

## 71. Richard Kuhn und Irmentraut Löw: Abbau von Tomatidin zum Tigogeninlacton

(Mitbearbeitet von Heinrich Trischmann)

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung Heidelberg, Institut für Chemie]

(Eingegangen am 19. Januar 1952)

Das *O,N*-Diacetyl-tomatidin vom Schmp. 194<sup>0</sup> gibt beim Abbau mit Chromsäure 3-Acetyl-tigogeninlacton. *O,N*-Diacetyl-tomatidin vom Schmp. etwa 92<sup>0</sup>, das aus der hochschmelzenden Verbindung in Eisessig durch Umlagerung erhalten wird, liefert 3-Acetyl- $\Delta^{10}$ -allo-pregnen-ol-(3 $\beta$ )-on-(20).

Tomatidin, das Aglykon des Alkaloid-glykosids Tomatin<sup>1</sup>), reagiert mit Eisessig unter Bildung einer Monoacetylverbindung (Schmp. 175<sup>0</sup>), in der die 3ständige OH-Gruppe acetyliert ist. Mit Essigsäureanhydrid und Pyridin bei etwa 20<sup>0</sup> erhält man das bereits beschriebene Diacetyl-tomatidin vom Schmp. 194<sup>0</sup> in glatter Reaktion<sup>2,3</sup>). Aus dem Ultrarot-Spektrum<sup>4</sup>) ergibt sich, daß eine *O*-Acetylgruppe ( $O \cdot CO \cdot CH_3$ ) und eine *N*-Acetylgruppe<sup>3</sup>) ( $N \cdot CO \cdot CH_3$ , nicht  $NH \cdot CO \cdot CH_3$ ) vorliegt. Dies steht in guter Übereinstimmung mit den Befunden am Tomatidin<sup>3,4</sup>), das im Ultrarot die Frequenzen einer OH-Gruppe und einer sekundären Aminogruppe, NH, zeigt. Die 2 von uns nachgewiesenen aktiven H-Atome<sup>2</sup>) haben damit ihre Zuordnung gefunden. Eine Äthylenbindung ist im Tomatidin nicht zu erkennen. Unser Befund, daß Tomatidin bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig leicht 0.98 Moll. Wasserstoff aufnimmt<sup>2</sup>), ist nicht für eine Doppelbindung beweisend; er ist durch Ringöffnung im Sinne von Th. D. Fontaine, J. S. Ard und R. M. Ma<sup>3</sup>) zu erklären. Das hexacyclische Tomatidin geht in eine pentacyclische Dihydro-Verbindung über. Damit fällt auch die Entscheidung über die Bruttoformel des Tomatidins — eine solche war zwischen  $C_{27}H_{43}O_2N$  und  $C_{27}H_{45}O_2N$  durch Elementaranalysen kaum zu erbringen und wir schrieben „vermutlich  $C_{27}H_{43}O_2N$ “ — zugunsten der um 2 H-Atome reicheren Formel<sup>3,5</sup>)  $C_{27}H_{45}O_2N$  aus. Mit dieser stimmen unsere CH-Werte für Tomatidin, wenn dieses durch Sublimation i. Hochvak. oder durch Kristallisation aus Methanol (ohne Zusatz von Wasser) gereinigt ist, gut überein.

Für das Diacetyl-tomatidin vom Schmp. 194<sup>0</sup>, das Ausgangsmaterial für die folgenden Umwandlungen, folgt die Formel  $C_{31}H_{49}O_4N$ . Es nimmt wie Tomatidin bei katalytischer Hydrierung mit Platin in Eisessig oder Alkohol genau 1 Mol. Wasserstoff auf und enthält kein aktives H-Atom. Dieselbe schön kristallisierende *O,N*-Diacetyl-Verbindung ist in nahezu quantitativer

<sup>1</sup>) Erhalten aus den Blättern von Wildtomaten: *Lycopersicum pimpinellifolium*, *Lycopersicum esculentum* var. *pruniforme* (bis zu 5% vom Trockengewicht), *L. (Solanum) peruvianum* X, *L. peruvianum chutatum*, *L. peruvianum putatum*, *L. hirsutum*.

<sup>2</sup>) R. Kuhn, I. Löw u. A. Gauhe, B. 83, 448 [1950]; Schmp. 192–194<sup>0</sup> (unkorr.).

<sup>3</sup>) Th. D. Fontaine, J. S. Ard u. R. M. Ma, Journ. Amer. chem. Soc. 73, 878 [1951]; Schmp. 193–194<sup>0</sup>.

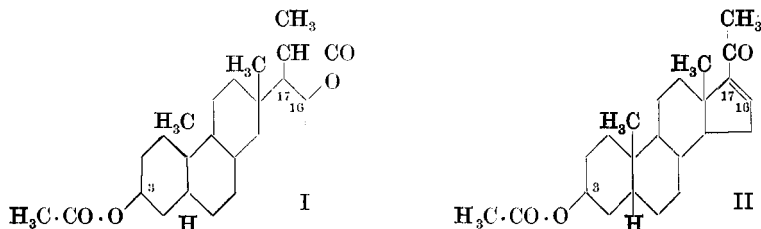
<sup>4</sup>) Alle in dieser Abhandlung angeführten Ultrarot-Spektren verdanken wir Hrn. Prof. Dr. A. Butenandt u. Hrn. Dr. U. Schiedt in Tübingen, denen wir für ihr großes Entgegenkommen herzlich zu danken haben.

<sup>5</sup>) Y. Sato, A. Katz u. E. Mosettig, Journ. Amer. chem. Soc. 73, 880 [1951].

Ausbeute durch Einwirkung von Keten auf Tomatidin in Benzol erhältlich. Man kann sie auch durch Kochen mit Pyridin-Essigsäureanhydrid aus Tomatidin gewinnen, doch beträgt die Ausbeute nach 5stdg. Erhitzen unter Rückfluß nur etwa die Hälfte der Theorie. Die andere Hälfte geht in eine sehr viel niedriger schmelzende Verbindung über, die unter 0.001 Torr bei etwa 260° Badtemperatur destilliert und nach dem Erstarren bei etwa 96° schmilzt. Sie enthält  $O \cdot CO \cdot CH_3$  und  $N \cdot CO \cdot CH_3$ , aber kein  $NH \cdot CO \cdot CH_3$ .

Ein davon verschiedenes Diacetyl-tomatidin vom Schmp. 92° ist aus der hochschmelzenden Verbindung durch Einwirkung von Licht auf die Lösung in Eisessig (nicht in Benzol) erhältlich, z.B. durch 6stdg. Bestrahlung mit direktem Sonnenlicht oder durch Belichten mit einer Analysenquarzlampe im Quarzkolben. Bei mehrstündigem Kochen der Eisessiglösung erfolgt die Umlagerung auch unter Ausschluß von Licht. Das Diacetyl-tomatidin vom Schmp. 92° zeigt im Ultrarot Absorptionsbanden, die einer  $O \cdot CO \cdot CH_3$ -Gruppe und einer  $-NH \cdot CO \cdot CH_3$ -Gruppe (nicht  $N \cdot CO \cdot CH_3$ ) entsprechen. Es enthält im Gegensatz zur Diacetyl-Verbindung vom Schmp. 194° 1 aktives H-Atom. Man erkennt, daß die Umlagerung mit einer Öffnung des N-haltigen Ringes verknüpft ist.

Beim oxydativen Abbau mit Chromsäure in Eisessig bei etwa 20° verhalten sich die beschriebenen Diacetyl-tomatidine verschieden. Die hexacyclische Verbindung (Schmp. 194°) lieferte in Ausbeuten bis zu 64% d.Th. 3-Acetyl-tigogeninlacton<sup>6)</sup> (I) vom Schmp. 221° (k.Th.). Aus der Diacetyl-Verbindung vom Schmp. 92° wurde unter denselben Bedingungen ein annähernd hälftiges Gemisch von 3-Acetyl-tigogeninlacton und von 3-Acetyl-pregnenolon<sup>7)</sup> (II) vom Schmp. 165°, erhalten<sup>8)</sup>.



Die Identifizierung von I stützt sich auf folgenden Vergleich der Literaturangaben (Lit.) mit den von uns für das Abbauprodukt des Tomatidins festgestellten Werten:

| Substanz                       | Formel            | Schmp.   | in Chloroform              |
|--------------------------------|-------------------|----------|----------------------------|
| Tigogeninlacton (Lit.)         | $C_{25}H_{34}O_3$ | 234–235° | $[\alpha]_D^{20}$ : -41.2° |
| „ aus Tomatidin:               | $C_{25}H_{34}O_3$ | 235–236° | „ -41.6°                   |
| Acetyl-tigogenin-lacton (Lit.) | $C_{26}H_{36}O_4$ | 219°     | „ -49.5°                   |
| „ aus Tomatidin:               | $C_{26}H_{36}O_4$ | 220–221° | „ -50.3°                   |

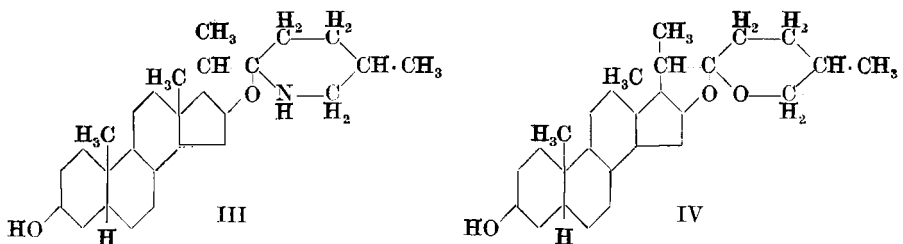
<sup>6)</sup> R. Tschesche u. A. Hagedorn, B. 68, 1412 [1935]. Tigogenin wurde erstmals von A. Windaus, Ztschr. physiol. Chem. 150, 205 [1925], aus dem Tigonin von *Digitalis purpurea* gewonnen.

<sup>7)</sup> 3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^{16}$ -allopregnenon-(20).

<sup>8)</sup> Hrn. Prof. Dr. T. Reichstein, Basel, sind wir für die Überlassung einer Probe von 3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^{16}$ -allopregnenon-(20) sehr zu Dank verpflichtet.

Von den 6 Ringen des Tomatidins sind im Tigogeninlacton 5 erhalten geblieben. An das Cyclopentano-perhydrophenanthren-Gerüst ist über die C-Atome 16, 17 und 20 ein sauerstoffhaltiger Fünfring angegliedert. Die Oxydation von 3-Acetyl-tigogenin durch Chromsäure in Eisessig entspricht derjenigen des Diacetyl-tomatidins vom Schmp. 194° (Bildung von 3-Acetyl-tigogeninlacton), diejenige des Diacetyl-pseudotigogenins derjenigen des Diacetyl-tomatidins vom Schmp. 92° (Bildung von 3-Acetoxy- $\Delta^{16}$ -allopregnenon-(20)). In bezug auf die sterischen Verhältnisse an den C-Atomen 3 (OH-Gruppe in  $\beta$ -Stellung) und 5 (*allo*-Reihe) stimmen die Aussagen, zu denen die Bildung von Tigogeninlacton und *allo*-3( $\beta$ )-Oxy- $\Delta^{16}$ -pregnenon-(20) führt, überein. Während aber im  $\Delta^{16}$ -Pregnenolon die Asymmetrie des Tomatidins an den C-Atomen 16, 17 und 20 verlorengegangen ist, enthält das Tigogeninlacton diese 3 Asymmetriezentren noch unversehrt.

Nimmt man an, daß die noch nicht erfaßten C-Atome 23 bis 27 die von Marker<sup>9)</sup> für Sapogeninge der C<sub>27</sub>-Reihe vorgeschlagene Anordnung besitzen, dann erscheint uns für das Tomatidin die Formel III sehr wahrscheinlich, die sich von derjenigen des Tigogenins<sup>10)</sup> (IV) durch Austausch eines O-Atoms gegen eine NH-Gruppe ableitet.



Über die sterischen Verhältnisse an den C-Atomen 22 und 25 ist noch keine Aussage möglich. Es fällt auf, daß Tigogenin und Tomatidin, obwohl sie dasselbe Lacton (I) liefern, im Drehungsvermögen recht verschieden sind, Tomatidin  $[\alpha]_D^{20}$ : +5.0° (Methanol), Tigogenin  $[\alpha]_D^{20}$ : -67.2° (Chloroform).

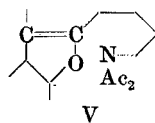
Oxydiert man mit Chromsäure in Eisessig bei erhöhter Temperatur (60 bis 70°), so erhält man aus Diacetyl-tomatidin vom Schmp. 92° eine Ausbeute von 83% d. Th. an Acetyl-pregnenolon (II) ohne Bildung von Acetyl-tigogeninlacton. Dieselbe Ausbeute (83% d. Th.) ergab sich, wenn Diacetyl-tomatidin vom Schmp. 194° zunächst 3 Stdn. am Licht in Eisessig gekocht (Umlagerung in die niedriger schmelzende Form) und anschließend mit Chromtrioxyd bei 60–70° oxydiert wurde.

Ein Versuch, Diacetyl-tomatidin vom Schmp. 92° mit Wasserstoffperoxyd und etwas Divanadinpentoxyd abzubauen, lieferte in Eisessig 15% d. Th., ein solcher in *tert.* Butanol 54% d. Th. an 3-Acetyl-pregnenolon (II). Die chromatographische Trennung der isomeren Diacetyl-tomatidine und der daraus gewonnenen Oxydationsprodukte ist den Angaben des Versuchsteils zu entnehmen.

<sup>9)</sup> R. E. Marker u. E. Rohrmann, Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 846 [1939].

<sup>10)</sup> R. E. Marker u. E. Rohrmann, Journ. Amer. chem. Soc. **62**, 898 [1940].

Ein Triacetyl-Derivat des Tomatidins vom Schmp. 101–102° ist erstmals von Y. Sato, A. Katz und E. Mosettig<sup>5)</sup> erhalten und durch Chromtrioxyd zum Pregnenolon abgebaut worden. Dieses kristallisierte Triacetyl-tomatidin erhält man beim Kochen von Tomatidin mit Essigsäureanhydrid ohne Pyridinzusatz unter Rückfluß in einer Ausbeute von etwa 50 % d. Theorie. Beim Chromatographieren der Benzol-Lösung an Aluminiumoxyd geht bereits 1 Acetylgruppe verloren unter Bildung von 2 niedrighschmelzenden Diacetyl-tomatidinen (Schmp. 125° und etwa 90°). Beide enthalten eine *O*-Acetyl- und eine *-NH*-Acetyl-Gruppe (Ultrarot), woraus hervorgeht, daß sie sich durch Öffnung des N-Ringes vom Tomatidin ableiten. Dasselbe trifft auch für das ungesättigte<sup>5)</sup> Triacetyl-tomatidin vom Schmp. 102° zu, das als *O,N,N*-Triacetyl-Derivat aufzufassen ist und für das die Teilformel V in Frage kommt. Diese würde es verständlich machen, daß beim Abbau mit Chromtrioxyd nur Acetyl-pregnenolon (II), aber nicht Acetyl-tigogeninlacton (I) erhalten wird. Ein aktives H-Atom besitzt die Substanz nicht.



Neben dem kristallisierten Triacetyl-tomatidin erhält man beim Kochen von Tomatidin mit Essigsäureanhydrid eine amorphe Triacetyl-Verbindung.

Krist. Triacetyl-tomatidin: Schmp. 102°,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-6.9^\circ$  (Methanol),  
amorphes „ Schmp. 93–95°,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+74.5^\circ$  (Methanol).

Diese läßt sich im Gegensatz zur krist. Verbindung durch alkal. Verseifung in Tomatidin zurückverwandeln. Sie enthält keinen aktiven Wasserstoff und verliert bei der Chromatographie an Aluminiumoxyd kein Acetyl. Bei Abbauversuchen mit Chromtrioxyd bei etwa 20° und 60–70° wurde weder I noch II erhalten und unveränderte Substanz zurückgewonnen.

Beim Tomatidin verläuft die acetylierende Ringöffnung erheblich leichter als bei den Sapogeninen. Um in guter Ausbeute zum Acetyl-pregnenolon (II) abbauen zu können, ist die niedrig schmelzende Diacetyl-Verbindung, die sich aus Tomatidin durch gelinde Acetylierung und Umlagerung der hochschmelzenden Diacetyl-Verbindung mit Eisessig in nahezu quantitativer Ausbeute gewinnen läßt, besonders geeignet.

Hrn. Prof. Dr. W. Fuchs von der Zweigstelle Rosenhof des Max-Planck-Instituts für Züchtungsforschung (Direktor Prof. Dr. W. Rudolf) haben wir für den Anbau der Tomatenpflanzen zu danken. Frln. D. Tschampel danken wir für eifrige Unterstützung bei der Ausführung der Versuche.

### Beschreibung der Versuche

Methodisches: Die Adsorptionen wurden an Säulen (16×1.8 cm) von  $Al_2O_3$ , standardisiert nach Brockmann, vorgenommen. Das  $Al_2O_3$  war vorher durch mehrstdg. Stehenlassen mit der gleichen Gewichtsmenge Methanol und 12–14stdg. Trocknen bei 110° im Trockenschrank inaktiviert worden. Die Substanzen wurden in 20–30 cem Benzol oder Benzol-Petroläther (1 : 1 Vol.) gelöst, auf die Säulen gegeben und die Säulen nacheinander mit je 200 cem Benzol, Benzol-Äther (3 : 1 Voll.), Benzol-Methanol (9 : 1 Voll.), u. U. noch mit Methanol gewaschen. Benzol, Petroläther und Äther waren sorgfältig gereinigt und über Natriumdraht getrocknet. War die Substanz in Benzol-Petroläther gelöst worden, so wurde zunächst mit diesem Lösungsmittelgemisch gewaschen. Nach dem

Abdampfen der Filtrate i. Vak. wurde der Rückstand entweder aus Methanol umkristallisiert oder i. Hochvak. (Kugelrohr, Luftbad) destilliert oder sublimiert. Die NH- bzw. OH-haltigen Verbindungen waren gewöhnlich erst durch Destillieren oder Sublimieren i. Hochvak. lösungsmittelfrei zu erhalten.

Bei den Oxydationen mit Chromsäure ließ man gleichzeitig eine Lösung der Substanz in 96-proz. Eisessig mit einer Lösung von Chromtrioxyd in 96-proz. Eisessig unter Rühren innerhalb von 10–15 Min. in Eisessig einfließen. Nach weiterem 1stdg. Rühren wurde in Wasser gegossen, mit Äther ausgeschüttelt, der Ätherextrakt mit verd. Natronlauge und Wasser gut gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abgedampft und der Rückstand chromatographiert.

Für die Acetylbestimmungen wurden etwa 10–15 mg Substanz mit Natriumhydroxyd in Methanol-Wasser-Pyridin 3 Stdn. bei Siedetemperatur verseift<sup>11)</sup>. Beim Abdestillieren der Essigsäure aus schwefelsäuresaurer Lösung wurde darauf geachtet, daß das Flüssigkeitsvolumen im Destillierkolben nicht kleiner als 8 ccm wurde, andernfalls entstanden saure, wasserdampfflüchtige Spaltstücke. Das in acetylierten Tomatidinen enthaltene N-Acetyl konnte weder durch 6stdg. Kochen mit methanol. Natronlauge oder mit äthanol. Salzsäure noch durch 24stdg. Einwirkung von konz. Schwefelsäure bei Zimmertemperatur abgespalten werden. Eine Ausnahme bildet das amorphe Triacetyl-tomatidin, das sich durch methanol. Natronlauge zu Tomatidin verseifen ließ. Eine vollständige Entacetylierung gelang in anderen Fällen nur mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>12)</sup>. Die Acetylierung mit Chromtrioxyd-Schwefelsäure-Gemisch führte nicht zu brauchbaren Ergebnissen, da die im Tomatidin enthaltenen C·CH<sub>3</sub>-Gruppen nicht quantitativ erfaßt wurden und der „C·CH<sub>3</sub>-Leerwert“ für Tomatidin nicht auf die Acetyl-tomatidine übertragbar war.

Tomatidin: Aus den Blättern verschiedener Wildtomaten, die im Jahre 1951 auf dem Rosenhof bei Ladenburg (Zweigstelle des Max-Planck-Instituts für Züchtungsforschung) angebaut wurden, sind nach dem angegebenen Verfahren<sup>13)</sup> die nachstehenden Ausbeuten an Tomatin (g/kg frische Blätter) erhalten worden:

|   |      |
|---|------|
| <i>Lycopersicum esculentum</i> var. <i>pruniforme</i> ..... | 3.0  |
| <i>L. peruvianum</i> .....                                  | 1.0  |
| <i>L. hirsutum</i> .....                                    | 2.2  |
| <i>L. baccisluteum</i> .....                                | 0.75 |
| <i>L. mexicanum</i> .....                                   | 1.1  |

Das durch Hydrolyse des Alkaloidglykosids gewonnene Tomatidin wurde aus Methanol (ohne Zusatz von Wasser) umkristallisiert und bei 110°/5 Torr getrocknet; Schmp. 202–203°.

C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>O<sub>2</sub>N (415.4) Ber. C 78.02 H 10.91 N 3.39 Gef. C 78.16 H 10.78 N 3.47

Die Substanz geht unter 0.001 Torr bei 160–180° unzersetzt über; der Schmp. ändert sich dabei nicht. Das Ultrarot-Spektrum stimmt im untersuchten Bereich von 2–12 μ mit den Angaben von Fontaine, Ard und Ma<sup>3)</sup> überein.

Dihydro-tomatidin: 0.350 g Tomatidin wurden in 15 ccm Eisessig mit dem Platin aus 0.200 g Platinoxyd hydriert. Nach Aufnahme von etwa 1 Mol. H<sub>2</sub> blieb die Wasserstoffaufnahme stehen. Aus Methanol erhielten wir farblose Nadeln vom Schmp. 202° (nach Sintern ab 180°)<sup>14)</sup>, die bei 110°/5 Torr getrocknet wurden.

C<sub>25</sub>H<sub>47</sub>O<sub>2</sub>N (418.4) Ber. C 77.64 H 11.34 Gef. C 77.65 H 11.26

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: (± 0.01° × 100) : (1.3 × 1) = ± 1° (Methanol).

3-Acetyl-tomatidin: Als 300 mg Tomatidin mit 30 ccm Eisessig 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht wurden, erhielten wir neben einem amorphen bei etwa 90–100° schmel-

<sup>11)</sup> F. Pregl u. H. Roth, Quantitative organ. Mikroanalyse, Wien, Springer-Verlag 1935, 4. Aufl., S. 237.

<sup>12)</sup> R. Kuhn u. I. Löw, unveröffentlicht.

<sup>13)</sup> R. Kuhn u. I. Löw, B. 80, 406 [1947].

<sup>14)</sup> Ein Dihydro-tomatidin vom Schmp. 194–195° haben Th. D. Fontaine u. Mitarbb., Fußn. 3), mit Hilfe von Lithiumaluminiumhydrid erhalten.

zenden Diacetyl-tomatidin etwa 60 mg farblose Nadeln vom Schmp. 175–176° (k. Th.), die bei 190–220° (Luftbad) unter 0.001 Torr unzersetzt übergangen.

$C_{29}H_{41}O_3N$  (457.4) Ber. C 76.10 H 10.35  $H_3C \cdot CO$  9.4 1 akt. H  
Gef. C 76.34 H 10.54  $H_3C \cdot CO$  8.8 0.82 akt. H

Das Ultrarot-Spektrum zeigt, daß eine *O*-Acetyl-Verbindung vorliegt.

Demissidin<sup>13)</sup> wird ebenfalls schon beim Kochen mit Eisessig in die *O*-Acetyl-Verbindung verwandelt.

Diacetyl-tomatidin vom Schmp. 194°: 1.) Die Acetylierung von Tomatidin mit Pyridin und Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur gibt *O,N*-Diacetyl-tomatidin vom Schmp. 192–194°<sup>2)</sup> in nahezu ber. Ausbeute. Die Substanz enthält kein aktives H-Atom und geht bei 200–230°/0.001 Torr über.

$C_{31}H_{49}O_4N$  (499.4) Ber. C 74.51 H 9.88 N 2.80 Gef. C 74.49 H 10.01 N 2.71

Bei der katalyt. Hydrierung in Eisessig mit Platin werden 1.03 Moll. Wasserstoff aufgenommen.

2.) Es wurde 1 g Tomatidin in 60 ccm Benzol gelöst und 3 Stdn. lang Ketten eingeleitet. Nach dem Verjagen des Benzols blieben 1.2 g Diacetyl-tomatidin, das nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser bei 186–188° schmolz. Zur Reinigung kann man das Rohprodukt auch in Benzol lösen und durch eine Aluminiumoxyd-Säule laufen lassen, die man mit Benzol und Benzol-Äther wäscht.

3.) Tomatidin (4.2 g) wurde in 40 ccm Pyridin und 40 ccm Essigsäureanhydrid 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht und das nach dem Gießen auf Eis-Wasser erhaltene Rohprodukt aus möglichst wenig Methanol umgelöst. Es kristallisierten 1.8 g Diacetyl-tomatidin, das nach dem Filtrieren der Benzol-Lösung durch eine Aluminiumoxyd-Säule bei 185° schmolz.

Aus der methanol. Mutterlauge wurden nach dem Abdampfen i. Vak. etwa 2 g einer zähen, braunen Masse erhalten. Eine Probe davon ging bei etwa 260°/0.001 Torr als hellgelbes, glasig erstarrendes Öl vom Schmp. 86–90° über. Der Analyse nach ist es ein isomeres Diacetyl-tomatidin.

$C_{31}H_{49}O_4N$  (499.4) Ber. C 74.51 H 9.88 1 akt. H  
Gef. C 74.24 H 9.34 0.55 akt. H

Die Hauptmenge wurde in Benzol gelöst und chromatographiert, wobei mit Benzol 1.6 g des isomeren amorphen Diacetyl-tomatidins ins Filtrat gewaschen wurden. Nach der Destillation i. Hochvak. lag der Schmp. bei 96° (Gef. C 74.83 H 9.59).

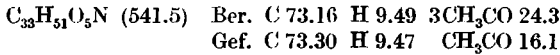
Diacetyl-tomatidin vom Schmp. 92°: Je 300 mg hochschmelzendes Diacetyl-tomatidin wurden in 10 ccm reinem Eisessig gelöst und a) 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, b) 6 Stdn. mit einer 300 Watt-Lampe bei Raumtemperatur belichtet, c) 6 Stdn. dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt. Die Eisessiglösung a) wurde i. Vak. zur Trockne gebracht, der Rückstand in Äther aufgenommen, der Äther mit verd. Natronlauge und Wasser gut gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Beim Chromatographieren ging mit Benzol und Benzol-Äther nichts ins Filtrat. Mit Benzol-Methanol liefern 280 mg Diacetyl-tomatidin als farblose Verbindung vom Schmp. 92° durch. Zur Analyse wurde bei 260–280°/0.001 Torr destilliert.

$C_{31}H_{49}O_4N$  (499.4) Ber. C 74.51 H 9.88 2  $CH_3CO$  17.2 1 akt. H  
Gef. C 74.09 H 9.92  $CH_3CO$  9.6 1.1 akt. H

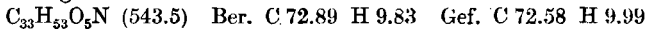
Bei der katalyt. Hydrierung mit Platin aus Platinoxyd in Eisessig wurden 1.28 Moll. Wasserstoff aufgenommen;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $\pm 1^\circ$  (Methanol).

Die Umlagerung verlief langsam beim Stehen der Eisessig-Lösung im schwachen Tageslicht oder im Dunkeln. So waren z. B. nach 1 Stde. (diffuses Tageslicht) 35%, nach 14 Stdn. (im Dunkeln) 50% umgelagert. 12 Stdn. langes Belichten im offenen Quarzkolben unter einer Analysenquarzlampe lieferte 85% Diacetyl-Verbindung vom Schmp. 92°. Die Trennung von Diacetyl-Gemischen gelang durch Chromatographieren. Dabei lief das unveränderte Diacetyl-tomatidin (Schmp. 186°, kein akt. H-Atom) mit Benzol und Benzol-Äther, die umgelagerte Diacetyl-Verbindung (1 akt. H-Atom) erst mit Benzol-Methanol ins Filtrat. Durch Temperaturerhöhung wird die Umlagerung beschleunigt.

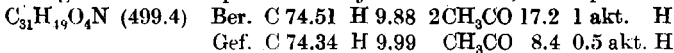
Triacetyl-tomatidine: 5 g bei 110°/2 Torr 5 Stdn. lang getrocknetes Tomatidin wurden mit 50 ccm Essigsäureanhydrid 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Zersetzen mit Eiswasser wurde das amorphe Rohprodukt aus möglichst wenig Methanol umkristallisiert. Man erhielt 2,5 g krist. Triacetyl-tomatidin vom Schmp. 101 bis 102° (k. Th.).



Die Verbindung enthielt kein akt. H-Atom und ließ sich i. Hochvak. unter teilweiser Zersetzung bei 240–260° überdestillieren. Der Schmelzpunkt lag dann bei etwa 75° (gef. C 73.60, H 10.02);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $(-0.09 \times 100)$ :  $(1.3 \times 1) = -7^\circ$  (Methanol). Mit Platin aus Platinoxyd wurden in Alkohol 0.97 Moll. Wasserstoff aufgenommen; mit Palladium-Bariumsulfat in Eisessig ebenfalls 0.99 Moll. Bei Hydrierung mit Platin aus Platinoxyd in Eisessig wurden 3 Moll. (gef. 3.00 und 3.04) Wasserstoff aufgenommen, davon 1 Mol. sehr rasch. Die Dihydro-Verbindung kristallisiert aus Alkohol-Wasser in farblosen Nadeln vom Schmp. 113°.

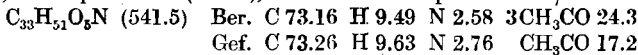


Beim Chromatographieren auf Aluminiumoxyd in Benzol entstand unter Abspaltung von 1 Mol. Essigsäure ein amorphes Diacetyl-tomatidin; Schmp. etwa 90°.

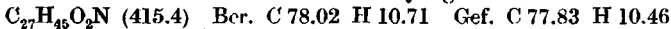


Daneben erhielten wir aus der Säule eine krist. Verbindung vom Schmp. 125°, deren Zusammensetzung ebenfalls auf ein Diacetyl-tomatidin stimmt (gef. C 74.26 H 9.73 1.2 akt. H); sie ist bei 240–260°/0.001 Torr destillierbar.

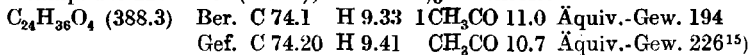
Nach dem Abdampfen der methanol. Mutterlauge des krist. Triacetyl-tomatidins vom Schmp. 102° hinterblieben 2.9 g einer amorphen Masse. Zur Reinigung wurde diese chromatographiert. Die Hauptmenge lief mit Benzol ins Filtrat. Bei nochmaligem Adsorbieren wurden  $\frac{2}{3}$  davon mit Benzol-Petroläther, der Rest mit Benzol und Benzol-Äther durchgewaschen. Die Benzol-Petroläther-Fraktion enthielt das amorphe Triacetyl-tomatidin; Schmp. 95–96° (k. Th.), Destillationstemp. 250–270°/0.001 Torr.



Es wurde kein akt. H-Atom gefunden. Bei der katalyt. Hydrierung mit Platin aus Platinoxyd in Eisessig wurden 1.17 Moll. Wasserstoff aufgenommen;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $(+1.27 \times 100)$ :  $(1.7 \times 1) = +74.7^\circ$  (Methanol). Bei der Verseifung durch 14stdg. Kochen unter Rückfluß mit *n* NaOH in 50-proz. Methanol-Lösung entstand Tomatidin vom Schmp. 190–197°. Die Debye-Scherrer-Aufnahme stimmte mit derjenigen von Tomatidin überein.



Tigogeninlacton aus Diacetyl-tomatidin vom Schmp. 194° mit Chromtrioxyd: 1.0 g Diacetyl-tomatidin wurde mit 200 mg Chromtrioxyd in 60 ccm Eisessig bei etwa 20° oxydiert<sup>15)</sup>. Es wurden 920 mg zähes Öl erhalten. Beim Chromatographieren wurden mit Benzol 330 mg 3-Acetyl-tigogeninlacton ins Filtrat gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol oder nach dem Sublimieren bei 160–170°/0.001 Torr lag der Schmp. bei 220–221° (k. Th.); Ausb. 42% d. Theorie.



$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $(-0.69 \times 100)$ :  $(1.37 \times 1) = -50.3^\circ$  (Chloroform). Bei der katalyt. Hydrierung mit Platin aus Platinoxyd in Eisessig wurde kein Wasserstoff aufgenommen.

Durch Waschen der Aluminiumoxyd-Säule mit Benzol-Methanol wurden 500 mg Diacetyl-tomatidin vom Schmp. 92° (50%) zurückgewonnen. Schmp. nach Destillation bei 250°/0.001 Torr 74–75°; gef. C 74.53, H 9.65 N 2.72.

Bei 60–70° wurden aus 100 mg Diacetyl-tomatidin mit 80 mg Chromtrioxyd in 30 ccm Eisessig 50 mg Acetyl-lacton (64% d. Th.) erhalten; mit 40 mg Chromtrioxyd auf Diacetyl-Verbindung 35 mg Acetyl-lacton (45% d. Th.).

<sup>15)</sup> Nach 2stdg. Kochen mit *n*-methanol. NaOH und Rücktitration. Bei direkter Titration wurde kein Alkali verbraucht.

Tigogeninlacton: 92 mg 3-Acetyl-tigogeninlacton wurden in 10 ccm Äthanol mit 1 ccm konz. Salzsäure 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Auf Zusatz von Wasser kristallisierten 78 mg Tigogeninlacton in farblosen Nadeln vom Schmp. 235–236° (k. Th.). Sublimation i. Hochvak. bei 170–190° änderte den Schmelzpunkt nicht mehr.

$C_{22}H_{34}O_3$  (346.3) Ber. C 76.24 H 9.90 Gef. C 76.39 H 9.85

$[\alpha]_D^{20}$ :  $(-0.45^\circ \times 100) : (1.16 \times 1) = -41.6^\circ$  (Chloroform).

Oxydation von Diacetyl-tomatidin vom Schmp. 92° mit Chromtrioxyd: 1.) 200 mg Substanz wurden mit 80 mg Chromtrioxyd in 30 ccm Eisessig bei 20° oxydiert. Beim Chromatographieren des Ätherrückstandes (200 mg) gingen mit Benzol und Benzol-Äther 70 mg eines Kristallisates vom Schmp. 138° ins Filtrat. Bei der Sublimation i. Hochvak. ging zuerst bei 150–160° Acetyl-pregnenolon (Schmp. 158–160°) dann bei 160–190° Acetyl-tigogeninlacton (Schmp. 206–208°) über.

2.) 200 mg Diacetyl-Verbindung wurden mit 80 mg Chromtrioxyd in 30 ccm Eisessig bei 60–70° oxydiert. Bei der Aufarbeitung wurden nach dem Chromatographieren 120 mg (83% d. Th.) Acetyl-pregnenolon vom Schmp. 162–163° nach Sublimation erhalten; Acetyl-tigogeninlacton war nicht entstanden.

3.) 300 mg Diacetyl-tomatidin vom Schmp. 194° ließ man 5 Stdn. in 10 ccm Eisessig am Licht stehen und oxydierte anschließend mit 120 mg Chromtrioxyd bei 20°. Aus 305 mg Rohprodukt wurden beim Chromatographieren 140 mg mit Benzol und Benzol-Äther durch die Säule gewaschen. Bei der Sublimation gingen etwa 30 mg Acetyl-pregnenolon vom Schmp. 156–158° und etwa 40 mg Acetyl-tigogeninlacton vom Schmp. 212–214° über.

4.) 200 mg Diacetyl-tomatidin (Schmp. 194°) wurden 3 Stdn. am Licht in 10 ccm Eisessig unter Rückfluß gekocht und anschließend mit 80 mg Chromtrioxyd bei 60–70° oxydiert; Ausb. an Acetyl-pregnenolon 83% d. Th. (120 mg).

Oxydation von Diacetyl-tomatidin vom Schmp. 92° mit Wasserstoffperoxyd-Divanadinpentoxyd: 1.) Die Substanz (260 mg) wurde in 30 ccm Eisessig mit 10 mg frisch gefälltem Divanadinpentoxyd und im Abstand von je 1 Stde. mit je 1 ccm Wasserstoffperoxyd-Lösung (9 ccm Eisessig + 1 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd), insgesamt 4 mal, versetzt. Die rötlichgelbe Reaktions-Lösung war jeweils nach 1 Stde. blaßgrün und trüb geworden. Schließlich wurde filtriert, abgedampft und der amorphe Rückstand chromatographiert. Mit Benzol wurden 25–30 mg Acetyl-pregnenolon durch die Säule gewaschen; Ausb. 15% d. Theorie.

2.) 220 mg Substanz wurden in 15 ccm *tert.* Butanol (gereinigt, flüssig, über Natriumsulfat getrocknet) mit 10 mg Divanadinpentoxyd, 2.5 g Natriumsulfat und 5 ccm Hydroperoxyd in *tert.* Butanol (1 ccm = 51 mg Wasserstoffperoxyd)<sup>16)</sup> versetzt. Die Lösung färbte sich sofort gelb, war nach 12 Stdn. ausgebleicht, wurde erneut mit 5 ccm Wasserstoffperoxyd-Lösung und nach 12 Stdn. nochmals mit der gleichen Menge Wasserstoffperoxyd-Lösung versetzt. Nach insgesamt 30 Stdn. wurde mit Äther verdünnt und filtriert. Die anorgan. Salze wurden mit Äther gut gewaschen und die Butanol-Äther-Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft. Die Chromatographie des schaumigen Rohproduktes lieferte 85 mg Acetyl-pregnenolon (54% d. Th.).

Oxydation von Triacetyl-tomatidin vom Schmp. 102° mit Chromtrioxyd: 500 mg Substanz wurden mit 100 mg Chromtrioxyd in Eisessig bei 20° oxydiert. Das ölige Rohprodukt (480 mg) wurde chromatographiert. Beim Waschen der Säule mit Benzol und Benzol-Äther wurden 230 mg 3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^{16}$ -allopregnen-on-(20) vom Schmp. 158° erhalten. Nach Sublimation bei 140–160°/0.001 Torr lag der Schmp. bei 160°. Nach Umkristallisieren aus Methanol oder besser nach nochmaligem Chromatographieren in Benzol-Petroläther (wobei ein ölicher Begleiter abgetrennt wurde) stieg der Schmelzpunkt auf 165°; Misch-Schmp. mit einem Vergleichspräparat (Schmp. 160–161°) 162–164° (k. Th.). Die Röntgenspektren beider Proben waren identisch; Ausb. 70% d. Theorie. Die Oxydation in *tert.* Butanol mit Chromtrioxyd ergab 50% d. Th. Acetyl-pregnenolon.

<sup>16)</sup> Zur Herstellung vergl. N. A. Milas u. S. Sussman, Journ. Amer. chem. Soc. 58, 1302 [1936].

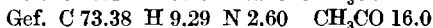
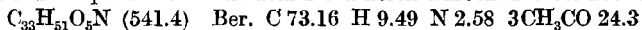


Oxydation von krist. Triacetyl-tomatidin vom Schmp. 102° mit Wasserstoffperoxyd-Osmiumtetroxyd: 1.6 g Triacetyl-tomatidin, 10 g Natriumsulfat, 30 ccm absol. Äther, 15 ccm 2-proz. Lösung von Wasserstoffperoxyd in absol. Äther und 5 ccm frisch bereitete 1-proz. äther. Osmiumtetroxyd-Lösung wurden 24 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt, das Gemisch mit Wasser versetzt, die Ätherphase getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde in 50 ccm Methanol mit 10 ccm 5-proz. Natriumsulfit-Lösung 30 Min. unter Rückfluß gekocht, vom Niederschlag abzentrifugiert, die wäßr.-methanol., jetzt farblose Lösung eingedampft und der Rückstand in Benzol aufgenommen. Beim Chromatographieren ließen sich mit Benzol 750 mg Acetyl-pregnenolon durch die Säule waschen. Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Methanol 152°; Ausb. 70% d. Theorie. Durch nochmaliges Chromatographieren mit Benzol-Petroläther wurde eine ölige Fraktion abgetrennt. Nachwaschen mit Benzol lieferte Acetyl-pregnenolon vom Schmp. 165° (k.Th.).

Oxydation von Triacetyl-tomatidin vom Schmp. 102° mit Wasserstoffperoxyd-Divanadinpentoxyd: 1.0 g Substanz wurde in 50 ccm *tert.* Butanol zusammen mit 5 g Natriumsulfat, 20 mg Divanadinpentoxyd und 5 ccm einer 4.4-proz. Lösung von Wasserstoffperoxyd in *tert.* Butanol<sup>18)</sup> unter Feuchtigkeitsausschluß 48 Stdn. lang gerührt. Die Reaktions-Lösung färbte sich im Laufe der ersten Stunde orange gelb und wurde schließlich grün. Nach 12 Stdn. wurden nochmals 5 ccm Wasserstoffperoxyd-Lösung zugegeben. Das ölige Rohprodukt wurde chromatographiert. Dabei gingen mit Benzol und Benzol-Äther 625 mg Acetyl-pregnenolon ins Filtrat. Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Methanol 154°; Ausb. 75% d. Theorie. Durch nochmaliges Chromatographieren in Benzol-Petroläther stieg der Schmp. auf 161.5° (k.Th.).

Oxydation von amorphem Triacetyl-tomatidin vom Schmp. 96° mit Chromtrioxyd: Zur Oxydation gelangte die gesamte, nicht chromatographisch aufgeteilte, in Methanol leicht lösliche Mutterlaugen-Fraktion von der Kristallisation des Triacetyl-tomatidins vom Schmp. 102° aus dem Rohgemisch der Triacetyl-tomatidine. Die Substanz enthielt demnach noch Triacetyl-Verbindung vom Schmp. 102°.

2.16 g wurden mit 400 mg Chromtrioxyd in 100 ccm Eisessig-Benzol (1 : 1 Vol) bei 20° oxydiert. Nach dem Abdampfen des Ätherauszuges lagen 2.1 g Rohprodukt vor. Die Chromatographie lieferte durch Waschen der Säule mit Benzol und Benzol-Äther zähes Öl (1.3 g), aus dem durch nochmaliges Adsorbieren in Benzol-Petroläther (Auffangen von je 12 ccm-Fractionen) 550 mg Acetyl-pregnenolon abgetrennt wurden; Ausb. 28% d. Theorie. Das nach dem Acetyl-pregnenolon mit Benzol-Petroläther und Benzol ins Filtrat laufende, schaumig erstarrende Öl (660 mg) war unverändertes amorphes Triacetyl-tomatidin vom Schmp. 60–70° nach dem Destillieren i. Hochvak. bei 250–270°.



Die Wiederholung des Versuchs mit chromatographisch gereinigtem amorphem Triacetyl-tomatidin ergab keine Spur von Acetyl-pregnenolon.

Die Oxydation von 2 g rohem amorphem Triacetyl-tomatidin mit Wasserstoffperoxyd-Divanadinpentoxyd in *tert.* Butanol lieferte nur 150 mg Acetyl-pregnenolon (10% d. Th.).

Banden der funktionellen Gruppen im Ultrarot-Spektrum, gemessen von A. Butenandt und U. Schiedt im Bereich von 2–12  $\mu$  mit Perkin-Elmer-Zweibündel-Infrarot-Spektrophotometer Modell 21.

Tomatidin. 2.75  $\mu$ : OH; 3.00  $\mu$ : NH.

3-Acetyl-tomatidin. 3  $\mu$ : NH; 5.80  $\mu$ : CO in  $\text{CH}_3\text{CO}\cdot\text{O}$ .

*O.N.*-Diacetyl-tomatidin vom Schmp. 194°. 5.77  $\mu$ : CO in  $\text{CH}_3\text{CO}\cdot\text{O}$ ; 6.02  $\mu$ : CO in  $\text{CH}_3\text{CO}\cdot\text{N}$ .

Umgelagertes *O.N.*-Diacetyl-tomatidin vom Schmp. 92°. 5.79  $\mu$ : CO in  $\text{CH}_3\text{CO}\cdot\text{O}$ ; 6.00, 6.62, 2.91  $\mu$ :  $\text{CH}_3\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{R}$ .

Triacetyl-tomatidin vom Schmp. 102°. 5.79  $\mu$ : CO in  $\text{CH}_3\text{CO}\cdot\text{O}$ ; 5.88  $\mu$ : CO in  $\text{CH}_3\text{CO}\cdot\text{N}\cdot\text{R}_2 = (\text{CH}_3\text{CO})_2\cdot\text{N}$ ?

Amorphes Triacetyl-tomatidin vom Schmp. 96°. 5.78  $\mu$ : CO in  $\text{CH}_3\text{CO}\cdot\text{O}$ ; 6.0, 6.05  $\mu$ : CO in  $\text{CH}_3\text{CO}\cdot\text{N}$ .