

RÖNTGENSTRUKTURANALYSE VON VERALKAMIN-HYDROJODID¹

E. HÖHNE

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

G. ADAM und K. SCHREIBER

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

und

J. TOMKO

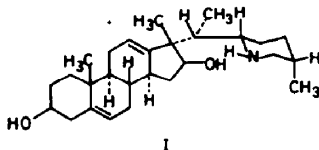
Chemisches Institut der Slowakischen Akademie der Wissenschaften, Bratislava, ČSSR

(Received in Germany 5 February 1968; accepted for publication 19 February 1968)

Abstract—X-ray analysis of veralkamine hydroiodide ($C_{27}H_{43}NO_2 \cdot HI \cdot CH_3OH$) has determined the structure of this minor alkaloid isolated from *Veratrum album* subsp. *lobelianum* (Bernh.) Suessenguth as (22*S*:25*S*)-22,26-epimino-17 β -methyl-18-nor-cholesta-5,12-diene-3 β ,16 β -diol [(17*S*:22*S*:25*S*)-22,26-epimino-18(13 \rightarrow 17)-*abeo*-cholesta-5,12-diene-3 β ,16 β -diol, I] confirming the afore-published¹ chemical and spectroscopic evidence; the final value of the discrepancy R (hkl) was 0.13.

IN DER voranstehenden Mitteilung dieser Reihe¹ berichteten wir über die Ergebnisse chemischer und spektroskopischer Untersuchungen zur Struktur von Veralkamin, einem Nebenalkaloid von *Veratrum album* subsp. *lobelianum* (Bernh.) Suessenguth.²

Auf der Grundlage und zur Ergänzung dieser Befunde wurde eine Röntgenkristallanalyse von Veralkamin-hydrojodid ($C_{27}H_{43}NO_2 \cdot HI \cdot CH_3OH$) durchgeführt. Danach handelt es sich um ein Steroidalkaloid neuartigen Typs, dem die Struktur (22*S*:25*S*)-22,26-Epimino-17 β -methyl-18-nor-cholesta-5,12-dien-3 β ,16 β -diol [(17*S*:22*S*:25*S*)-22,26-Epimino-18(13 \rightarrow 17)-*abeo*-cholesta-5,12-dien-3 β ,16 β -diol, I] zukommt.



Von einem kugelig geschliffenen Einkristall von Veralkamin-hydrojodid stellte man mit Hilfe von Cu-Strahlung Weissenbergaufnahmen her, denen die experimentellen Röntgenintensitäten I (hkl) entnommen wurden. Der Kristall besitzt monokline Symmetrie mit der nichtzentrosymmetrischen Raumgruppe $P2_1$. Die Gitterkonstanten betragen $a = 15.5 \text{ \AA}$, $b = 9.24 \text{ \AA}$ und $c = 10.36 \text{ \AA}$; $\beta = 108.0^\circ$; die Elementarzelle enthält 2 Moleküle $C_{27}H_{43}NO_2 \cdot HI \cdot CH_3OH$.

Zunächst wurde mit den Röntgenintensitäten I (h0l) die Pattersonprojektion $P(u, w)$ berechnet und aus ihr mittels Minimumfunktion ein erster Strukturvorschlag

für die zentrosymmetrische x,z -Projektion gewonnen. Diese Projektion wurde nach der Methode der Schweratomtechnik in mehreren Rechenzyklen mittels Struktur-factorrechnungen, Fouriersynthesen und Differenz-Fouriersynthesen gelöst und bis auf einen Diskrepanzfaktor von $R(h0l) = 0.15$ verfeinert.

Erhebliche Schwierigkeiten bereitet dagegen die räumliche Lokalisierung aller jener Atome, die gemäss der Raumgruppe $P2_1$ eine nichtzentrosymmetrische Anordnung besitzen. Da die beiden schweren Jodatome in der Elementarzelle eine räumlich zentrosymmetrische Anordnung aufweisen und daher zu den Imaginärteilen der Strukturfaktoren keine Beiträge liefern,* konnte die nichtzentrosymmetrische Atomanordnung des gesamten Moleküls demnach nicht nach der oben erwähnten Methode der "Schweratomtechnik" ermittelt werden.

Ausgehend von der in der x,z -Projektion bekannten Struktur wurde unter Berücksichtigung bereits vorliegender chemisch-spektroskopischer Befunde¹ ein erster Vorschlag für die Raumstruktur der Ringe A, B und C des Moleküls gewonnen. Hiervon ausgehend wurde in insgesamt 15 schrittweisen Approximationszyklen mittels Differenz-Fouriersynthesen von verallgemeinerten Projektionen $\rho_K(x, z)$ und von räumlichen Elektronendichteverteilungen $\rho(x, y, z)$ die Raumstruktur des ganzen Moleküls erhalten. Abschliessend wurde eine dreidimensionale Verfeinerung aller

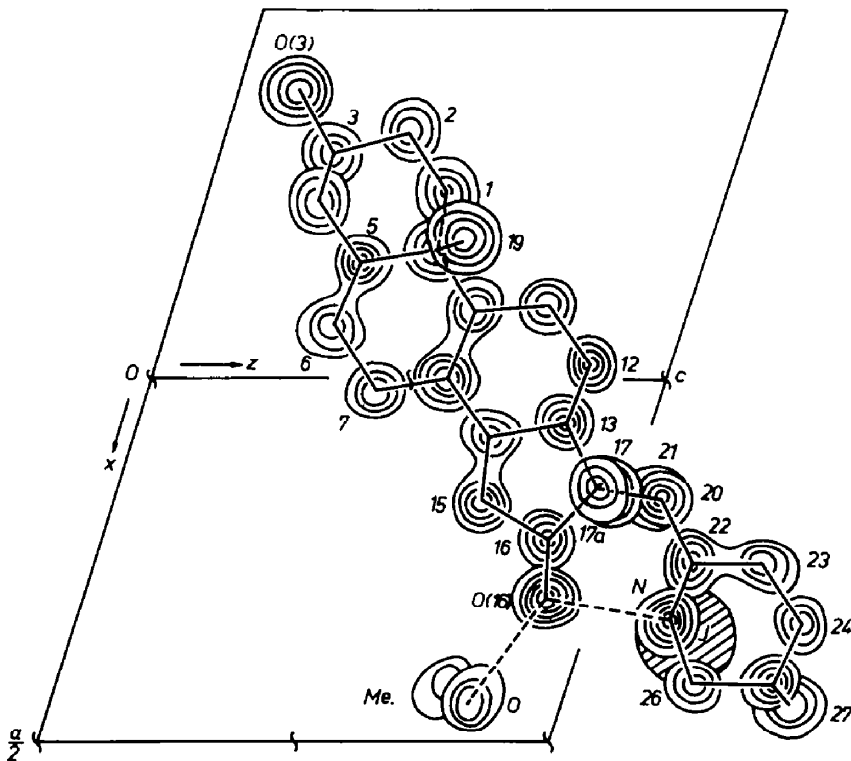


ABB. 1. Schnitt durch die Atomschwerpunkte der räumlichen Elektronendichteverteilung. Die Numerierung der Atome entspricht den in Tabelle 1 angegebenen Koordinatenwerten und bezieht sich ausschliesslich auf das durch Höhenschichtenlinien dargestellte Molekül.

* Von dem hier nicht messbaren Effekt der anomalen Röntgenstreuung muss abgesehen werden.

Atomkoordinaten und der individuellen isotropen Temperaturfaktoren nach der Methode der kleinsten Quadrate durchgeführt; der Diskrepanzfaktor $R(hkl)$ betrug danach 0-13.

Abb. 1 zeigt die räumliche Elektronendichteverteilung von Veralkamin-hydrojodid parallel zur a,c -Fläche. Tabelle 1 enthält die Atomkoordinaten entsprechend der in Abb. 1 dargestellten Atomanordnung sowie die individuellen isotropen Temperaturfaktoren B_{100} aller lokalisierten Atome. In Tabelle 2 sind die Bindungswinkel, in Tabelle 3 die Bindungslängen angegeben.

TABELLE 1. ATOMKOORDINATEN UND INDIVIDUELLE ISOTROPE TEMPERATURFAKTOREN B_{100}

Atom	x	y	z	B_{100}
C1	-0-2528	0-658	0-4717	7-7
C2	-0-3381	0-689	0-3561	4-5
C3	-0-3133	0-687	0-2196	5-8
C4	-0-2418	0-795	0-2126	5-3
C5	-0-1596	0-751	0-3386	5-7
C6	-0-0777	0-775	0-3194	5-7
C7	0-0078	0-766	0-4381	3-1
C8	-0-0009	0-791	0-5757	2-0
C9	-0-0871	0-710	0-5873	7-1
C10	-0-1723	0-770	0-4790	3-8
C11	-0-1022	0-691	0-7332	5-1
C12	-0-0189	0-725	0-8413	3-0
C13	0-0588	0-745	0-8227	3-3
C14	0-0803	0-737	0-6969	7-6
C15	0-1734	0-764	0-7074	5-1
C16	0-2194	0-744	0-8498	3-8
C17	0-1548	0-765	0-9320	6-6
C17a	0-1525	0-934	0-9406	7-1
C19	-0-2006	0-918	0-5289	5-3
C20	0-1663	0-700	1-0720	3-8
C21	0-1581	0-534	1-0643	15-6
C22	0-2464	0-772	1-1700	4-7
C23	0-2451	0-784	1-3142	5-6
C24	0-3322	0-780	1-4275	7-8
C25	0-4219	0-740	1-4012	3-7
C26	0-4170	0-707	1-2488	6-4
C27	0-4417	0-581	1-4487	8-5
O(3)	-0-3953	0-717	0-1129	7-2
O(16)	0-3021	0-826	0-8947	5-6
N	0-3242	0-690	1-1610	3-4
J	0-35937	0-250	1-20413	6-9
C } CH_3OH	0-4277	0-825	0-8199	10-0
O }	0-4057	0-663	0-7717	15-0

Auf Grund dieser Ergebnisse ist die durch Formelbild I wiedergegebene Struktur von Veralkamin eindeutig ermittelt, womit das bisher in natürlichen Verbindungen noch nicht festgestellte 17 β -Methyl-18-nor-17-iso-cholestan-Kohlenstoffgerüst be-

wiesen wurde, mit dem alle vorliegenden chemisch-spektroskopischen Befunde¹ in Einklang stehen.

In Abb. 1 ist ausserdem das im Veralkamin-hydrojodid-Kristall vorhandene Methanolkolekül lokalisiert, dessen Hydroxygruppe eine intermolekulare O—H...O-Wasserstoffbrücke (2.78 Å) zum Sauerstoffatom an C-16 bildet. Eine intramolekulare zweite Wasserstoffbrücke (2.94 Å) ist zwischen der 16 β -OH-Gruppe und dem Stickstoffatom erkennbar. Das in Abb. 1 schraffiert gekennzeichnete symmetrieabhängige Jodatome liegt in dieser Projektion hinter dem Stickstoffatom (vgl. Koordinaten in Tabelle 1), mit dem es durch eine N—H...J-Wasserstoffbrücke (4.10 Å) verbunden ist. Eine weitere H-Brücke (3.50 Å) tritt zwischen dem Jodatome und der β -OH-Gruppe eines benachbarten Moleküls auf. Durch diese zwischen-

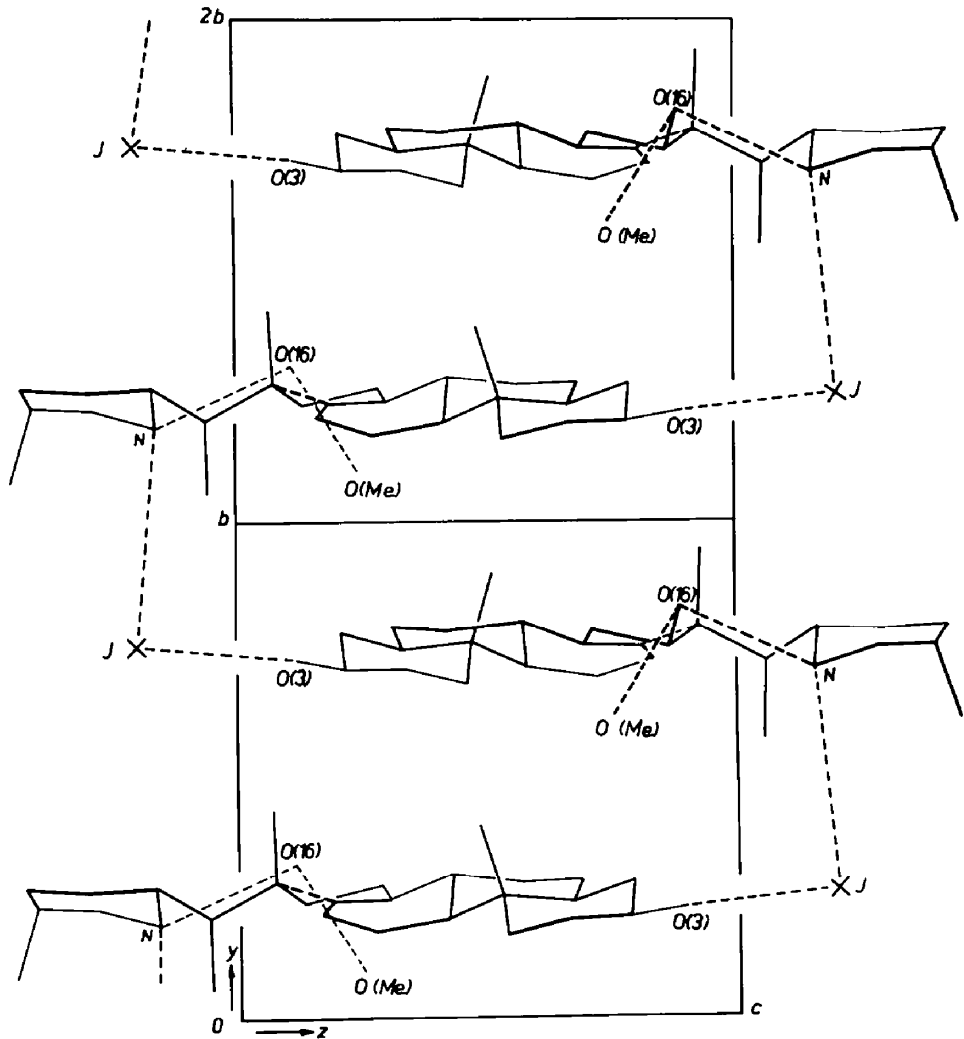


ABB. 2. Räumliche Anordnung der Moleküle im Kristallgitter (Gestrichelte Linien = Wasserstoffbrücken).

TABELLE 2. BINDUNGSLÄNGEN (Å)

C(1)–C(2) = 1.52	C(16)–C(17) = 1.52
C(2)–C(3) = 1.57	C(17)–C(17a) = 1.56
C(3)–C(4) = 1.52	C(17)–C(20) = 1.52
C(4)–C(5) = 1.57	C(20)–C(21) = 1.53
C(5)–C(10) = 1.53	C(20)–C(22) = 1.50
C(5)–C(6) = 1.37	C(22)–C(23) = 1.50
C(6)–C(7) = 1.51	C(23)–C(24) = 1.50
C(7)–C(8) = 1.48	C(24)–C(25) = 1.56
C(8)–C(9) = 1.58	C(25)–C(26) = 1.58
C(8)–C(14) = 1.56	C(25)–C(27) = 1.55
C(9)–C(10) = 1.55	
C(9)–C(11) = 1.60	N–C(22) = 1.46
C(10)–C(1) = 1.61	N–C(26) = 1.47
C(10)–C(19) = 1.57	O–C(3) = 1.44
C(11)–C(12) = 1.47	O–C(16) = 1.45
C(12)–C(13) = 1.30	
C(13)–C(14) = 1.44	N.....O(16) = 2.94
C(13)–C(17) = 1.59	N.....J = 4.10
C(14)–C(15) = 1.45	O(3)...J = 3.50
C(15)–C(16) = 1.43	O(16)...O(CH ₃ OH) = 2.78

molekularen Kontakte kommt es zu einer kettenförmigen Verknüpfung der Moleküle, wodurch Bänder parallel *b* entstehen, die in *y*-Richtung unendlich ausgedehnt sind (Abb. 2). Zwischen diesen Bändern wirken nur Van der Waals-Kräfte.

EXPERIMENTELLER TEIL

Veralkamin-hydrojodid wurde durch Versetzen einer Lösung von 50 mg Veralkamin in 1 ml Methanol mit 0.016 ml 57-proz. Jodwasserstoffsäure erhalten. Die Einkristalle wurden durch Kristallisation aus Methanol/absol. Äther gezüchtet und bildeten farblose Nadeln der Zusammensetzung C₂₇H₄₄NO₂·HJ·CH₃OH, Schmp. 260° (Zers.). Zur Analyse wurde bei 100° über P₂O₅/Paraffin getrocknet, wobei das Kristallmethanol abgegeben wird. (C₂₇H₄₄JNO₂ (541.6) Ber.: C, 59.88; H, 8.19; Gef.: C, 60.05; H, 8.17; Gewichtsverlust beim Trocknen. Ber.: für 1 CH₃OH 5.6; Gef.: 6.1 %).

Weissenberg-Röntgenaufnahmen der h0l-, h1l-, h2l-, h3l- und hk0-Reflexe wurden von einem kugelig geschliffenen Einkristall (Ø etwa 0.1 mm) nach der "multiple-film-technique" mit Cu-Strahlung hergestellt. Die Schwärzungswerte auf den Filmen wurden photometrisch gemessen, auf relative Intensitätswerte umgerechnet und diese mit Polarisations-, Lorentz- und Aufspaltungsfaktor ($\alpha_1 - \alpha_2$) korrigiert. Absorptions- und Extinktionseinflüsse sind nicht berücksichtigt. Nichtbeobachtete Reflexe wurden mit $\frac{2}{3}$ des schwächsten messbaren Intensitätswertes eingesetzt. Insgesamt standen 560 symmetrieunabhängige Strukturfaktoren zur Bestimmung der 99 räumlichen Atomkoordinaten zur Verfügung.

Alle Rechenarbeiten wurden auf dem Rechenautomaten ZRA 1 und Elliot NE 503 durchgeführt; die benutzten Programme wurden von den Mitarbeitern des Instituts für Strukturforschung der DAW G. Weiss, G. Kretschmer, Ch. Krause, K. H. Denner und K. H. Benens hergestellt.

Danksagung—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. Herrn Dr. H. H. Worch danken wir für fruchtbare Diskussionen sowie Frau Prof. Dr. K. Dornberger-Schiff für das fördernde Interesse an der Arbeit und kritische Durchsicht des Manuskriptes.

TABELLE 3. BINDUNGSWINKEL

C(2)–C(1)–C(10) = 113·7°	C(15)–C(16)–C(17) = 110·0°
C(1)–C(2)–C(3) = 107·3°	C(15)–C(16)–O(16) = 112·2°
C(2)–C(3)–C(4) = 115·2°	C(17)–C(16)–O(16) = 116·1°
O(3)–C(3)–C(2) = 105·8°	C(13)–C(17)–C(16) = 103·8°
O(3)–C(3)–C(4) = 109·7°	C(13)–C(17)–C(17a) = 97·1°
C(3)–C(4)–C(5) = 102·7°	C(13)–C(17)–C(20) = 115·8°
C(4)–C(5)–C(6) = 113·7°	C(16)–C(17)–C(17a) = 100·9°
C(4)–C(5)–C(10) = 115·9°	C(16)–C(17)–C(20) = 125·0°
C(6)–C(5)–C(10) = 121·1°	C(20)–C(17)–C(17a) = 109·8°
C(5)–C(6)–C(7) = 120·6°	C(17)–C(20)–C(21) = 110·9°
C(6)–C(7)–C(8) = 116·3°	C(17)–C(20)–C(22) = 106·9°
C(7)–C(8)–C(9) = 109·4°	C(21)–C(20)–C(22) = 121·5°
C(7)–C(8)–C(14) = 114·9°	C(20)–C(22)–C(23) = 115·8°
C(9)–C(8)–C(14) = 107·0°	C(20)–C(22)–N = 105·6°
C(8)–C(9)–C(10) = 110·0°	C(23)–C(22)–N = 111·6°
C(8)–C(9)–C(11) = 120·0°	C(22)–C(23)–C(24) = 118·9°
C(10)–C(9)–C(11) = 111·7°	C(23)–C(24)–C(25) = 121·7°
C(1)–C(10)–C(5) = 102·2°	C(24)–C(25)–C(26) = 116·7°
C(1)–C(10)–C(9) = 107·0°	C(24)–C(25)–C(27) = 105·9°
C(1)–C(10)–C(19) = 106·0°	C(26)–C(25)–C(27) = 94·3°
C(5)–C(10)–C(9) = 107·7°	C(25)–C(26)–N = 111·6°
C(5)–C(10)–C(19) = 122·8°	C(22)–N –C(26) = 126·4°
C(9)–C(10)–C(19) = 110·0°	
C(9)–C(11)–C(12) = 109·5°	J.....N....O(16) = 119·8°
C(11)–C(12)–C(13) = 125·0°	J.....N –C(22) = 126·3°
C(12)–C(13)–C(14) = 128·0°	J.....N –C(26) = 87·9°
C(12)–C(13)–C(17) = 129·5°	O(16).N –C(22) = 88·7°
C(14)–C(13)–C(17) = 102·1°	C(26)–N....O(16) = 109·7°
C(8)–C(14)–C(13) = 110·0°	
C(8)–C(14)–C(15) = 123·8°	J.....O(3) –C(3) = 111·5°
C(13)–C(14)–C(15) = 115·7°	C(16)–O(16).N = 84·8°
C(14)–C(15)–C(16) = 103·3°	O(3)..J.....N = 92·3°

LITERATUR

- Alkaloide aus *Veratrum album* subsp. *lobelianum* (Bernh.) Suessenguth, XVI. Mitteil.; XV. Mitteil.: J. Tomkó, A. Vassová, G. Adam und K. Schreiber, *Tetrahedron* **24**, 4865 (1968).
Vorläufige Mitteil.: J. Tomko, A. Vassová, G. Adam, K. Schreiber und E. Höhne, *Tetrahedron Letters* 3907 (1967).
- J. Tomko, I. Bendik, Š. Bauer und I. Mokry, *Pharm. Zentralhalle* **99**, 313 (1960).