

ÜBER KURCHI-ALKALOIDE, VII*

DIE KONSTITUTION DES KURCHOLESSINS

R. Tschesche, W. Meise und G. Snatzke

Organisch-chemisches Institut der Universität Bonn

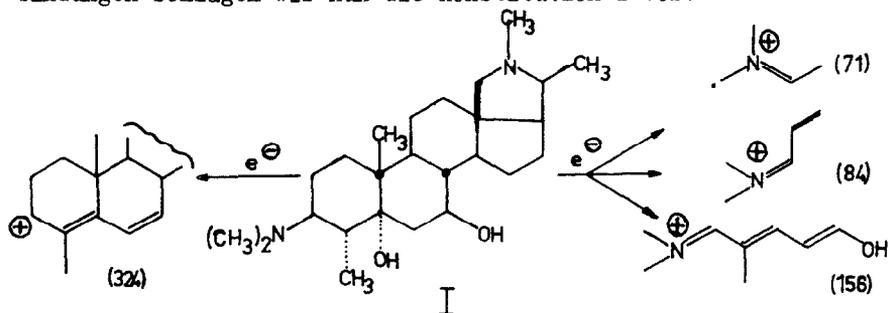
(Received 2 May 1964)

AUS der "Phosphatöl-Fraktion" eines Extraktes der Rinde von *Holarrhena antidysenterica* WALL. (Kurchi) hatten R. Tschesche und P.Otto (1) nach Methylierung mit Formaldehyd/Ameisensäure eine relativ polare Base isoliert, die den Namen Kurcholessin erhielt. Sie sollte die Zusammensetzung $C_{24}H_{40}N_2O_2$ haben, und aufgrund ihrer Eigenschaften und Reaktionen war die Struktur eines 3 ξ -Dimethylamino- $\Delta^{17(20)}$ -5 ξ -conenin-21,x-diols vorgeschlagen worden. Das Massenspektrum (2) mit $M^+/e = 404$ zeigte aber, daß die Summenformel $C_{25}H_{44}N_2O_2$ vorliegt; dafür paßt die Analyse noch besser ($C_{24}H_{40}N_2O_2$ Ber.: C 74,18; H 10,38; N 7,21 - $C_{25}H_{44}N_2O_2$ Ber.: C 74,23; H 10,96; N 6,93 - Gef. (3): C 73,65/74,23; H 10,71/11,03; N 7,05/6,50).

Entgegen dem früheren Befund (1) wird Kurcholessin-monoacetat durch Acetanhydrid/Pyridin bei 100° nicht verändert. Durch Thionylchlorid bei 0° ist die zweite OH-Gruppe abspaltbar;

* VI. Mitteilung: R.Tschesche und H.Ockenfels, Chem.Ber.,
im Druck

auch das Dehydratisierungsprodukt konnte nur amorph erhalten werden. Nach diesen Befunden muß eine der OH-Gruppen tertiär gebunden sein. Aufgrund der physikalischen Daten der drei Verbindungen schlagen wir nun die Konstitution I vor.



Massenspektren: Oberhalb von $m^+/e = 44$ wurden beim Kurchollessin folgende stärkere peaks (4) gefunden: 71 (79%), 84 (100%), 156 (19%), 324 (24%), 389 (22%; $M^+/e - \text{CH}_3$) und 404 (16%). Nach den Untersuchungen von Goutarel und Mitarbb. (5) sowie von Šorm und Mitarbb. (6) ist der peak bei 71 charakteristisch für Verbindungen des Conanin-Typs mit einer Methylgruppe am Stickstoff des Ringes E. Die 3-Dimethylamino-Gruppe gibt Anlaß zum Auftreten zweier weiterer charakteristischer Bruchstücke, die die C-Atome 1 bis 3 ("a-Spaltung", $m^+/e = 84$) bzw. 3 bis 7 ("b-Spaltung", $m^+/e = 110$ beim Dihydroconessin) enthalten. 84 ist dabei im allgemeinen der base peak und weist auch im Spektrum des Kurchollessins die größte Intensität auf. Anstelle eines Bruchstückes der Masse 110 tritt jedoch ein solches von 156 auf; die Differenz von 46 Masseneinheiten ergibt sich zwanglos aus der Annahme, daß die C-Atome 3 bis 7 beide OH-Gruppen und ein zusätzliches Methyl als Substituenten tragen.

Diese Zuordnung wird durch die Deuterierung und durch die Acetylierung gestützt. Im ersten Falle ist der peak $m^+/e = 156$ von sehr geringer Intensität, dafür treten daneben die um ein und zwei Masseneinheiten größeren auf; beim Acetat erscheint erwartungsgemäß statt 156 ein Bruchstück der Masse 198. Den peak bei $m^+/e = 324$ ordnen wir einem Ion zu, das durch die Abspaltung zweier Mole Wasser und der Dimethylaminogruppe entsteht und wegen der Mesomeriefähigkeit besonders stabil sein dürfte. Die Stellung 4 β ist dabei sowohl für die Methyl- als auch für eine OH-Gruppe auszuschließen, da derartig substituierte Verbindungen die "b-Spaltung" nicht mehr geben (7).

Für die Lage der zusätzlichen Methylgruppe ist aus biogenetischen Gründen die Stellung 4 α am wahrscheinlichsten, da derartige Beispiele schon bekannt sind (Cycloeucaleanol (8), Lophenol (9) und Citrostadienol (10), vgl. auch Cyclobuxin (11)). In Analogie zu den bisher bekannten C₂₁-Steroidalkaloiden liegt vermutlich auch beim Kurchollessin eine trans-Verknüpfung der Ringe A und B vor.

Kernresonanzspektren: In den NMR-Spektren werden in Übereinstimmung mit früheren Befunden (1) deutlich die Signale für 3 N-Methylgruppen beobachtet, deren Lage für analoge Kurchi-alkaloide charakteristisch ist (Me₂N an C-3: $\tau = 7,71$; MeN an C-18/C-20: $\tau = 7,80$). Im Gegensatz zu (2) werden jedoch deutlich 3 C-Methylgruppen erkannt:

1. Ein Singulett bei $\tau = 9,20$ (CH₃-19). Im Dihydroconessin liegt das entsprechende Signal bei $\tau = 9,27$; die Verschiebung um -0,07 ppm muß der Wirkung weiterer Substituenten zugeschrieben werden. Nach Zürcher (12) wird das Signal der C₁₉-Methylgruppe durch ein 6 α -Methyl nicht verschoben; das gilt

vermutlich ebenfalls für das äquivalente 4 α -Methyl. Ein 5 α -OH (die Position 5 wird weiter unten bewiesen) verschiebt das Signal um -0,06, so daß ein τ -Wert von 9,21 resultiert. Die Daten für Hydroxylgruppen an C-6 und C-7 lauten: 6 α + 0,01; 6 β - 0,23; 7 α + 0,01; 7 β - 0,03. Damit scheidet bei A/B-trans-Konfiguration für die 2. Hydroxylgruppe die 6 β -Stellung aus; zwischen 6 α bzw. 7 α (zu erwarten τ = 9,22) und 7 β (zu erwarten τ = 9,18) kann mit Hilfe der Kernresonanzspektren nicht entschieden werden. Da das Inkrement für ein 6 β -, also wohl auch für ein 4 β -Methyl - 0,08 ppm beträgt, werden diese Anordnungen auch aufgrund der NMR-Spektren unwahrscheinlicher.

Die Lage des CH₃-19 ist beim Monoacetat nach τ = 9,12 und bei seinem Dehydratisierungsprodukt nach τ = 9,00 verschoben. Die Berechnung ergibt für das Monoacetat folgende τ -Werte: 9,17 (6 α -OAc), 9,03 (6 β -OAc), 9,20 (7 α -OAc) und 9,17 (7 β -OAc). Auch danach scheidet eine 6 β -Hydroxylgruppe wieder eindeutig aus, während eine Unterscheidung zwischen 6 α , 7 α und 7 β auch hier noch nicht möglich ist. Überdies sind wegen der Häufung von Substituenten an den C-Atomen 3 bis 7 Abweichungen von der Additivität der von Zürcher angegebenen Inkremente möglich. Beim Δ^5 -Anhydro-kurcholessin-acetat stimmen dementsprechend die berechneten Werte besser (Ber.: τ = 9,03 (7 α -OAc) bzw. 9,00 (7 β -OAc), Gef.: τ = 9,00). Berechnungen für eine A/B-cis-Verknüpfung sowie für das Δ^5 -En-6-olacetat können leider nicht angestellt werden, da Zürcher keine dafür geeigneten Inkremente angibt.

2. Ein Dublett bei τ = 8,96 mit \bar{J} = 7 Hz bei allen drei Verbindungen. Dieses Dublett ist im Conessin- und Dihydro-

conessin-Spektrum ebenfalls vorhanden und muß dem C₂₁-Methyl zugeschrieben werden. Damit wird auch die frühere Annahme einer $\Delta^{17(20)}$ -Doppelbindung hinfällig.

3. Ein Dublett bei $\tau = 8,71$ mit $J = 7$ Hz (13). Die Aufspaltung schließt die Positionen 3 und 5 für das zusätzliche Methyl aus, ferner kann es nicht am selben C-Atom wie eine der beiden OH-Gruppen sitzen. Damit ist die obige Formulierung erneut gestützt und ein OH in Stellung 5 festgelegt. Die starke Verschiebung des Methylsignals zu niedrigeren Feldstärken wird durch die Nachbarschaft eines N (in 3) und eines O (in 5) bedingt.

Ein Signal eines olefinischen Protons tritt beim Kurcholessin erwartungsgemäß nicht auf; das einem Proton entsprechende Multiplett des H neben dem sekundären Hydroxyl liegt um $\tau = 6,35$.

Kurcholessin-acetat und sein Dehydratisierungsprodukt geben ein weiteres Methyl-Signal bei $\tau = 7,94$ bzw. $7,97$, das jeweils einer Acetylgruppe entspricht. Da durch die Wasserabspaltung fast keine Verschiebung des Signals auftritt, ist ein Enol-acetat und damit die 6-Stellung für die zweite OH-Gruppe auszuschließen. Daß die Doppelbindung trisubstituiert ist, folgt auch aus dem einem Proton entsprechenden Signal um $\tau = 4,6$. In beiden Spektren liegt das Signal des Protons neben der O-Acetylgruppe als sehr flaches, schlecht erkennbares Multiplett vor.

IR-Spektren: Die OH-Absorption des Kurcholessins in CCl₄ bei starker Verdünnung liegt bei 3633 K mit einer Schulter bei 3607 K; beim Monoacetat finden sich die entsprechenden Banden bei 3628 und 3605 K. Da in beiden Fällen unter 3600 K keine

Bande auftritt, sind starke Wasserstoffbrücken ausgeschlossen; es kann also kein cis-ständiges 1,2- oder 1,3-Diol vorliegen. Außerdem schied die 6 β -Stellung für das sekundäre OH wegen der Kernresonanzspektren aus, so daß im Kurcholessin höchstwahrscheinlich ein 5 α ,7 β -Diol vorliegt. Da wir keine Werte für 5,7-Diole in der Literatur finden konnten, haben wir die Spektren analoger 3,5-Diole zum Vergleich herangezogen (14). Die OH-Banden des Kurcholessins und seines Acetates stimmen nach Intensität und Lage sehr gut mit denen für das 3 β ,5 α -Diol (3627 und 3614 K) und sein 3-Monoacetat (3630 und 3607 K) überein.

Im Dehydratisierungsprodukt ist erwartungsgemäß keine OH-Bande mehr vorhanden, die $\nu(\text{C}=\text{O})$ der Acetylgruppe liegt bei 1730 K und ist damit gegenüber der des Kurcholessin-acetates nicht verschoben. Dies schließt erneut die Bildung eines Enolacetates bei der Dehydratisierung aus. Bei 1,3-diaxialen N-Dimethylamino-alkoholen tritt eine sehr starke H-Brücke auf ($\Delta\bar{\nu}_{\text{OH}} = 322 \text{ K}$) (15); das Fehlen einer entsprechenden Bande spricht daher für eine 3 β -Anordnung der Dimethylaminogruppe im Kurcholessin.

Mit Kurcholessin ist so ein weiteres Steroid aufgefunden worden, in dem als Relikt der Biogenese eine CH₃-Gruppe am C-4 erhalten geblieben ist.

Für die Anschaffung von Geräten standen uns Mittel der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft und der Stiftung Volkswagenwerk zur Verfügung, für die wir auch hier sehr danken möchten.

FUSSNOTEN

- (1) R.Tschesche und P.Otto, Chem.Ber. 95, 1144 (1962).
- (2) Wir möchten auch hier Herrn Dr.R.Goutarel (Gif-sur-Yvette) und Herrn Dipl.-Chem. H.-W.Fehlhaber (Bonn) vielmals für die Aufnahme der Massenspektren und die wertvollen Hinweise zu deren Deutung danken.
- (3) Der in Lit. (1) angegebene C-Wert 75,23 beruht auf einem Druckfehler.
- (4) Die Intensitäten sind in % des base peaks (84) angegeben.
- (5) W.Vetter, P.Longevialle, F.Khuong-Huu-Laine, Q.Khuong-Huu und R.Goutarel, Bull.Soc.chim.France, 1324 (1963).
- (6) L.Dolejš, V.Hanuš, V.Černý und F.Šorm, Collect.czechoslov.chem.Comm. 29, 1584 (1963).
- (7) Privatmitteilung R.Goutarel; vgl. auch R.Goutarel, C.Conreur und J.Parello, Bull.chim.France, 2401 (1963).
- (8) J.S.G.Cox, F.E.King und T.J.King, Proc.chem.Soc.(London), 290 (1957).
- (9) C.Djerassi, J.S.Mills und R.Villotti, J.Amer.chem.Soc. 80, 1005 (1958).
- (10) Y.Mazur, A.Weizmann und F.Sondheimer, J.Amer.chem.Soc. 80, 1007 (1958).
- (11) K.S.Brown und S.M.Kupchan, J.Amer.chem.Soc. 84, 4592 (1962).
- (12) R.F.Zürcher, Helv.chim.Acta 46, 2054 (1963); die Werte wurden auf 2 Stellen hinter dem Komma aufgerundet.
- (13) Dieses Dublett ist in einigen Spektren, die mit geringen Mengen eines später isolierten Materials aufgenommen wurden, durch einen Peak wechselnder Intensität teilweise überdeckt, der von einer Verunreinigung herrührt.
- (14) F.Dalton, J.I.McDougall und G.D.Meakins, J.chem.Soc.(London), 4068 (1963).
- (15) R.R.Burford, F.R.Hewgill und P.R.Jefferies, J.chem.Soc.(London), 2937 (1957).