

SOLANUM-ALKALOIDE—LX¹

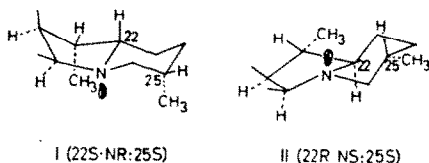
RÖNTGENSTRUKTURANALYSE VON DEMISSIDIN-HYDROJODID ZUR ABSOLUTEN KONFIGURATION DER SOLANIDANE UND 22,26-IMINO-CHOLESTANE AN C-22

E. HÖHNE,* K. SCHREIBER,† H. RIPPERGER† und H.-H. WORCH*

(Received 14 September 1965)

Abstract—By X-ray analysis of demissidine hydroiodide the stereochemistry of the indolizidine skeleton of the solanidanes has been determined. Thus all the natural solanidane alkaloids demissidine, solanidine, leptinidine, rubijervine, isorubijervine, and veralobine are proven to possess (22R:NS)-configuration, whereas the so-called 22-iso-solanidanes have (22S:NS)-configuration. According to chemical transformations the absolute configuration of the known stereoisomeric 22,26-imino-cholestanes at C-22 is also given: for example tetrahydrosolasodine A possesses (22S)- and dihydrotomatidine B (22R)-configuration, respectively.

ZUR Stereochemie des Indolizidin-Ringerüsts der natürlichen Solanidan-Alkaloide [z.B. Demissidin (VI)] findet man in der Literatur unterschiedliche Angaben. Während insbesondere von amerikanischen Autoren²⁻⁶ (22S:NR)-Konfiguration (I)⁷ angenommen wird, schlossen wir aus kinetischen und thermodynamischen Überlegungen⁸ sowie auf Grund des Reaktionsverhaltens einiger Solanidan-^{9,10} und 16-unsubstituierter 22,26-Imino-cholestan-Derivate¹¹ auf eine entgegengesetzte (22R:NS)-Konfiguration (II). Durch eine Röntgenstrukturanalyse von Demissidin-hydrojodid (5 α -Solanidan-3 β -ol-hydrojodid, C₂₇H₄₆JNO) sollte diese Frage endgültig geklärt werden.



* Institut für Strukturforschung Berlin-Adlershof.

† Institut für Kulturpflanzenforschung Gatersleben der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, DDR.

¹ LIX. Mitteil.: K. Schreiber, G. Adam, Chr. Horstmann, H. Ripperger und H. Rönsch, *Satyendra Nath Bose Dedicatory Volume* Calcutta (im Druck).

² W. E. Rosen und D. B. Rosen, *Chem. & Ind.* 1581 (1954).

³ Y. Sato und H. G. Latham, Jr., *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 3146 (1956).

⁴ Y. Sato, H. G. Latham, Jr. und E. Mosettig, *J. Org. Chem.* **22**, 1496 (1957).

⁵ Y. Sato und N. Ikekawa, *J. Org. Chem.* **26**, 1945 (1961).

⁶ Vgl. L. F. Fieser und M. Fieser, *Steroids* S. 852. Reinhold, New York (1959); *Steroide* S. 940. Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstrasse (1961).

⁷ Zur Konfigurationskennzeichnung durch R und S nach der Sequenzregel auch bei asymmetrischen Stickstoffatomen vgl. R. S. Cahn, C. K. Ingold und V. Prelog, *Experientia* **12**, 81 (1956); G. Bernáth, *Nature, Lond.* **189**, 304 (1961).

⁸ K. Schreiber, *Habilitationsschrift Univ. Jena* (1961).

⁹ K. Schreiber, Chr. Horstmann und G. Adam, *Chem. Ber.* **97**, 2368 (1964).

¹⁰ Chr. Horstmann, *Dissertation Univ. Halle* (1965); K. Schreiber und Chr. Horstmann (in Vorbereitung).

¹¹ K. Schreiber und G. Adam, *Tetrahedron* **20**, 1707 (1964).

So wurden von Einkristallen dieser Verbindung Weissenbergaufnahmen hergestellt. Aus der Reflexsymmetrie und den systematischen Auslöschungen ergab sich die orthorhombische Raumgruppe $P2_12_12_1$ mit den Gitterkonstanten $a = 23.0 \text{ \AA}$, $b = 7.6 \text{ \AA}$, $c = 16.0 \text{ \AA}$; die Zahl der Moleküle in der Elementarzelle beträgt $Z = 4$.

Ein erster Strukturvorschlag in der x, z -Projektion wurde mittels Pattersonprojektion $P(u, w)$ und einer Minimumfunktion $M_4(x, z)$ gewonnen. Es zeigte sich jedoch, dass in dieser Projektion auf Grund der besonderen Lage des schweren Jodatoms die Lagen der in der $M_4(x, z)$ enthaltenen Maxima eine höher symmetrische Anordnung besitzen, als dies nach der Raumgruppensymmetrie zu erwarten ist. Durch Berechnung einer $P(u, w)_{1-2n+1}$, zu der nur die systematisch schwachen Intensitäten $I(hOl)$ mit $l = 2n + 1$ verwendet wurden, konnte diese Schwierigkeit überwunden und ein Weg zur prinzipiell richtigen Lösung der Projektion gefunden werden. Mit der Methode der Gewichtsfunktion unter Verwendung linearer Strukturfaktorgleichungssysteme¹² und mit Differenzelektronendichtefunktionen wurde die Projektion auf einen Zuverlässigkeitsfaktor von $R(hOl) = 23\%$ verfeinert. Diese zentrosymmetrische Projektion enthält je asymmetrischen Teil ein Molekül. Es standen 340 Strukturfaktoren $F(hOl)$ zur Verfügung, somit fast 6 mal soviel Daten wie x - und z -Koordinaten der 30 schweren Atome.

Obwohl die Hälfte dieser Atome in der Projektion nicht aufgelöst ist, konnte die Grundgestalt des Moleküls bereits erkannt werden. Sie entsprach der (22R:NS:25S)-Konfiguration.

Durch eine räumliche Lokalisierung der Atome sollte das Ergebnis überprüft und vervollständigt werden. Dazu genügte, die Strukturfaktoren $F(h1l)$ heranzuziehen. Zusätzlich wurde die—allerdings sehr schlecht aufgelöste— x, y -Projektion berechnet. Die y -Koordinate des Jodatoms wurde eindeutig aus der Pattersonprojektion $P(u, v)$ geschlossen; damit war das Jodatom räumlich lokalisiert. In der vorliegenden Raumgruppe $P2_12_12_1$ sind bekanntlich sowohl die 1.cosinus- als auch die 1.sinus-verallgemeinerte Fouriersynthese ($C_1(x, z)$ und $S_1(x, z)$) von Null verschieden. Sie erfordern die $F(h1l)$. Die besondere y -Koordinate des Jodatoms erlaubte jedoch nur die Phasenbestimmung zur Berechnung der $C_1(x, z)$.

Unabhängig davon wurden aus den $F(h1l)$ die y -Koordinaten dieser Atome nach der Methode der linearen Strukturfaktorgleichungssysteme¹² ermittelt. Mit den so erhaltenen y -Koordinaten konnten Strukturfaktoren $F(h1l)$ mit Beiträgen aller Atome (ausschliesslich der H-Atome) berechnet werden. Mit deren Phasen ergab sich eine wesentlich verbesserte $C_1(x, z)$. Die y -Koordinaten der Atome waren somit bis auf das Vorzeichen bestimmt (wegen $\cos 2\pi y = \cos 2\pi \bar{y}$). Diese Zweideutigkeit für jedes Atom konnte durch Diskussion am räumlichen Strukturmodell im Prinzip geklärt werden.

Nach 2 weiteren Differenzelektronendichtecyclen wurden schliesslich genauere Atomkoordinaten und die in Abb. 1 räumlich dargestellte Elektronendichteverteilung als Ergebnis der $C_1(x, z)$ und $S_1(x, z)$ erhalten. Der abschliessende Zuverlässigkeitsfaktor für alle etwa 700 Strukturfaktoren $F(hOl)$ und $F(h1l)$ beträgt $R = 23\%$.

Eine ausführlichere Veröffentlichung über den methodischen Teil der Arbeit ist in Vorbereitung.

¹² L. Kutschabsky und E. Höhne, *Acta Cryst.* im Druck.

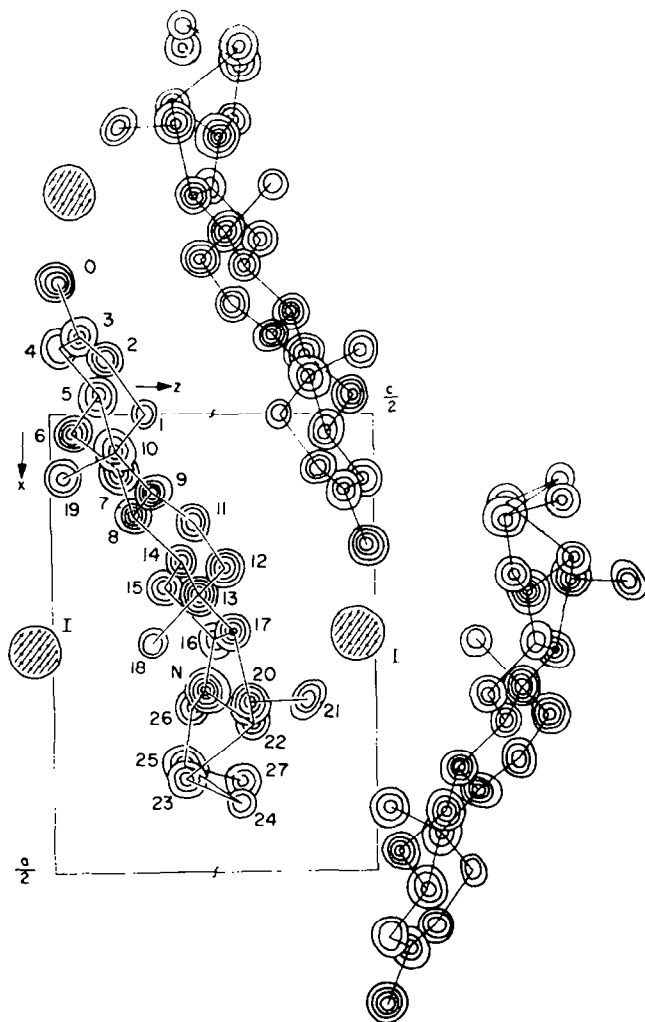


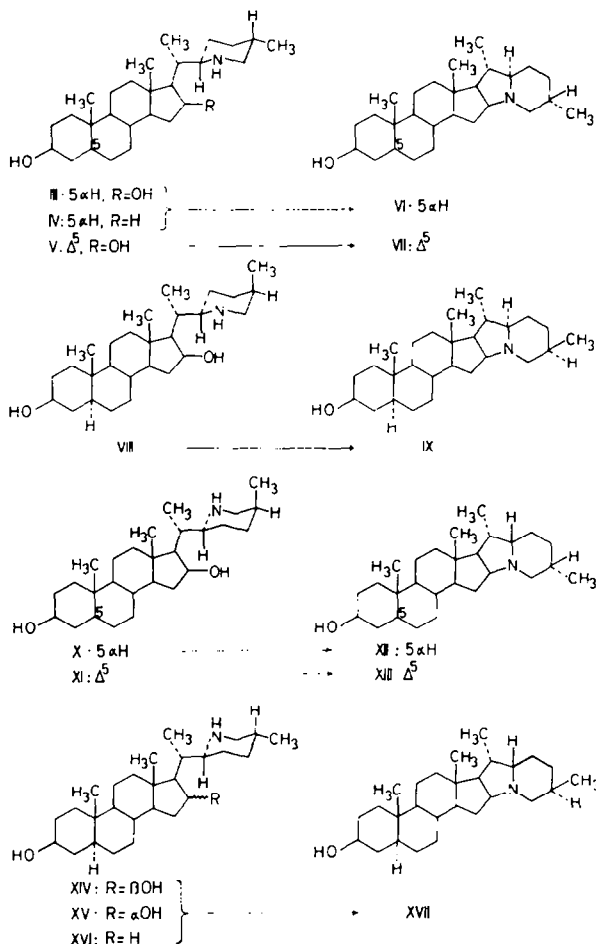
Abb. 1. Räumliche Darstellung der Elektronendichte in Schnitten am Ort der Atome von Demissidin-hydrojodid (Projektion parallel b).

Nach diesen Befunden besitzt Demissidin-hydrojodid, und zwar in Übereinstimmung mit unseren früheren Annahmen,⁸⁻¹¹ (22R:NS)-Konfiguration (II); Ring F hat Sesselkonformation mit äquatorialer Stellung der (25S)-Methyl-Gruppe und ist mit Ring E *trans*-verknüpft (Abb.1).

Damit wurde die Stereochemie des Indolizidin-Ringgerüsts nicht nur von Demissidin¹³ ($5\alpha,22\alpha\text{H},25\beta\text{H}$ -Solanidan-3 β -ol, VI),¹⁴ sondern gleichzeitig auch der ebenso konfigurierten und mit Demissidin chemisch verknüpften weiteren natürlichen Solanidan-Alkaloide endgültig aufgeklärt, d.h. von Solanidin¹³ ($22\alpha\text{H},25\beta\text{H}$ -Solanid-

¹³ Vgl. V. Prelog und O. Jeger, in R.H.F. Manske und H. L. Holmes. *The Alkaloids* Bd. 3; S. 247 und Bd. 7; S. 343. Academic Press, New York (1953 und 1960).

¹⁴ Zur Nomenklatur der *Solanum*-Alkaloide und ihrer Derivate vgl. K. Schreiber, *Z. Chem.* 3, 346 (1963).



5-en-3 β -ol, VII), Leptinidin¹⁵ (22 α H,25 β H-Solanid-5-en-3 β ,23 ξ -diol), Rubijervin¹⁶ (22 α H,25 β H-Solanid-5-en-3 β .12 α -diol), Isorubijervin^{16,17} (22 α H,25 β H-Solanid-5-en-3 β ,18-diol) und Veralobin¹⁸ (18-Hydroxy-22 α H,25 β H-solanid-4-en-3-on) sowie der von diesen abgeleiteten Verbindungen.

An C-22 und C-25 stereoisomere Solanidan-3 β -ole liessen sich unter Erhalt der Konfiguration an den genannten Asymmetriezentren¹⁹ aus den entsprechenden 22,26-Imino-cholestanen darstellen, die entweder durch Reduktion natürlicher Spirosolan-Alkaloide oder auf totalsynthetischem Wege gewonnen waren. So erhielt man

¹⁶ R. Kuhn und I. Löw, *Angew. Chem.* **69**, 236 (1957); *Chem. Ber.* **94**, 1088, 1096 (1961); **95**, 1748 (1962).

¹⁶ Vgl. V. Prelog und O. Jeger, in R. H. F. Manske und H. L. Holmes, *The Alkaloids* Bd. 3; S. 247. Academic Press, New York (1953); O. Jeger und V. Prelog, *Ibid.* Bd. 7; S. 363. (1960).

¹⁷ Für die festgestellte intramolekulare Quaternärisierung von Isorubijervin-O(18)-tosylat (F. L. Weisenborn und D. Burn, *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 259 (1953); S. W. Pelletier und W. A. Jacobs, *Ibid.* **74**, 4218 (1952); **75**, 4442 (1953)) ist (S)-Konfiguration der tertiären Aminogruppe, also *cis*-Orientierung des einsamen N-Elektronenpaares zu C-18, Voraussetzung.

¹⁸ J. Tomko und A. Vassová, *Pharmazie* **20**, 385 (1965).

¹⁹ Zur platinkatalysierten Isomerisierung von 22-iso-Demissidin und weiteren 22-iso-Solanidan-Derivaten an C-22 vgl. Lit.⁹

Demissidin (VI) sowohl aus Dihydratomatidin B (III)^{3,20} als auch aus dem 16-Desoxy-Derivat IV,^{21,22} Solanidin (VII) aus Dihydratomatidenol B (V)²³ und das an C-25 stereoisomere $5\alpha,22\alpha\text{H},25\alpha\text{H}$ -Solanidan- 3β -ol (IX) aus Tetrahydrosolasodin B (VIII).⁵ 22-iso-Demissidin ($5\alpha,22\beta\text{H},25\beta\text{H}$ -Solanidan- 3β -ol, XII) gewann man aus Dihydratomatidin A (X),^{3,9} 22-iso-Solanidin ($22\beta\text{H},25\beta\text{H}$ -Solanid-5-en- 3β -ol, XIII) aus Dihydratomatidenol A (XI)²³ und schliesslich $5\alpha,22\beta\text{H},25\alpha\text{H}$ -Solanidan- 3β -ol (XVII) aus Tetrahydrosolasodin A (XIV),^{4,5} aus dessen 16α -Verbindung (XV)²⁴ bzw. aus dem 16-unsubstituierten 22,26-Imino- 5α -cholestan- 3β -ol (XVI).²¹ Auf Grund dieser Verknüpfungen und der nunmehr sicher ermittelten Stereochemie von Demissidin (VI) ist auch die absolute Konfiguration der stereoisomeren 22,26-Imino-cholestane an C-22 (R bei den Verbindungen III–V und VIII der B-Reihe, S bei X, XI, XIV–XVI

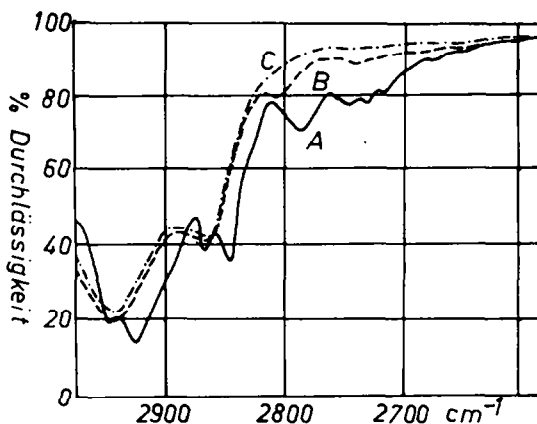


ABB. 2. IR-Spektren von (A) Demissidin (VI), (B) 22-iso-Demissidin (XII) und $5\alpha,22\beta\text{H},25\alpha\text{H}$ -Solanidan- 3β -ol (XVII) in Chloroform (Zeiss-Zweistrahlspektrophotometer UR 10; $c = 1.2\%$; Schichtdicke 0.4 mm).

der A-Reihe)²⁵ sowie die (22S)-Konfiguration der 22-iso-Solanidane XII, XIII und XVII eindeutig gegeben. Die angeführte Raumstruktur der 22,26-Imino-cholestane an C-22 steht mit dem Circular dichroismus bzw. der optischen Rotationsdispersion ihrer Dithiourethane,²⁶ N-Chloramine²⁷ und N-Nitrosamine²⁸ im Einklang. Die durch uns ermittelte Stereochemie der natürlichen Solanidane erklärt das Auftreten

²⁰ R. Kuhn, I. Löw und H. Trischmann, *Angew. Chem.* **64**, 397 (1952).

²¹ G. Adam und K. Schreiber, *Tetrahedron* **20**, 1719 (1964).

²² G. Adam und K. Schreiber, *Angew. Chem.* **76**, 752 (1964); *Angew. Chem. Internat. Edit.* **3**, 633 (1964).

²³ K. Schreiber und H. Rönsch, *Tetrahedron* **21**, 645 (1965).

²⁴ K. Schreiber und G. Adam, *Liebigs Ann.* **666**, 176 (1963).

²⁵ Die Übereinstimmung der C-22-Konfiguration bei den 22,26-Imino-cholestanen der A-Reihe einerseits und der B-Reihe andererseits ergibt sich aus den molaren Drehungsverschiebungen bei N-Chlorierung, N-Acetylierung und N-Nitrosierung; vgl. Lit.⁸ sowie K. Schreiber und G. Adam, *Liebigs Ann.* **666**, 155 (1963).—Sato *et al.*³⁻⁵ (vgl. auch Lit.⁶) nehmen wie für die Solanidane so auch für die hiermit verknüpften 22,26-Imino-cholestane eine entgegengesetzte C-22-Konfiguration an, d.h. R bei den Verbindungen der A-Reihe, S bei jenen der B-Reihe.

²⁶ H. Ripperger und K. Schreiber, *Tetrahedron* **21**, 407 (1965).

²⁷ H. Ripperger, K. Schreiber und G. Snatzke, *Tetrahedron* **21**, 727 (1965).

²⁸ K. Schreiber, H. Ripperger, Chr. Horstmann, K. Heller und G. Snatzke, *Tetrahedron* in Vorbereitung.

einer IR-Bande mittlerer Intensität bei 2810–2700 cm^{-1} (Bohlmann-Bande²⁹; vgl. Abb. 2).³⁰ Diese Bande ist bei den 22-iso-Solanidanen schwächer (bei XII und XIII) bzw. kaum nachweisbar (bei XVII),³⁰ so dass hier *cis*-Verknüpfung der Ringe E und F vorliegen dürfte.³¹ Diese Annahme wird durch die erschwerte Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung von 22-iso-Demissidin (XII) im Vergleich zu der von Demissidin (VI) gesichert.¹⁰

EXPERIMENTELLER TEIL

Demissidin-hydrojodid wurde durch Eindunsten einer äthanol. Lösung von 1.0 g Demissidin, die 0.45 ml 57-proz. Jodwasserstoffsäure enthielt, gewonnen. Beim Umkristallisieren aus Methanol-Methyläthylketon erhielt man Plättchen, die beim Stehen trüb wurden. Die Einkristalle wurden durch langsames Abkühlen einer heissen, gesätt. äthanol. Lösung gezüchtet. Da Jodspuren stets in die Kristalle eingebaut wurden, haben wir vor der Kristallisation eine geringe Menge Schwefelwasserstoff in die Lösung eingeleitet. Schmp. 318° (Zers.; Sublimation ab 240°).

Für die *Röntgenaufnahmen* wurden kugelig geschliffene Kristalle hergestellt, um Absorptionsfehler zu vermeiden. Auf einem Weissenberggoniometer wurden die hOl-, h1l- und hkO-Reflexe mit Cu-Strahlung aufgenommen. Die Intensitäten wurden photometrisch gemessen und mit Lorentz-, Polarisations- und Absorptionsfaktor korrigiert. Die theoretischen Strukturformeln, Patterson- und Fouriersynthesen sowie die linearen Gleichungssysteme wurden auf dem im Institut für Strukturforchung befindlichen elektronischen Rechenautomaten ZRA 1 berechnet.

Wir danken Frau Prof. K. Boll-Dornberger für das stete Interesse an der Arbeit und für kritische Durchsicht des Manuskripts, den Mitarbeitern der Abteilung Elektronisches Rechnen im Institut für Strukturforchung für die Herstellung der Rechenprogramme und die Durchführung der Rechenarbeiten sowie Fräulein I. Seidel für die gewissenhafte Ausführung aller technischen Arbeiten bei der Röntgenstrukturanalyse.

²⁹ F. Bohlmann, *Angew. Chem.* **69**, 641 (1957); *Chem. Ber.* **91**, 2157 (1958).

³⁰ Eigene Befunde; vgl. hierzu auch Lit.⁵

³¹ Zur quantitativen Ausmessung und Interpretation der Bohlmann-Bande vgl. M. Wiewiórowski und J. Skolik, *Bull. Acad. Polon. Sci. Sér. Sci. Chim.* **10**, 1 (1962).