

STEREOCHEMIE VON VERATRUM-ALKALOIDEN ORD- UND RÖNTGENSTRUKTURANALYTISCHE BEWEISE FÜR EINE C-BOOTKONFORMATION IN TETRAHYDROVERALKAMIN- DERIVATEN*

E. HÖHNE und I. SEIDEL

Zentralinstitut für Physikalische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, 1199
Berlin-Adlershof, DDR

G. ADAM und K. SCHREIBER

Institut für Biochemie der Pflanzen des Forschungszentrums für Molekularbiologie und Medizin der
Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, 401 Halle/Saale, DDR

und

J. TOMKO

Institut für Chemie der Slowakischen Akademie der Wissenschaften Bratislava, CSSR

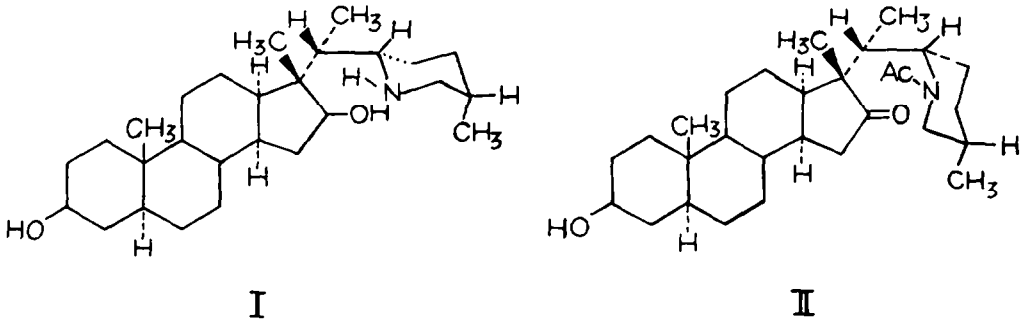
(Received in Germany 7 March 1972; Received in the UK for publication 10 April 1972)

Abstract—From ORD-measurements *cis* annelation of rings C and D as well as C-boat conformation in the 16-carbonyl derivative II of tetrahydroveralkamine I is indicated. In the case of tetrahydroveralkaminehydroiodide an accomplished x-ray analysis shows a simultaneous existence of both C chair and boat conformers (2:1) in the crystalline state. The unit cell of II-hydroiodide is orthorhombic with space group $P 2_1 2_1 2_1$ and lattice parameters $a = 21.809$, $b = 7.187$ and $c = 17.026$ Å.

VOR einiger Zeit berichteten wir über die Strukturaufklärung des Veratrum-Alkaloids Veralkamin, dessen Konstitution und Stereochemie mit Hilfe chemisch-spektroskopischer Methoden¹ und Röntgenkristallstrukturanalyse des Hydrojodids² als (22S:25S)-22,26-Epimino-17 β -methyl-18-nor-cholesta-5,12-dien-3 β ,16 β -diol ermittelt wurde. Veralkamin erwies sich damit als erstes natürlich vorkommendes Pflanzensteroid mit fehlender angularer 18-Methyl-Gruppe.† Bei vollständiger Hydrierung dieser Veratrum-Base mit PtO₂/Eisessig wird Tetrahydroveralkamin I erhalten. Zur Ermittlung der Stereochemie am neugebildeten Asymmetriezentrum C-13 wurden ORD-Befunde am N-Acetyl-16-keton II herangezogen, das aus Tetrahydroveralkamin I in 4 Stufen zugänglich ist.¹ Bekanntlich werden bei 5 Ringketonen in Halbesselkonformation Vorzeichen und Grösse des Cottoneffektes entscheidend von der Anordnung der Ringkohlenstoffatome selbst bestimmt.⁴ In Übereinstimmung mit der Oktantenregel ist hierbei für C/D-*trans*-verknüpfte 16-Keto-steroiden ein stark negativer ($a - 279$), für entsprechende C/D-*cis*-verknüpfte 16-Ketone ein positiver Cottoneffekt ($a + 137$) zu erwarten.⁵ Der gemessene positive a -Wert von + 17 (Dioxan) bzw. + 4 (Methanol) beweist die C/D-*cis*-Verknüpfung des Hydrindan-Ringsystems und damit eine erfolgte stereospezifische Hydrierung der

* Inzwischen wurde mit Fukujosonoron aus *Adonis amurensis* ein weiteres pflanzliches Steroid mit fehlender angularer Methylgruppe isoliert.³

† Nachfolgend wurden mit Fukujosonoron aus *Adonis amurensis*³ und stachyteron A aus *Stachyurus praecox*⁷ weitere Steroide mit fehlender angularer 18-Methylgruppe in Pflanzen gefunden.



Δ^{12} -Doppelbindung im Veralkamin zur 13α (H)-Konfiguration. Jedoch zeigt die gefundene kleine molekulare Amplitude, dass in II keine Halbesselkonformation des D-Ringes vorliegen kann. Untersuchungen an Dreiding-Modellen machen deutlich, dass eine solche Raumstruktur IIa wegen sterischer Hinderung zwischen dem axialen 11β -H-Atom und der über den D-Ring ragenden $17a$ -Methylgruppe (Abstand 1.8 \AA) auszuschliessen ist (vgl. Abb. 1). Hingegen entfällt diese van der Waals-Pressung in der

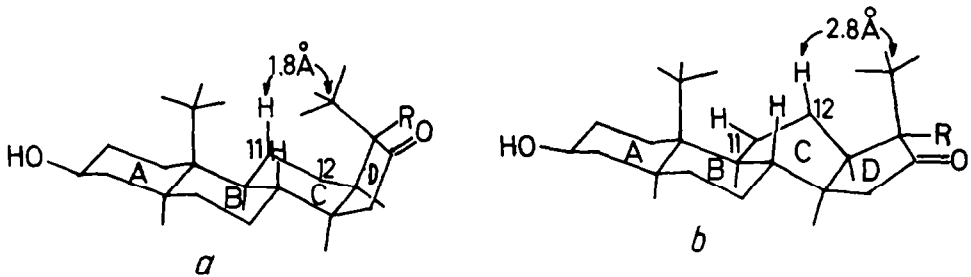


ABB. 1. C-Sessel- und Bootkonformation (a und b) von N-Acetyl-tetrahydroveralkamin-16-keton II.

zweiten möglichen Konformation IIb, in der Ring C in Bootkonformation und damit verbunden ein ebener D-Ring vorliegt. Laut Oktantenprojektion (vgl. Abb. 2) ist für Konformation IIb ein schwach positiver Cottoneneffekt zu erwarten, der auf den Beitrag der im linken oberen Oktanten liegenden Ringe A und B zurückgeführt werden kann. Die experimentell gefundenen a -Werte von $+17$ bzw. $+4$ beweisen somit eindeutig sowohl die 13α (H)-Konfiguration als auch Konformation IIb und stellen ein seltenes Beispiel für die gleichzeitige Ermittlung von Konfiguration und Konformation mit Hilfe von ORD-Messungen dar.

Zur unabhängigen Untersuchung dieser anomalen sterischen Verhältnisse wurde weiterhin eine Röntgenkristallstrukturanalyse von Tetrahydroveralkamin-hydrojodid $C_{27}H_{47}NO_2 \cdot HJ$ durchgeführt. Die Verbindung kristallisiert orthorhombisch in der Raumgruppe $P2_1 2_1 2_1$ mit den Gitterkonstanten $a = 21.809$, $b = 7.187$ und $c = 17.026 \text{ \AA}$. In der Elementarzelle befinden sich 4 Moleküle. Nach Lokalisierung des Jodatoms mittels dreidimensionaler Pattersonfunktion wurde mit dessen Phasenbeiträgen zu den Strukturfaktoren eine räumliche β -Fouriersynthese nach Ramachandran und Raman⁶ berechnet. Dabei wurde in erster Näherung bereits die

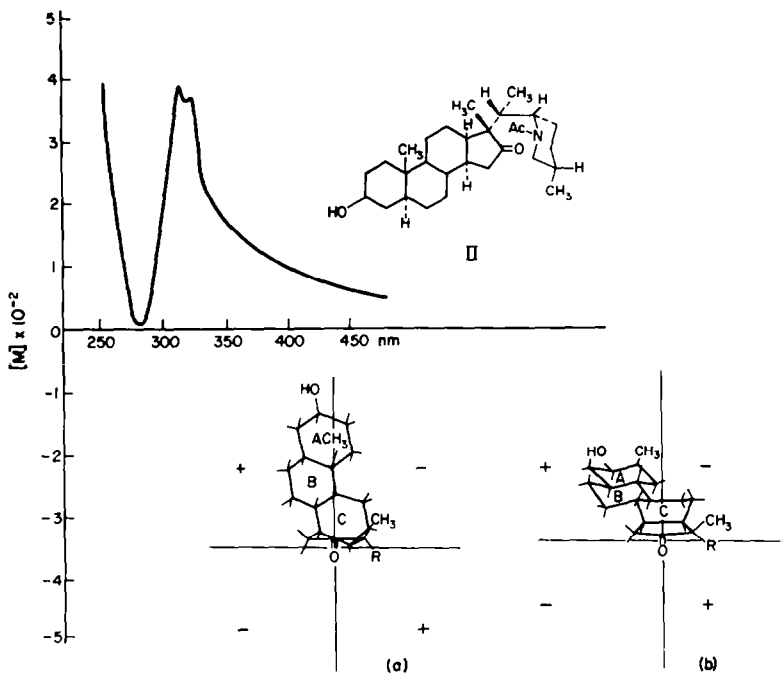


ABB. 2. ORD-Kurve von N-Acetyl-tetrahydroveralkamin-16-keton II und Oktantenprojektionen der beiden Konformeren IIa und b.

räumliche Lage des Gesamtmoleküls erkannt. Die Raumstruktur der Ringe A und B konnte dabei als gesichert vorausgesetzt werden. Nach weiterer Verfeinerung durch drei räumliche Differenzelektronendichtecyclen und 13 Rechenzyklen nach der Methode der kleinsten Felderquadrate wurden die Lagekoordinaten aller Atome (ausser Wasserstoff) und ihre individuellen isotropen Temperaturfaktoren sowie die anisotropen Wärmeschwingungsparameter des Jodatoms bis auf einen Diskrepanzfaktor von $R(hkl) = 0.1087$ bestimmt. Insgesamt standen 1534 Reflexe zur Verfügung. Die Lagekoordinaten einschliesslich ihrer mittleren Standardabweichungen sowie die zugehörigen isotropen Temperaturfaktoren aller Atome sind in Tab. 1 enthalten.

Das Ergebnis der durchgeführten Röntgenkristallstrukturanalyse von I-Hydrojodid bestätigt das für Veralkamin^{1,2} ermittelte ungewöhnliche 18-nor-17 β -Methyl-17-iso-22,26-epiminocholestan-Grundskelett. In Übereinstimmung mit den oben diskutierten ORD-Befunden am 16-Keton II liegen die Ringe C/D *cis*-verknüpft vor. Im Hinblick auf die Konformation des Ringes C sind folgende Befunde von besonderem Interesse:

Für das C-Atom 12 wurden überraschenderweise 2 Elektronendichtemaxima gefunden, die in der räumlichen Lage C(12) einer Sesselkonformation, in der Lage C(12*) jedoch einer Bootkonformation des Ringes C entsprechen (vgl. Abb. 3 und 4). Wie im Verlauf der Verfeinerung eindeutig nachgewiesen werden konnte, treten diese beiden Atomlagen im Verhältnis 2/3 zu 1/3 auf und beweisen ein gleichzeitiges Vorliegen von verspannten Sessel- und Bootkonformeren des Ringes C im Kristallgitter.

TABELLE I. ATOMKOORDINATEN UND ISOTROPE TEMPERATURFAKTOREN MIT IHREN STANDARDABWEICHUNGEN σ

Atom	x	y	z	$\sigma(x)$	$\sigma(y)$	$\sigma(z)$	B_{iso}	$\sigma(B)$
J	0-14173	0-15878	0-40050	0-00007	0-00032	0-00009		
O (3)	0-2378	0-0169	0-0135	0-0008	0-0031	0-0010	6-2	0-4
O(16)	0-2370	0-1808	0-1526	0-0007	0-0030	0-0008	5-3	0-4
N	0-1637	0-4236	0-2253	0-0006	0-0027	0-0008	2-8	0-3
C (1)	0-4026	0-1308	0-3971	0-0009	0-0041	0-0013	4-6	0-5
C (2)	0-3438	0-1527	0-4507	0-0011	0-0048	0-0014	5-9	0-6
C (3)	0-3153	0-9611	0-4605	0-0012	0-0047	0-0014	5-6	0-6
C (4)	0-1381	0-1828	-0-0002	0-0010	0-0039	0-0012	4-3	0-4
C (5)	0-4191	0-8124	0-4479	0-0008	0-0040	0-0010	3-3	0-4
C (6)	0-4633	0-6720	0-4837	0-0009	0-0042	0-0012	4-1	0-5
C (7)	0-4831	0-1293	0-0781	0-0010	0-0042	0-0012	4-6	0-5
C (8)	0-4502	0-3187	0-1016	0-0008	0-0036	0-0011	3-3	0-4
C (9)	0-4987	0-4617	0-1295	0-0009	0-0038	0-0011	3-4	0-4
C(10)	0-4502	0-0040	0-4326	0-0008	0-0036	0-0010	2-5	0-4
C(11)	0-4666	0-6505	0-1513	0-0012	0-0054	0-0015	6-4	0-6
C(12)	0-4136	0-6277	0-2178	0-0017	0-0070	0-0022	8-0	0-8
C(13)	0-3759	0-4523	0-2071	0-0009	0-0040	0-0012	4-3	0-5
C(14)	0-4067	0-2827	0-1682	0-0008	0-0036	0-0011	3-3	0-4
C(15)	0-3492	0-1468	0-1422	0-0010	0-0044	0-0012	4-9	0-5
C(16)	0-2942	0-2463	0-1846	0-0009	0-0035	0-0011	3-2	0-4
C(17)	0-3082	0-4637	0-1778	0-0008	0-0038	0-0011	3-2	0-4
C(17a)	0-3037	0-5322	0-0938	0-0010	0-0042	0-0014	5-1	0-5
C(19)	0-0224	0-9022	0-0070	0-0011	0-0044	0-0014	5-5	0-6
C(20)	0-2691	0-5866	0-2317	0-0009	0-0036	0-0011	3-4	0-4
C(21)	0-2719	0-5291	0-3249	0-0010	0-0041	0-0012	4-5	0-5
C(22)	0-1997	0-5974	0-2062	0-0009	0-0039	0-0012	3-9	0-5
C(23)	0-1699	0-7740	0-2445	0-0011	0-0044	0-0014	5-4	0-6
C(24)	0-1039	0-7903	0-2111	0-0013	0-0050	0-0017	7-2	0-7
C(25)	0-0676	0-6154	0-2280	0-0010	0-0044	0-0013	5-1	0-6
C(26)	0-0979	0-4319	0-1979	0-0010	0-0042	0-0014	4-6	0-5
C(27)	0-0489	0-6089	0-3155	0-0011	0-0045	0-0014	5-7	0-6
C(12)*	0-4061	0-6344	0-1594	0-0033	0-0140	0-0042	8-4	0-8

Hierbei dürfte es sich um ein bereits in Lösung vorhandenes, beim Kristallisationsvorgang eingefrorenes Konformerengleichgewicht handeln. Im Gegensatz dazu liegt die 16-Carbonylverbindung II nach obigen ORD-Befunden ausschliesslich in C-Bootkonformation vor. Dieser Unterschied wird durch den Einfluss der in I vorhandenen starken intramolekularen N-H...O(16)-Wasserstoffbrücke erklärt, die zur Ausbildung eines 7-gliedrigen Ringes führt und im Keton II nicht möglich ist. Sie wird im Tetrahydroveralkamin I IR-spektroskopisch¹ mit einer Wellenzahlverschiebung von $\sim \Delta - 400 \text{ cm}^{-1}$ und in I-Hydrojodid röntgenstrukturanalytisch durch einen gefundenen N-H...O(16)-Abstand von 2,68 Å angezeigt. Diese intramolekulare H-Brücke verursacht eine envelope-Konformation des D-Ringes (C-16 unterhalb der Ringebene) und eine starke Verspannung des gesamten cis-Hydrindan-Ringsystems. Dadurch wird in der C-Sesselkonformation von I-Hydrojodid der van der Waals-Abstand zwischen dem axialen 11 β -H-Atom und der 17a-Methylgruppe auf $> 3 \text{ Å}$ vergrössert, so dass im Gegensatz zu II die Existenz einer

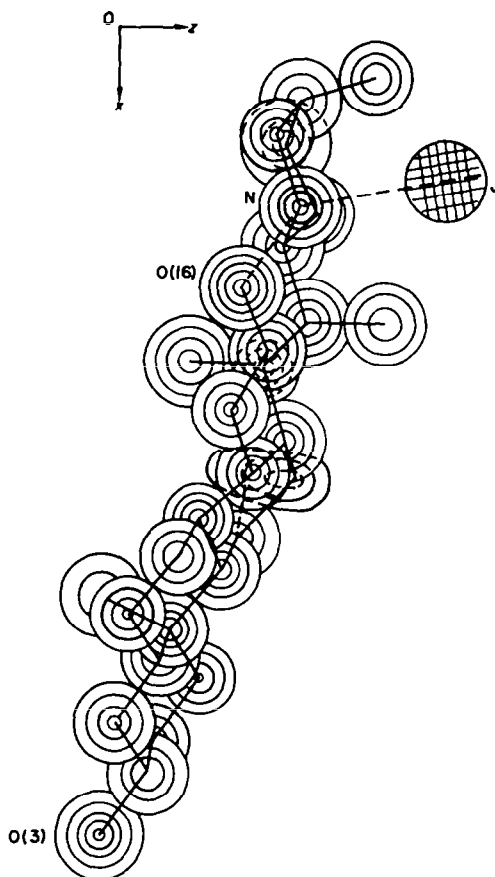


ABB. 3. Räumliche Elektronendichteverteilung von Tetrahydroveralkamin-hydrojodid.

B-Sesselkonformation energetisch möglich wird. Die Ringverspannung äussert sich auch sehr deutlich in einer Aufweitung der Bindungswinkel zwischen C(8)-C(14)-C(13), C(12)-C(13)-C(17) und C(12)-C(13)-C(14), für die abnorm grosse Werte von 117·7, 120·5 bzw. 118·3° gefunden werden. Demgegenüber steht eine Verkleinerung der beiden Innenwinkel C(14)-C(15)-C(16) und C(13)-C(17)-C(16) des Cyclopentanringes mit 100·8 bzw. 96·1°. Auch für die Ring C-Innenwinkel an den Atomen 11, 12, 13 und 14 werden entsprechend dieser Verspannung Aufweitungen mit Werten von 113·2, 112·7, 118·3° und 117·7° beobachtet. Alle übrigen Bindungswinkel im Molekül, wie auch die Bindungsabstände liegen im normalen Bereich.

Wie aus Abb. 5 ersichtlich, wird der intermolekulare Zusammenhalt im Kristallgitter ähnlich wie bei Veralkamin-hydrojodid² durch drei intermolekulare H-Brückenbindungen O(16)-H···O(3), O(3)-H···J und N-H···J mit entsprechenden Abständen von 2·64, 3·49 und 3·54 Å vermittelt, die zu einer dreidimensionalen Vernetzung der Moleküle führen.

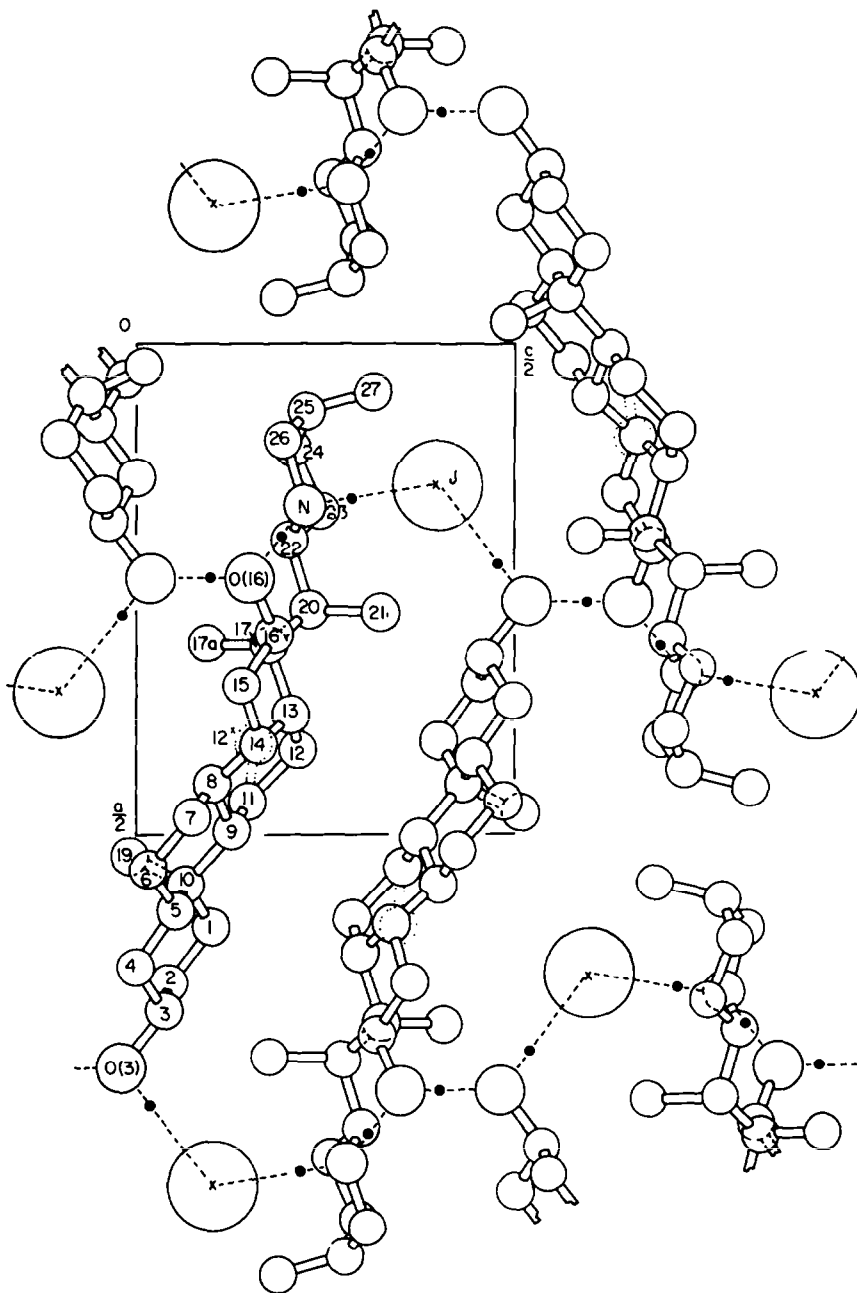


Abb. 4. Räumliche Relativanordnung von Tetrahydroveralkamin-hydrojodid in der Elementarzelle parallel zur b-Achse. Die Wasserstoffbrücken wurden schematisch linear dargestellt, wobei jeweils die asymmetrische Position des Wasserstoffs als verstärkter Punkt angedeutet ist.*

* Obwohl die H-Atome nicht direkt aus der Elektronendichtefunktion zu ermitteln sind, war eine Zuordnung der am den H-Brücken beteiligten Wasserstoffatome aus kristallchemischen Gründen eindeutig möglich.

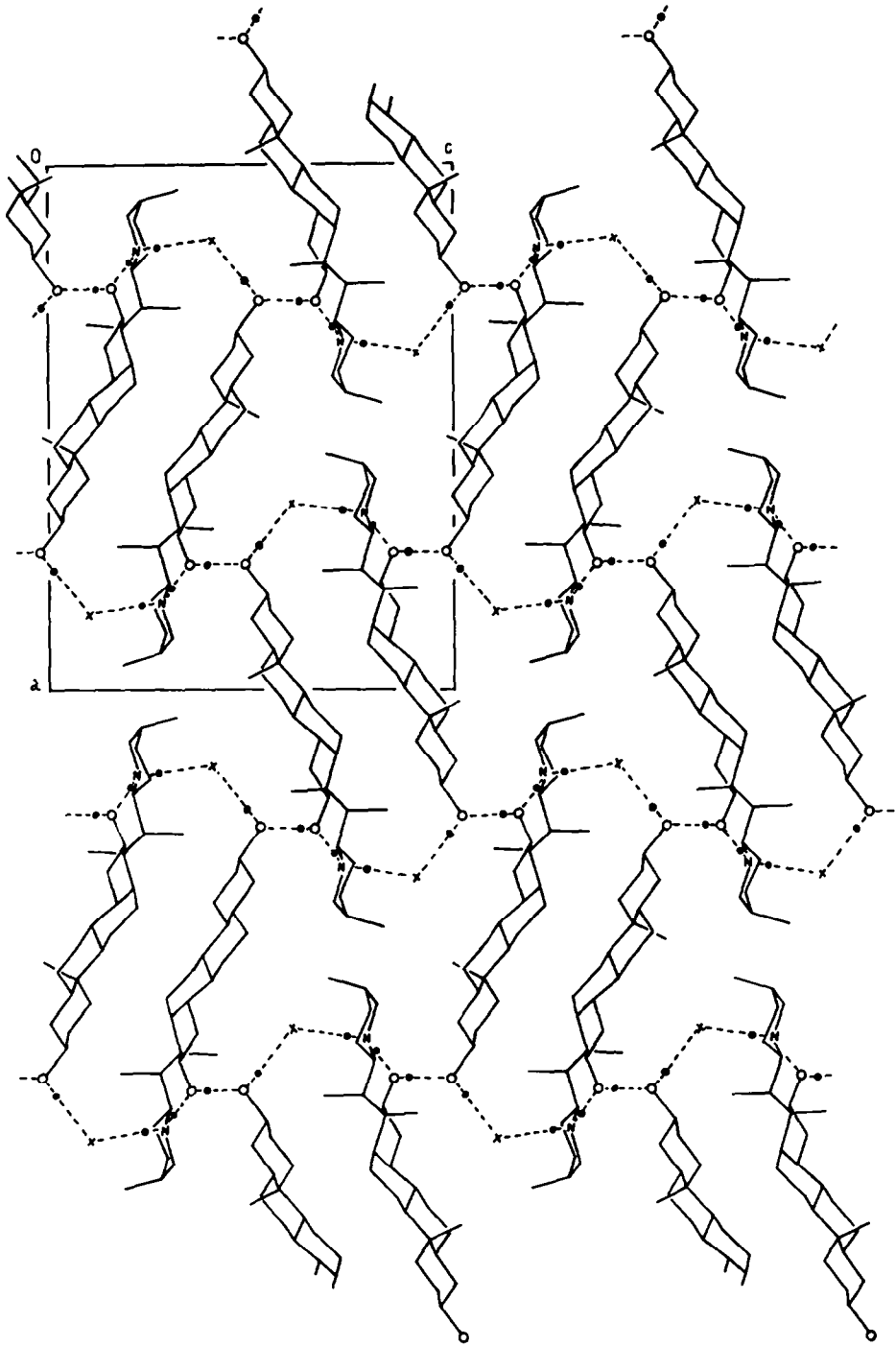


ABB. 5. Packung von Tetrahydroveralkamin-hydrojodid im Kristallgitter. Hierbei wurde vereinfachend nur das C-Sesselkonformere dargestellt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Tetrahydroveralkamin-hydrojodid wurde durch Versetzen einer Lösung von 50 mg *Tetrahydroveralkamin* in 2 ml Methanol mit 0.016 ml 57-proz. Jodwasserstoffsäure erhalten. Die Einkristalle wurden aus Methanol/Aceton/Hexan gezüchtet und bilden lange Nadeln vom Schmp. 324° (Zers.). Zur Analyse wurde bei 100° über P₂O₅/Paraffin getrocknet. (C₂₇H₄₇NO₂·HJ (545.6) Ber: C, 59.44; H 8.87; Gef: C, 59.82; H, 9.08%).

"Equi-inclination"-Weissenberg-Röntgenaufnahmen der h0l-, h1l-, h2l-, h3l-, h4l und h5l-Reflexe wurden von einem Einkristall der Grösse 0.05 × 0.16 × 0.08 mm nach der "multiple-film-technique" mit ungefilterter 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 2/3 des schwächsten messbaren Intensitätswertes eingesetzt.

Insgesamt standen 1534 symmetrieunabhängige Strukturfaktoren zur Bestimmung der räumlichen Atomkoordinaten zur Verfügung. Alle Rechenarbeiten wurden nach Programmen von Ahmed, bearbeitet von H. G. Weiss und K. H. Benens, Zentralinstitut für Kybernetik und Informationsprozesse der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, durchgeführt.

LITERATUR

- * Alkaloide aus *Veratrum album* subsp. *lobelianum* (Bernh.) Süessenguth, XXIII. Mitteil.—XXII. Mitteil.: J. Tomko, V. Brazdová, und Z. Voticky, *Tetrahedron Letters* 3041 (1971)
- ¹ J. Tomko, A. Vassová, G. Adam und K. Schreiber, *Tetrahedron* 24, 4865 (1968)
- ² E. Höhne, G. Adam, K. Schreiber und J. Tomko, *Ibid.* 24, 4875 (1968)
- ³ Y. Shimizu, Y. Sato und H. Mitsuhashi, *Experientia* 25, 1129 (1969)
- ⁴ W. Klyne, *Tetrahedron* 13, 29 (1961); C. Djerassi und W. Klyne, *Proc. nat. Acad. Sci.* 48, 1093 (1962)
- ⁵ Vgl. C. W. Shoppee, *The Chemistry of Steroids*, S. 35, Butterworths, London (1964)
- ⁶ G. N. Ramachandran und S. Raman, *Acta Cryst.* 12, 957 (1959)
- ⁷ S. Imai, E. Mürata, S. Fūjioka, T. Matsūoka, M. Noreeda und K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 7510 (1970)