C_{27}H_{46}ClNO_2$ (452,1) 71,73% C, 10,26% H, 7,84% Cl, 3,10% N; gef. 72,16% C, 10,41% H, 8,29% Cl, 3,21% N). Beim einstündigen Erhitzen von VII mit überschüssigem Natriummethylat/Methanol trat HCl-Abspaltung ein. Chromatographie an Al_2O_3 lieferte in 44prozentiger Ausbeute eine Verbindung vom Smp. 168–170°C und $[\alpha]_D^{26}$ + 114,8°, die im IR-Spektrum eine starke Bande bei 1648 cm^{-1} (>C=N–) aufweist und der die Konstitution des (25R)-22,26-Imino-5α-cholest-22(N)-en-3β,16α-diols (VIII) zukommt (ber. für $C_{27}H_{45}NO_2$ (415,7) 78,02% C, 10,91% H, 3,37% N; gef. 78,05% C, 10,98% H, 3,35% N).

Somit findet bei VIII – offenbar aus sterischen Gründen – kein Ringschluss zum Spiroaminoketal statt[13]. Dies steht im Gegensatz zum Verhalten der epimeren CN-ungesättigten 16β-Hydroxy-Verbindung[3], die als solche nicht fassbar ist, sondern nur in der tautomeren, Ring-E-geschlossenen Form, das heisst als Spiroaminoketal-Alkaloid Soladulcidin[5], auftritt. Auch unter energischeren Reaktionsbedingungen (20 h Erhitzen mit 10prozentiger methanolischer KOH) erfolgte bei VIII keine Inversion an C-16[14] und dementsprechend keine Cyclisierung. Unsere Untersuchungen zeigen jedoch, dass für die Synthese tertiärer Basen mit Solanidan-Gerüst (vgl. IX) auch die relativ leicht zugänglichen 16α-Acetoxy-pregnan-Derivate geeignete Ausgangsverbindungen sind. Darüber hinaus besitzen die synthetisierten Pyridyl- und Piperidyl-Steroide pharmakologisches Interesse[15].

Summary. 3β,16α-diacetoxy-5α-pregnane-20-one and the analogue pregn-5-ene derivative have been converted into (22R,25R)-22,26-imino-5α-cholestane-3β,16α-diol. The configuration at C-22 and C-25 was determined by transformation into the known (22R,25R)-5α-solanidane-3-one. Application of the Ruschig method led to (25R)-22,26-imino-5α-cholest-22(N)-ene-3β,16α-diol.

K. SCHREIBER und G. ADAM

Deutsche Akademie der Landwirtschaftswissenschaften zu Berlin, Forschungsstelle Mühlhausen/Thüringen (Deutschland), 1. Juni 1961.

[10] Zur Methodik vgl. Y. SATO und H. G. LATHAM, J. Amer. chem. Soc. *78*, 3146 (1956). – R. KUHN, I. Löw und H. TRISCHMANN, Angew. Chem. *64*, 397 (1952).

[11] Y. SATO, H. G. LATHAM und E. MOSETTIG, J. org. Chem. *22*, 1496 (1957). Diese Autoren geben für Verbindung VIII Smp. 146–147°C und $[\alpha]_D^{20}$ + 49° (Chlf.) an. Die von Y. SATO und N. IKEKAWA (J. org. Chem. *26*, 1945 (1961)) wahrscheinlich gemachte (22R)-Konfiguration wird durch die von uns ermittelten Werte der molaren Rotationsdifferenzen bei der N-Acetylierung, N-Nitrosierung und N-Chlorierung[3] von Tetrahydro-solasodin einerseits sowie den beiden an C-22 isomeren Dihydro-tomatidinen andererseits bestätigt (K. SCHREIBER und G. ADAM, unveröffentlicht). Alle diese Konfigurationsordnungen für C-22 sind von der für Solanidin aufgrund stereochemischer Betrachtungen postulierten Raumstruktur abgeleitet (W. E. ROSEN und D. B. ROSEN, Chem. and Ind. *1954*, 1581). Ihre endgültige Bestätigung steht noch aus.

[12] Dargestellt aus 3β-Acetoxy-20-[5-methyl-pyridyl-(2)]-pregn-5-en-20-ol, das bereits von F. C. UHLE (J. Amer. chem. Soc. *73*, 883 (1951); *83*, 1460 (1961)) synthetisiert wurde.

[13] Eine ähnliche, gleichfalls nicht cyclisierende Verbindung, (25R)-16β,22-Imino-cholesta-5,22(N)-dien-3β,26-diol, ist von F. C. UHLE und F. SALLMANN (J. Amer. chem. Soc. *82*, 1190 (1960)) erhalten worden.

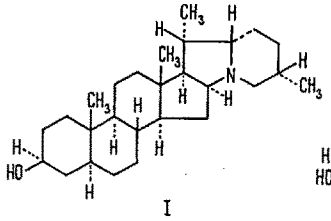
[14] Mit Ringschluss (Lactonisierung) verbundene Epimerisierungen an C-16 sind verschiedentlich beschrieben worden (vgl. A. BOWERS, T. G. HALSALL und G. C. SAYER, J. chem. Soc. (London) *1954*, 3070. – N. DANIELI, Y. MAZUR und F. SONDHEIMER, Chem. and Ind. *1958*, 1724). – Y. MAZUR, N. DANIELI und F. SONDHEIMER, J. Amer. chem. Soc. *82*, 5889 (1960)).

[15] Dem VEB Jenapharm, Jena, insbesondere dem Leiter der dortigen Wissenschaftlichen Laboratorien, Herrn Prof. Dr. A. SCHUBERT, sind wir für die Unterstützung dieser Arbeiten sehr zu Dank verpflichtet.

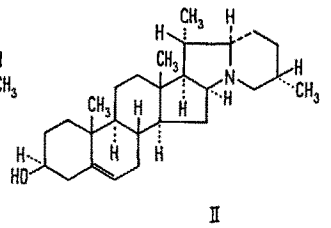
Synthese von Solanidin aus Demissidin[1]

Solanidin[2] (II) wurde auf folgendem Weg aus Demissidin (I), einem Alkaloid aus der mexikanischen Wildkartoffel *Solanum demissum* Lindl.[3], synthetisiert:

Demissidin (5α-Solanidan-3β-ol, I)[3,4] wurde durch Dehydrierung mit CrO_3/H_2SO_4/Dioxan in das bekannte 5α-Solanidan-3-on[4,5] überführt. Dieses lieferte bei der Bromierung in Eisessig in Gegenwart von etwa 2 Mol HBr ein 2,4-Dibrom-5α-solanidan-3-on, Smp. 221–224°C und $[\alpha]_D^{22}$ + 5,2° (ber. für $C_{27}H_{41}Br_2NO$ (555,4) 58,38% C, 7,44% H, 28,78% Br, 2,52% N; gef. 58,14% C, 7,46% H, 28,30% Br, 2,67% N; IR-Spektrum: Keto-Bande bei



I



II

[1] *Solanum*-Alkaloide. XVII. Mitteilung. – XVI. Mitteilung: K. SCHREIBER und G. ADAM, Exper. *17*, 490 (1961).

[2] Zum Vorkommen von Solanidin vgl. K. SCHREIBER, Chem. Techn. *6*, 648 (1954). – K. SCHREIBER, U. HAMMER, E. ITHAL, H. RIPPERGER, W. RUDOLPH und A. WEISSENBORN, Tagungsbericht Nr. *27* der Dtsch. Akad. der Landwirtschaftswiss. Berlin (im Druck).

[3] R. KUHN und I. Löw, Chem. Ber. *80*, 406 (1947).

[4] Vgl. V. PRELOG und O. JEGER, in R. H. F. MANSKE und H. L. HOLMES, *The Alkaloids, Chemistry and Physiology* (New York 1953 und 1960), vol. III, p. 247; vol. VII, p. 343.

[5] Y. SATO und H. G. LATHAM, Chem. and Ind. *1955*, 444; J. Amer. chem. Soc. *78*, 3146 (1956).