

SOLANUM-ALKALOIDE—LXXXII¹

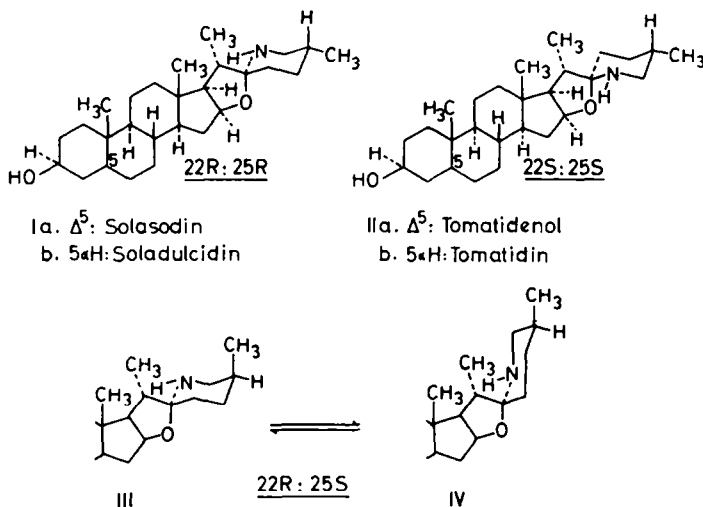
RÖNTGENSTRUKTURANALYSE VON TOMATIDIN-HYDROJODID. ZUR KONFIGURATION DER (25S)-SPIROSOLANE AN C-22

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

(Received 8 December 1966)

Abstract—By X-ray analysis of tomatidine hydroiodide the stereochemistry of the spiroaminoketal moiety of this (25S)-spirosolane alkaloid has been determined. According to the obtained results the spiro carbon 22 possesses S configuration, the nitrogenous ring F a “prone” chair conformation and the methyl group at C-25 equatorial position. Therefore, tomatidine hydroiodide is to be designated as (25S)-5 α ,22 β N-spirosolan-3 β -ol hydroiodide (IIb-HI).

KONSTITUTION und Stereochemie der natürlichen Spirosolan-Alkaloide Solasodin (Ia), Soladulcidin (Ib), Tomatidenol (IIa) und Tomatidin (IIb) sind in den letzten Jahren weitgehend aufgeklärt und durch Überführung in bekannte Steroidsapogenine sowie durch Aufbau aus totalsynthetisch bereits zugänglichen Pregnanderivaten gesichert worden.² Ihre Raumstruktur an C-25 ergab sich auf Grund der



* Institut für Strukturforschung Berlin-Adlershof der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, DDR.

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

¹ LXXXI. Mitteil.: G. Adam, Chr. Horstmann und K. Schreiber, *Chem. Ber.* (im Druck).

² Vgl. V. Prelog und O. Jeger, in R. H. F. Manske (und H. L. Holmes), *The Alkaloids*, Bd. III, S. 247, Academic Press, New York (1953); *Ibid.* Bd. VII, S. 343, New York, London (1960); K. Schreiber, *Ibid.* Bd. X (im Druck).

genannten partialsynthetischen Verknüpfung der Spirosolanole mit den entsprechenden Spirostanen,² durch Abbau von Ib und IIb zu den enantiomeren 5-Methyl-2-piperidonon und weiter zu den enantiomeren 2-Methyl-glutarsäuren³ sowie schliesslich durch Abbau von Ia zu (R)-(-)-4-Amino-3-methyl-buttersäure bzw. (R)-(+)-Methylbernsteinsäure.⁴ Danach besitzen die Solasodan-Alkaloide (I) (25R)-, die Tomatidan-Alkaloide (II) hingegen (25S)-Konfiguration.

Die absolute Konfiguration am Spiran-Kohlenstoffatom 22 liess sich jedoch nicht auf analoge Weise durch chemische Verknüpfung mit sterisch bereits zugeordneten Verbindungen beweisen.² Von einigen Autoren^{5,6} wurde angenommen, dass den (25R)- und (25S)-Spirosolanen die gleiche Seitenketten-Stereochemie zukommt, wie sie für die entsprechenden Iso- (25R) bzw. Neosapogenine (25S) vor allem durch kernmagnetische Resonanzspektroskopie und Röntgenstrukturanalyse eindeutig bewiesen wurde.^{6,7} Danach sollten alle Spirosolan-Alkaloide wie die natürlichen Spirostanen identische (22R)-Konfiguration besitzen, d.h. die (25R)-Solasodane Struktur I, die (25S)-Tomatidane hingegen Struktur III mit axialer Konformation der Methylgruppe an C-25 aufweisen.

Im Gegensatz hierzu waren andere Autoren⁸⁻¹⁰ der Ansicht, dass sich die Solasodan- und Tomatidan-Alkaloide nicht nur in ihrer Stereochemie an C-25, sondern ausserdem durch eine entgegengesetzte Konfiguration auch am Spiran-Kohlenstoffatom 22 unterscheiden, so dass bei Annahme der energetisch begünstigten "horizontalen" Sesselkonformation für den stickstoffhaltigen Ring F der 25-Methylgruppe in beiden Serien eine äquatoriale Stellung zukommt (siehe Formelbilder I und II). Diese Ansicht gründete sich auf folgende Befunde: 1 auf die unterschiedlichen molaren Drehungsbeiträge des Asymmetriezentrums C-22 in den (25R)- und (25S)-Spirosolanen,⁹ 2. auf die entgegengesetzten molaren Rotationsdifferenzen bei N-Acetylierung, N-Nitrosierung und N-Chlorierung,⁹ 3. die ebenfalls entgegengesetzten Cotton-Effekte der N-Nitroso¹¹ bzw. N-Chlor-Derivate¹² und 4. das unterschiedliche Reaktionsverhalten bei N-Bromierung^{10,13} bzw. N-Acetylierung^{8,9} von Vertretern beider Alkaloidserien sowie schliesslich 5. auf die Ergebnisse der

³ K. Schreiber, *Liebig's Ann.* **682**, 219 (1965).

⁴ K. Schreiber, *Chem. Ber.* **98**, 323 (1965).

⁵ W. E. Rosen und D. B. Rosen, *Chem. & Ind.* 1581 (1954); Y. Sato, H. G. Latham, Jr., L. H. Briggs und R. N. Seelye, *J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 6089 (1957); L. Toldy, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **16**, 403 (1958); *Tagungsber. deut. Akad. Landwirtschaftswiss. Berlin* Nr. **27**, 147 (1961).

⁶ L. F. Fieser und M. Fieser, *Steroids*, Reinhold Publ. Corp., New York 1959; *Steroide*, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1961); C. W. Shoppee, *Chemistry of the Steroids* (2nd Edition) Butterworths, London (1964).

⁷ Vgl. *inter alia* R. K. Callow, *Tagungsber. deut. Akad. Landwirtschaftswiss. Berlin* Nr. **27**, 131 (1961); R. K. Callow, V. H. T. James, O. Kennard, J. E. Page, P. N. Paton und L. Riva di Sanseverino, *J. Chem. Soc. C* 288 (1966).

⁸ K. Schreiber, *Abh. deut. Akad. Wiss. Berlin, Kl. Chem., Geol. Biol.* Nr. **7**, 143 (1956).

⁹ Vgl. Lit.³ sowie die dort zitierte Literatur.

¹⁰ P. M. Boll, *Acta. Chem. Scand.* **14**, 783 (1960).

¹¹ P. M. Boll und B. Sjöberg, *Acta Chem. Scand.* **17**, 1176 (1963); K. Schreiber und H. Ripperger, *Arch. Pharmaz.* **296**, 717 (1963); G. Snatzke, H. Ripperger, Chr. Horstmann und K. Schreiber, *Tetrahedron* **22**, 3103 (1966).

¹² H. Ripperger, K. Schreiber und G. Snatzke, *Tetrahedron* **21**, 727 (1965).

¹³ K. Schreiber, Chr. Horstmann und G. Adam, *Chem. Ber.* **98**, 1961 (1965).

stereospezifischen Synthese der Spiroaminoketal-Gruppierung natürlicher Spirosolan-Alkaloide¹⁴ und 27-Nor-spirosolane.¹³

Durch kürzlich durchgeführte NMR-Untersuchungen liess sich eindeutig sichern, dass die 25-Methyl-Gruppe der (25S)-Spirosolane nicht axiale (vgl. III), sondern äquatoriale Konformation besitzt.^{15, 16} Dieser Befund wurde zwar von Boll und von Philipsborn¹⁵ als Bestätigung der (22S:25S)-Spirosolan-Struktur II angesehen, von Toldy und Radics¹⁶ jedoch im Sinne der (22R:25S)-Stereoformel IV mit "hochstehender" Ring-F-Sesselkonformation gedeutet.

Zur Klärung dieser Frage wurde eine Röntgenstrukturanalyse von Tomatidinhydrojodid ($C_{27}H_{45}NO_2 \cdot HJ$, IIb-HJ) durchgeföhrt, über deren Ergebnisse im folgenden berichtet wird.

Von einem Einkristall der Verbindung wurden Weissenberg-Röntgenaufnahmen hergestellt. Die Verteilung der Reflexintensitäten zeigt orthorhombische Symmetrie, die systematischen Auslöschungen führten eindeutig zur Raumgruppe $P 2_1 2_1 2_1$; Gitterkonstanten: $a = 24.1 \text{ \AA}$, $b = 7.4 \text{ \AA}$, $c = 14.0 \text{ \AA}$; in der Elementarzelle befinden sich 4 Moleküle.

Um den Aufwand der Strukturanalyse zu begrenzen, wurde zunächst versucht, die oben ausgeführte Problemstellung (Unterscheidung zwischen den Strukturformeln II–IV) nach Möglichkeit durch Lösung allein der x, z -Projektion der Struktur zu beantworten. In dieser Projektion besitzen die Atome die relativ beste Auflösung.

Ein erster Strukturvorschlag in der x, z -Projektion wurde mittels Pattersonprojektion $P(u, w)$ und einer Minimumfunktion $M_4(x, z)$ gewonnen. Die Lage des schweren Jodatoms konnte daraus unmittelbar lokalisiert werden. Die Projektion der gesamten Struktur wurde schliesslich nach der Methode der "heavy-atom-technique" durch Berechnung mehrerer Approximationszyklen mittels Strukturfaktorrechnungen und Differenz-Fouriersynthesen erhalten.

Zur Lokalisierung der 30 C-, N-, O-Atome (= 60 Koordinatenwerte in der zentrosymmetrischen Projektion) eines Moleküls (= asymmetrischer Teil der Struktur) standen insgesamt 300 symmetrieunabhängige $F(h0l)$ -Strukturfaktoren zur Verfügung; die leichten H-Atome konnten nicht lokalisiert werden. Dies ergibt eine 5fache Überbestimmung bezüglich der Atomkoordinaten, die erfahrungsgemäss für eine eindeutige Koordinatenbestimmung ausreicht.

Die atome des Moleküls besitzen einen mittleren Temperaturfaktor von $B(h0l) = 4.2$. Der abschliessende Diskrepanzfaktor für die x, z -Projektion beträgt $R(h0l) = 14.2\%$. Dieser Wert bestätigt die Richtigkeit der Lösung. Abbildung 1 zeigt die Elektronendichteprojektion der Struktur mit eingezeichnetem Molekülgerüst.

Da in einer Elektronendichtefunktion nur schwerlich zwischen einem C- und einem N-Atom unterschieden werden kann und ausserdem im vorliegenden Fall die Relativlage des Ringes F zur Projektionsebene relativ ungünstig ist, kann allein aus dieser Projektion noch nicht auf die Konfiguration an C-22 geschlossen werden. Daher erwies es sich als erforderlich, mit den Strukturfaktoren $F(h1l)$ verallgemeinerte Elektronendichteprojektionen zu berechnen.

¹⁴ K. Schreiber und G. Adam, *Experientia* 17, 13 (1961); *Liebig's Ann.* 666, 155 (1963); G. Adam und K. Schreiber, *Experientia* 21, 471 (1965); *Tetrahedron* 22, 3591 (1966).

¹⁵ P. M. Boll und W. von Philipsborn, *Acta Chem. Scand.* 19, 1365 (1965).

¹⁶ L. G. Toldy und L. Radics, *Internat. Symposium über Chemie und Stereochemie der Steroid- und Indolalkaloide, Smolenice/ČSSR 1965; Tagungsber. (im Druck); Kémiai Közlemények* 26, 247 (1966).

Mit Hilfe der Pattersonprojektion $P(u,v)$ wurde zunächst die räumliche Lage des schweren Jodatoms bestimmt. Jeweils eine 1.sinus- und 1.cosinus-verallgemeinerte Elektronendichteprojektion wurde mit den Phasen des Jodatoms berechnet. Nach zwei weiteren Rechenzyklen, bei denen auch ungefähre räumliche Koordinatenwerte der C-, N-, O-Atome des Moleküls eingesetzt werden konnten, wurde schliesslich

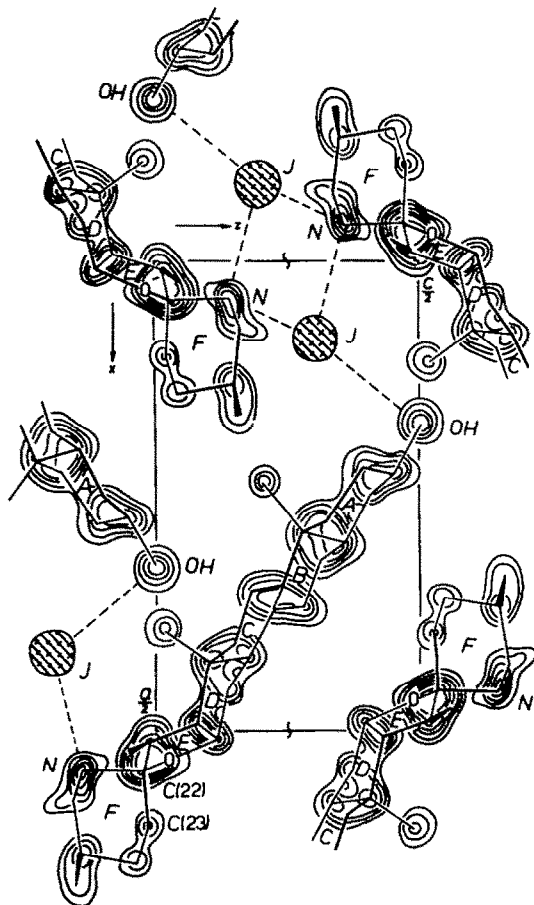


Abb. 1 Elektronendichteprojektion parallel b von Tomatidin-hydrojodid.

die in Abb. 2 gezeigte 1.sinus-verallgemeinerte Elektronendichteprojektion (Molekülgerüst eingezeichnet) erhalten. Daraus ist eindeutig die räumliche Lage des Moleküls in der Elementarzelle, vor allem aber die räumliche Stellung des Ringes F zu erkennen. Die Atome C-24, C-25 und C-26 des Ringes F sowie C-27 besitzen y -Koordinaten kleiner als Null. Danach ist Strukturformel IV bereits auf Grund der hier andersartigen Lage von Ring F auszuschliessen ("hochstehende" Sesselkonformation, alle Atome von Ring F sollten y -Koordinaten grösser als Null besitzen). Darüber hinaus sind in den Elektronendichteprojektionen (Abb. 1 und 2) deutlich die für den Aufbau des Tomatidin-hydrojodid-Kristallgitters notwendigen N-H...J-Wasserstoffbrückenbindungen erkennbar, die damit eine Lokalisierung des Stickstoffatoms

ermöglichen und auf diese Weise das Vorliegen einer (22S)-Konfiguration beweisen. Somit besitzt Tomatidin, zumindest als Hydrojodid, die Struktur des (25S)-5 α ,22 β N-Spirosolan-3 β -ol (IIb).

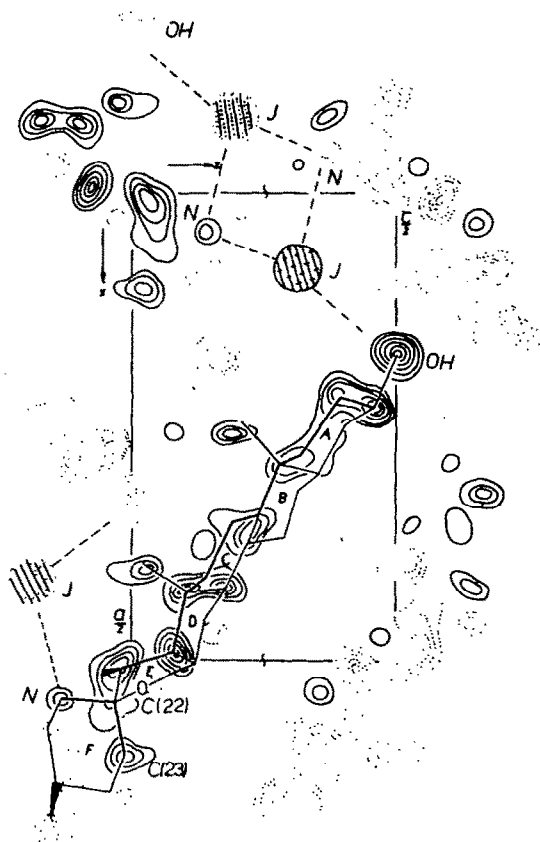


ABB. 2 1.Sinus-verallgemeinerte Elektronendichteprojektion parallel b von Tomatidinhydrojodid. Ausgezogene Konturen = positive Funktionswerte (Koordinatenwerte $0 < y < \frac{1}{2}$), gestrichelte Konturen = negative Funktionswerte (Koordinatenwerte $-\frac{1}{2} < y < 0$).

Vor einiger Zeit erhielten wir Kenntnis von einer unabhängig von uns am Chemischen Laboratorium der Universität Cambridge durchgeführten dreidimensionalen Strukturanalyse von Tomatidin-hydrobromid.¹⁷ Es zeigte sich, dass Tomatidin-hydrobromid und das von uns untersuchte Hydrojodid isomorph sind und dass hinsichtlich der Stereochemie des Tomatidin-F-Ringes grundsätzlich gleiche Ergebnisse erhalten wurden.¹⁸ Da sich jedoch die Cambridger Untersuchungen auf mehr experimentelle Daten stützen und die Verfeinerung schon weit fortgeschritten ist, haben wir auf die weitere Bearbeitung des Hydrojodids verzichtet und verweisen

¹⁷ O. Kennard, 2nd Internat. Congress on Hormonal Steroids, Mailand, Mai 1966; *Referatenband* S. 112; L. Riva di Sanseverino, VII. Internat. Kongress für Kristallographie, Moskau, Juli 1966; *Referatenband* S. 134.

¹⁸ Lit.¹⁷: Tomatidin-hydrobromid, orthorhombisch, Raumgruppe $P 2_1 2_1 2_1$, $a = 14.07 \text{ \AA}$, $b = 7.37 \text{ \AA}$ und $c = 24.7 \text{ \AA}$, $D_m = 1.31$, $D_x = 1.29$, $Z = 4$, $F(000) = 1036$, $R = 10.7\%$.

bezüglich genauer Atomkoordinaten, Valenzabstände und -winkel auf die demnächst erscheinende Veröffentlichung der englischen Autoren.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Weissenbergaufnahmen der h0l-, h1l- und hk0-Reflexe wurden nach der "multiple-film-technique" mit Cu-Röntgenstrahlung hergestellt. Die Schwärzungswerte auf den Filmen wurden photometrisch vermessen, auf Intensitäten umgerechnet und die Intensitätswerte mit Polarisations- und Lorentzfaktor korrigiert; Absorptions- und Extinktionseinflüsse sind nicht berücksichtigt. Nichtbeobachtete Intensitäten wurden mit der Hälfte des schwächsten messbaren Intensitätswertes eingesetzt.

Alle Rechenarbeiten wurden auf dem Rechenautomaten ZRA 1 durchgeführt; die verwendeten Rechenprogramme wurden von den Mitarbeitern des Instituts für Strukturforschung der DAW G. Weiss, G. Kretschmer, Ch. Krause und K. H. Denner hergestellt.

Tomatidin-hydrojodid (IIb-HJ) wurde durch Eindunsten einer äthanol. Lösung von 1.0 g Tomatidin, die 0.32 ml 57-proz. Jodwasserstoffsäure enthielt, gewonnen. Es wurde aus Äthanol/Äther und anschließend noch 2mal aus Äthanol kristallisiert; Schmp. 309° (Zers.; Sintern ab 256°).

Bezüglich der ermittelten Atomkoordinaten vgl. die Tabelle 1.

TABELLE 1. ATOMKOORDINATEN

Atom	x	y*	z
J	0.079	0.115	0.305
O(3)	0.169	0.250	0.493
O(16,22)	0.536	-0.060	0.028
N	0.538	0.100	-0.130
C-1	0.273	0.420	0.335
C-2	0.220	0.420	0.390
C-3	0.224	0.250	0.456
C-4	0.240	0.080	0.400
C-5	0.300	0.110	0.345
C-6	0.305	-0.040	0.295
C-7	0.368	-0.070	0.289
C-8	0.370	0.100	0.210
C-9	0.358	0.230	0.235
C-10	0.292	0.230	0.276
C-11	0.356	0.390	0.170
C-12	0.395	0.400	0.150
C-13	0.422	0.230	0.117
C-14	0.424	0.080	0.189
C-15	0.467	-0.070	0.150
C-16	0.516	0.040	0.138
C-17	0.492	0.230	0.089
C-18	0.395	0.230	0.020
C-19	0.241	0.230	0.196
C-20	0.510	0.300	-0.015
C-21	0.530	0.510	-0.041
C-22	0.551	0.120	-0.023
C-23	0.611	0.100	-0.014
C-24	0.645	-0.050	-0.044
C-25	0.633	-0.070	-0.150
C-26	0.572	-0.070	-0.178
C-27	0.672	-0.250	-0.155

* Die y-Koordinaten sind relativ ungenau, da sie nicht verfeinert wurden. Sie geben nur die prinzipielle richtige räumliche Zuordnung der Atome.

Anerkennung—Unser besonderer Dank gilt Fräulein I. Seidel für die Durchführung aller technischen Arbeiten und für die Vorbereitung und Unterstützung bei der Auswertung der umfangreichen Rechenarbeiten. Frau. Prof. Dr. K. Dornberger-Schiff danken wir für das stete Interesse an der Arbeit und für kritische Durchsicht des Manuskriptes.