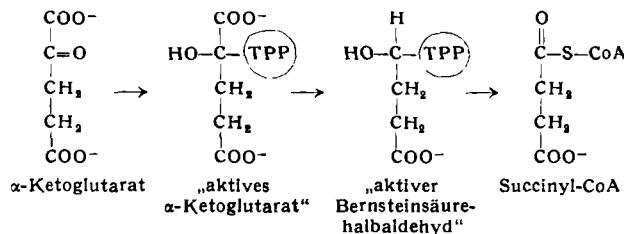


Wir sind zur Zeit damit beschäftigt, die Struktur des „aktiven Glykolaldehyds“ mit ähnlichen Methoden, wie wir sie beim „aktiven Acetaldehyd“ angewendet haben, zu studieren. Wahrscheinlich handelt es sich in Analogie zum „aktiven Acetaldehyd“ um 2-(α,β -Dihydroxyäthyl)-TPP.

IX. „Aktiver Bernsteinsäurehalbaldehyd“

Wir haben einige erste Anhaltspunkte dafür, daß bei der Oxydation von α -Ketoglutarat mit α -Ketoglutarat-Oxydase zu Succinyl-Coenzym A als Zwischenprodukte „aktives α -Ketoglutarat“ und „aktiver Bernsteinsäurehalbaldehyd“ auftreten⁵¹⁾. Versuche zur Isolierung und Charakterisierung dieser Zwischenprodukte sind im Gange. In Analogie zu den vorstehend geschilderten TPP-abhängigen Reaktionen ist zu erwarten, daß bei diesen Zwischenprodukten Bernsteinsäurehalbaldehyd bzw. α -Ketoglutarat an das C-Atom 2 des Thiazolringes von TPP gebunden sind, so daß sich der im Schema 5 skizzierte Reaktionsverlauf ergibt.

⁵¹⁾ J. Witt, unveröffentlicht.



Schema 5. Vorschlag für den Reaktionsweg der oxydativen Decarboxylierung von α -Ketoglutarat zu Succinyl-CoA

Schluß

Man kann hoffen, daß mit den nun zur Verfügung stehenden Methoden bald die letzten Einzelheiten des Wirkungsmechanismus von Thiaminpyrophosphat geklärt werden. Damit wird ein halbes Jahrhundert nach der Entdeckung des ersten TPP-abhängigen Enzyms durch Carl Neuberg²⁾ und ein Viertel-Jahrhundert nach der Entdeckung der Stoffwechselfunktion des Vitamins B₁ als Thiaminpyrophosphat durch Karl Lohmann³⁾ ein besonders interessantes und daher viel bearbeitetes Kapitel der biochemischen Forschung zu Ende geschrieben werden können.

Einbegangen am 4. August 1961 [A 159]

C₂₁-Steroide des Pflanzenreiches

Von Prof. Dr. RUDOLF TSCHESCHE

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

Es wird über die N-freien C₂₁-Steroid-glykoside und ihre Konstitutionsbestimmung berichtet. Die Aglycone gehören entweder dem Δ^5 -Pregnen- oder dem 5 α -Pregnantyp an oder sie weisen das Skelett des C-Nor-D-homopregnens auf. Vom normalen Steroid-Typ lassen sich durch Aminierung in Stellung 3 und/oder 20 die zahlreichen Alkaloide dieser Gruppe ableiten. Es werden die biochemischen Fragestellungen behandelt, die mit der Entdeckung dieser neuen Steroidgruppe zusammenhängen.

Einleitung

Während im Tierreich C₂₁-Steroide in Gestalt des Gelbkörperhormons Progesteron und der Nebennierenrinden-Hormone Cortison, Hydrocortison, Aldosteron usw. gut untersucht und seit längerer Zeit bekannt sind, wurden im Pflanzenreich analoge Verbindungen erst in den letzten Jahren zahlreicher beobachtet und in ihrem chemischen

Aufbau zum Teil geklärt. C₂₁-Steroide des Pflanzenreiches treten mit Ausnahme der Alkaloide als Glykoside auf. Sie wurden erstmals in verschiedenen Spezies der Gattung *Digitalis* gefunden und erhielten daher die Bezeichnung Digitalanol-Derivate¹⁾. Diese Bezeichnung soll beibehalten werden, auch nachdem in anderen Pflanzen solche Verbindungen gefunden

¹⁾ R. Tschesche u. G. Buschauer, Liebigs Ann. Chem. 603, 59 [1957].

Glykosid	Zusammensetzung	Zucker*)	Vorkommen	Aglykon	Zusammensetzung
Pregnan-Derivate					
Diginin ²⁾)	C ₂₈ H ₄₀ O ₇	1 Dn	<i>Digitalis purpurea</i> u. <i>lanata</i>	Diginigenin	C ₂₁ H ₃₈ O ₄
Digitalonin ³⁾)	C ₂₈ H ₄₀ O ₈	1 Dig	<i>D. spec.</i>	Diginigenin	C ₂₁ H ₃₈ O ₄
Digofolein ^{1,4)})	C ₂₈ H ₄₀ O ₈	1 Dn	<i>D. purpurea</i> u. <i>lanata</i>	Digifologenin	C ₂₁ H ₃₈ O ₅
Lanafolein ¹⁾)	C ₂₈ H ₄₀ O ₈	1 Ol	<i>D. lanata</i>	Digifologenin	C ₂₁ H ₃₈ O ₈
Digipronin ^{5,6,8)})	C ₂₈ H ₄₀ O ₉	1 Dig	<i>D. spec.</i>	Digiprogenin	C ₂₁ H ₃₈ O ₆
Digipurpurin ⁴⁾)	C ₂₉ H ₄₂ O ₁₄	3 Dx	<i>D. purpurea</i>	Digipurpurogenin	C ₂₁ H ₃₂ O ₄
Purpinin ^{6,7)})	C ₂₉ H ₄₂ O ₁₃	3 Dn	<i>D. spec.</i>	Purpnigenin	C ₂₁ H ₃₂ O ₄
Purpronin ⁷⁾)	C ₂₉ H ₄₀ O ₁₄	3 Dn	<i>D. spec.</i>	Purprogenin	C ₂₁ H ₃₀ O ₆
Digacetinlin ⁸⁾)	C ₄₃ H ₆₄ O ₁₈	3 Dx	<i>D. spec.</i>	Digacetigenin	C ₂₁ H ₃₈ O ₆ + 1 Acetyl
nicht isoliert ⁹⁾)	—	1 Essigs.	<i>Xysmalobium undulatum</i> R.Br.	5 α -Pregnan-3 β -ol-20-on	C ₂₁ H ₃₄ O ₂
nicht isoliert ⁹⁾)	—	x Glu	<i>X. undulatum</i> R.Br.	Δ^5 -Pregnen-3 β -ol-20-on	C ₂₁ H ₃₄ O ₂
C-Nor-D-homopregnene-Derivate					
nicht isoliert ¹⁰⁾)	—	1 Glu 1 Benzoës. 1 Zimts.	<i>Sarcostemma australe</i> R.Br.	Sarcostin	C ₂₁ H ₃₄ O ₆ + 1 H ₂ O
nicht isoliert ¹¹⁾)	—	—	<i>Cynanchum caudatum</i> Max.	Cynanchogenin	C ₂₁ H ₃₂ O ₆ + 1 -OC-C ₆ H ₁₀

*) Dn = α -Diginose, Ol = α -Oleandrose, Dx = α -Digitoxose, Dig = α -Digitalose, Glu = α -Glucose

Tabelle 1. C₂₁-Steroide des Pflanzenreiches

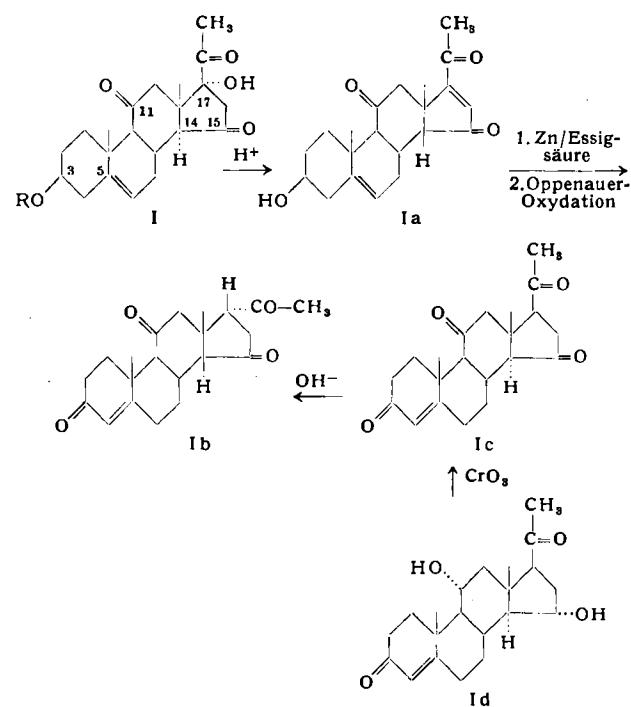
(Fußnoten von Tabelle 1 s. S. 728)

worden sind. Während die meisten Digitanole das unveränderte Pregnan-Gerüst aufweisen, liegt im Sarcostin und Cynanchogenin das C-Nor-D-homopregnane-Skelett vor, wie es auch von Alkaloiden des Jervin-, Veratramin- und Cevin-Typs bekannt ist. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über N-freie Digitanol-Derivate, deren Konstitution geklärt werden konnte.

Die Konstitution der neuen Aglykone

Digipronin

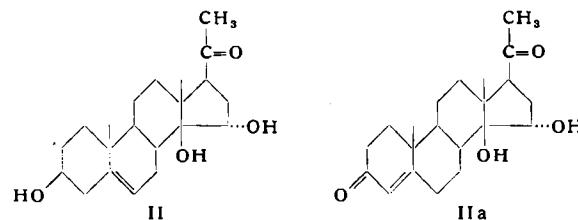
Die Konstitution dieses Aglykons wurde von D. Satoh¹²⁾ in folgender Weise ermittelt: Digipronin (I; R = D-Digitalose) wird durch H⁺ oder OH⁻ an C-14 epimerisiert, wobei die ursprüngliche trans-Verknüpfung der Ringe C und D in die cis-Verknüpfung übergeht. Energische Hydrolyse mit H⁺ entfernt den Zucker Digitalose vom OH an C-3, und eliminiert die OH-Gruppe an C-17 unter H₂O-Abspaltung (Ia). Die neue Δ¹⁶-Doppelbindung kann auf Grund ihrer Lage zwischen den beiden Carbonylgruppen in Stellung 15 und 20 mit Zink und Essigsäure hydriert werden. Dabei erhält die Seitenkette α-Konfiguration. Oppenauer-Oxydation liefert das Tetraketon Ib. Diese Verbindung wurde partialsynthetisch aus 11α-Hydroxy-progesteron bereitet: durch mikrobiologische Oxydation mit *Calonectria decora* erhält man 11α,15α-Dihydroxy-progesteron (Id), das sich mit Chromsäure zu einem Tetraketon (Ic) oxydieren läßt. Mit OH⁻ entsteht daraus unter Epimerisierung an C-14 und C-17 (Ib). Damit ist eine Beziehung zwischen Digipronin und einem bekannten Steroidderivat hergestellt und die Stellung der Sauerstoff-Funktionen in der Molekel ermittelt worden. Daß die Doppelbindung im Digipronin zwischen C-5 und C-6 steht, ergibt sich aus der Bildung eines Δ⁴-3-Ketons bei der Oppenauer-Oxydation (Ib).



- ²⁾ W. Karrer: Festschrift für E. Barelly, Basel 1936, S. 238; Chem. Zbl. 1936, II, 2727.
³⁾ D. Satoh, H. Ishii, Y. Oyama u. T. Wada, Chem. Pharmac. Bull. [Tokyo] 4, 284 [1956].
⁴⁾ R. Tschesche u. G. Grimmer, Chem. Ber. 88, 1569 [1955].
⁵⁾ D. Satoh, H. Ishii, Y. Oyama, T. Wada u. T. Okumura, Chem. Pharmac. Bull. [Tokyo] 4, 284 [1956]; Chem. Abstr. 51, 7650 [1957].
⁶⁾ R. Tschesche, G. Lipp u. G. Grimmer, Liebigs Ann. Chem. 606, 160 [1957].
⁷⁾ D. Satoh, H. Ishii u. Y. Oyama, Chem. Pharmac. Bull. [Tokyo] 8, 657 [1960].
⁸⁾ R. Tschesche, W. Hammerschmidt u. G. Grimmer, Liebigs Ann. Chem. 614, 136 [1958].
⁹⁾ R. Tschesche u. G. Snatzke, Liebigs Ann. Chem. 636, 105 [1960].
¹⁰⁾ J. W. Cornforth u. J. Campbell Earl, J. chem. Soc. [London] 7939, 737; 1940, 1443.
¹¹⁾ H. Mitsuhashi u. Y. Shimizu, Chem. Pharmac. Bull. [Tokyo] 7, 949 [1959].
¹²⁾ D. Satoh, Chem. Pharmac. Bull. [Tokyo] 8, 270 [1960].

Purpnigenin

Diese Verbindung (II) wurde ebenfalls von D. Satoh und Mitarb.⁷⁾ isoliert. Ihre Konstitution konnte H. Ishii¹³⁾ sichern, indem er II mit 14β,15α-Dihydroxyprogesteron (IIa) in Beziehung setzte. IIa entsteht aus Δ^{4,14}-Pregnadien-3,20-dion durch Oxydation mit Perbenzoësäure und Öffnung des 14α,15α-Epoxydringes mit HClO₄. Aus Purpnigenin erhält man IIa bei der Oxydation nach Oppenauer. Auch die drei mit IIa an C-14 und C-15 isomeren Verbindungen haben H. Hasegawa und Mitarb.¹⁴⁾ synthetisiert.



Purprogenin⁷⁾

Dieses Digitanol-Derivat ist ein Monoketo-purpnigenin, da die Wolff-Kishner-Reduktion von Purpnigenin zum gleichen Produkt führt, wie die von Purprogenin. Für die Stellung der zusätzlichen Ketogruppe kommen auf Grund der leichten Dioxim-Bildung vor allem die Positionen 1 oder 12 in Frage. Purprogenin reagiert wie Purpnigenin mit Perjodsäure unter Spaltung der 14,15-Glykolkuppierung.

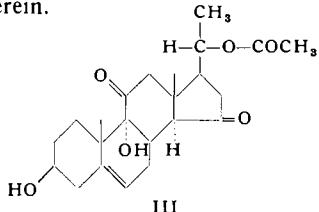
Digacetigenin¹⁵⁾

Digacetigenin enthält zwei Ketogruppen, von denen eine auf Grund des IR-Spektrums im Ring D angenommen werden muß. Außerdem sind eine tertiäre und zwei sekundäre Hydroxylgruppen vorhanden. Eine der sek. OH-Gruppen ist acetyliert, die andere ist frei und steht vermutlich mit β-Konfiguration an C-3. Sie vermittelt die Verknüpfung mit dem Zuckerteil des Glykosids. Bei der Oxydation nach Oppenauer geht sie in eine Ketogruppe über, die im Molekül vorhandene Doppelbindung wandert in Konjugation zu dieser Gruppe (UV-Maximum bei 240 m μ). Oxydiert man Desacetyl-digacetigenin mit Chromsäure in Pyridin, so entsteht ein Triketon, die 3-OH-Gruppe wird unter den gewählten Bedingungen nicht angegriffen. Die neue Ketoverbindung zeigt im Gegensatz zum Digacetigenin im IR-Spektrum die Bande für aktiviertes Methyl bei 1357 cm⁻¹. Die acetylierte sek. OH-Gruppe dürfte also an C-20 stehen. Da das Triketon nicht die Eigenschaften eines 1,3-Diketons aufweist, eine der ursprünglichen Ketogruppen aber im Fünfring D stehen muß, kommt für diese Ketogruppe nur die Position 15 in Frage. Damit stimmt überein, daß Digacetigenin durch OH⁻ leicht isomerisiert wird, entsprechend der leichten Umlagerung eines trans-Perhydroindanons in das cis-Derivat. Aus den Inkrementen der molaren Drehung läßt sich für die 20-OH-Gruppe die α_F-Konfiguration*) wahrscheinlich machen.

Die zweite Ketogruppe, nach dem IR-Spektrum in einem Sechsring gelegen, könnte die Stellung 11 einnehmen, da sie nur schwer zu oximieren ist. Damit stimmt überein, daß die Abspaltung der tertiären OH-Gruppe mit Thionylchlorid/Pyridin zu einem α,β-ungesättigten Keton führt, das auf Grund des UV-Maximums bei 252 m μ ein Δ⁸-11-Keton sein könnte. Δ⁸⁽¹¹⁾-12-Ketone absorbieren um 12 bis 14 m μ kurzwelliger. Wie das IR-Spektrum zeigt, ist die Ketogruppe im Fünfring an der Konjugation mit der neu gebildeten Doppelbindung nicht beteiligt. Die wahrscheinlichste Stellung für die tert. OH-Gruppe bleibt C-9. Die

- ¹³⁾ H. Ishii, Chem. Pharmac. Bull. [Tokyo] 9, 411 [1961].
¹⁴⁾ H. Hasegawa, Y. Sato u. K. Tsuda, Chem. Pharmac. Bull. [Tokyo] 9, 409 [1961].
¹⁵⁾ R. Tschesche, W. Hammerschmidt u. G. Snatzke, Liebigs Ann. Chem. 642, 199 [1961].
*) Nomenklatur siehe L. F. Fieser u. M. Fieser: Steroide. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961, S. 372.

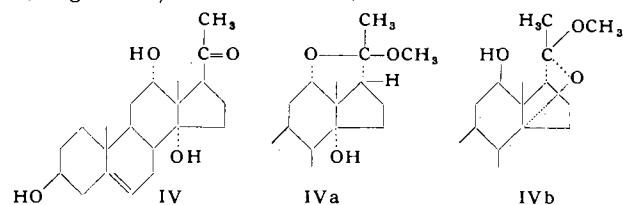
OH-Gruppe sollte dann α -Konfiguration haben. Formel III stimmt am besten mit den am Digacetigenin erhaltenen Befunden überein.



Digipurpurogenin

Das Glykosid Digipurpurin findet sich im Vergleich zu anderen Digitanolglykosiden relativ reichlich in den Blättern von *Digitalis purpurea* (ca. 10% der Cardenolidglykoside). Das Aglykon wurde von R. Tschesche und Mitarb.¹⁶⁾ als Δ^5 -Pregnen-3 β .12 α .14 α -triol-20-on (IV) erkannt. Bei energetischer Behandlung mit Säure geht es in ein Aglykon II über, das statt der 12 α - eine 12 β -OH-Gruppe enthält. Die Konstitution der Digipurpurogenine I und II ergibt sich folgendermaßen: Zunächst wurde aus I und II die tertiäre OH-Gruppe an C-14 mit Thionylchlorid/Pyridin abgespalten und das erhaltene $\Delta^{5,14}$ -Dien katalytisch hydriert. Dabei entsteht zwischen Ring A und B wie zwischen Ring C und D trans-Verknüpfung. Die gebildeten Verbindungen sind 5 α -Pregnan-3 β .12 α -diol-20-on und 5 α -Pregnan-3 β .12 β -diol-20-on. Beide lassen sich aus dem Spirostanolderivat Hecogenin herstellen. Die Reduktion der 12-Ketogruppe in dieser Verbindung mit NaBH₄ liefert ein Gemisch der 12 α - und 12 β -Derivate, die an Al₂O₃ getrennt werden können. Ihr Abbau über die Pseudogenine nach E. R. Marker ergibt die beiden 5 α -Pregnadiolone. Damit ist Digipurpurogenin mit einem bekannten Steroid in Beziehung gesetzt und die Stellung der Sauerstoff-Funktionen bis auf die der tert.OH-Gruppe festgelegt worden.

Digipurpurogenin I gibt bei aufeinanderfolgender Behandlung mit Alkali und alkoholischer Säure den Methyläther eines Cyclohalbacetals (IVa), das sich durch Ringschluß zwischen der 20-Ketogruppe und der 12 α -OH-Gruppe bildet. Im IR-Spektrum dieses Methyläthers ist die Bande der Ketogruppe verschwunden. Auch Digipurpurogenin II bildet (etwas schwieriger) ein Cyclohalbetal, bei dem zum Aufbau des Ringes die tertiäre OH-Gruppe an C-14 herangezogen wird. Aus sterischen Gründen dürfte sich ein solches Cyclohalbetal nur dann bilden, wenn die 14-OH-Gruppe α -Konfiguration hat (IVb). Damit läßt sich auch die gegenüber den Cardenoliden viel schwierigere Abspaltung dieser OH-Gruppe verständlich machen: in den Cardenoliden hat die 14-OH-Gruppe β -Konfiguration. Die Epimerisierung der OH-Gruppe an C-12 mit Säure kann vielleicht durch eine intermediäre Assoziation oder Ringbildung mit dem OH an C-14 (beide haben α -Konfiguration) erklärt werden.

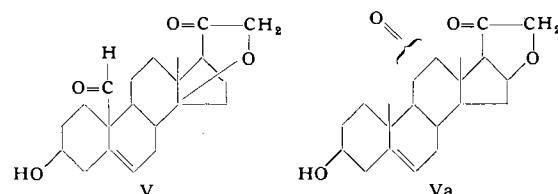


Diginigenin

Das am längsten bekannte Glykosid dieser Gruppe ist Diginin. W. Karrer²⁾ entdeckte es 1936 in den Blättern von *Digitalis purpurea*. Sein Aglykon kommt auch im Glykosid Digitalonin vor. Die Untersuchungen von C. W. Shoppee

und T. Reichstein¹⁷⁾ sowie von C. W. Shoppee¹⁸⁾ führten zur Partialformel (Va) für Diginigenin, in der die Angliederung der Sauerstoffbrücke und die Stellung einer Carbonylgruppe zweifelhaft sind. Besonders wichtig ist, daß es Shoppee gelang, mit Hilfe der Wolff-Kishner-Reduktion und durch Hydrierung zu einem Kohlenwasserstoff Diganan zu gelangen, von dem J. Press und T. Reichstein¹⁹⁾ durch Synthese zeigten, daß es sich um 5 α .14 β .17 α -Pregn-5-en-20-dion handelt. Ein Zwischenprodukt des Abbaus ist 5 α .14 β .17 α -Pregn-3.20-dion, womit Diginigenin mit einem bekannten Steroid in Beziehung gesetzt und außerdem die Stellung zweier Sauerstofffunktionen ermittelt worden ist.

In weiteren Arbeiten, vor allem am naheverwandten Digifologenin (siehe unten), haben R. Tschesche und Mitarb. versucht, Aussagen über die Stellung der beiden Carbonylsauerstoffe zu gewinnen. Aus der UV-Absorption bei 309 m μ ergab sich eine Carbonylfunktion als Aldehydgruppe an C-10. Sie wird durch NaBH₄ bevorzugt reduziert; die CO-Gruppe in Stellung 20 wird infolge sterischer Hinderung schwerer angegriffen. Da die Sauerstoffbrücke auf Grund der Befunde von Shoppee an ein tertiäres C geknüpft sein muß, wurde die frühere Formel (Va) zu (V) geändert. Die nun zwischen C-21 und C-14 gelegene Sauerstoffbrücke macht auch die sterische Hinderung der 20-Ketogruppe verständlich. Die Δ^5 -Doppelbindung ergibt sich aus dem positiven Ausfall der Witter-Stone-Reaktion und daraus, daß Diginigenin nach Oppenauer zu einem α,β -ungesättigten Keton zu oxydieren ist²⁰⁾. Diginigenin und das im nächsten Abschnitt beschriebene Digifologenin geben eine positive Legal-Reaktion, einen positiven Kedde-Test und reduzierende Triphenyltetrazolium-chlorid. Diese Reaktionen werden auf die aktivierte Methylengruppe in Stellung 21 zurückgeführt.



Digifologenin

Digifolein ist ein steter Begleiter des Diginins und wurde zuerst von Tschesche und Grimmer⁴⁾ rein isoliert. Sein Aglykon Digifologenin findet sich auch im Lanafolein (aus *Digitalis lanata*-Blättern¹⁾). Hier ist es an den bis dahin nicht in der Natur beobachteten Zucker D-Oleandrose gebunden. Digifologenin²¹⁾ ist das 2-Hydroxyderivat des Diginogens und diesem in Farbreaktionen, Drehung, UV und IR-Absorption sehr ähnlich. Mit Aceton bildet es ein Acetonid und wird von Perjodsäure schnell angegriffen. Aus der Geschwindigkeit der Chromsäure-Oxydation an C-3 wird auf äquatoriale Stellung der OH-Gruppe geschlossen. Digifologenin muß daher ein 2 β .3 β -Diol sein. Damit steht in Einklang, daß beim Dihydro-digifologenin neuerdings Beziehungen zwischen der Aldehydgruppe an C-10 und dem OH an C-3 (Cyclohalbetal-Bildung) nachgewiesen werden konnten²²⁾. Das Produkt der Perjodsäureoxydation zeigt eine UV-Absorption bei 228 m μ , die damit erklärt wird, daß in dem entstandenen 2,3-Secoaaldehyd die Δ^6 -Doppelbindung in die Δ^4 -Stellung, d. h. in Konjugation zur 3-Aldehydgruppe gewandert ist. Es bleibt zu erwähnen, daß die tiefpurpurine Farbenreaktion mit konz. H₂SO₄ auf Δ^6 -2,3-Diole nach J. Pataki, G. Rosenkranz und C. Djerassi²³⁾ beim Digifologenin intensiv positiv ausfällt.

¹⁷⁾ C. W. Shoppee u. T. Reichstein, Helv. chim. Acta 23, 975 [1940].
¹⁸⁾ C. W. Shoppee, Helv. chim. Acta 27, 246, 426 [1955].

¹⁹⁾ J. Press u. T. Reichstein, Helv. chim. Acta 30, 2127 [1947].

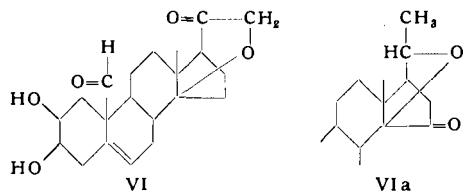
²⁰⁾ C. W. Shoppee, Privatmitteilung.

²¹⁾ R. Tschesche u. G. Lipp, Liebigs Ann. Chem. 615, 210 [1958].

²²⁾ G. Müller, Dissertation, Univ. Hamburg 1961.

²³⁾ J. Pataki, G. Rosenkranz u. C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 73, 5375 [1951]; C. Djerassi, L. B. High, T. T. Grossnickle, R. Ehrlich, J. A. Moore u. R. B. Scott, Chem. and Ind. 1955, 474; C. Djerassi, T. T. Grossnickle u. L. B. High, J. Amer. chem. Soc. 78, 3166 [1956].

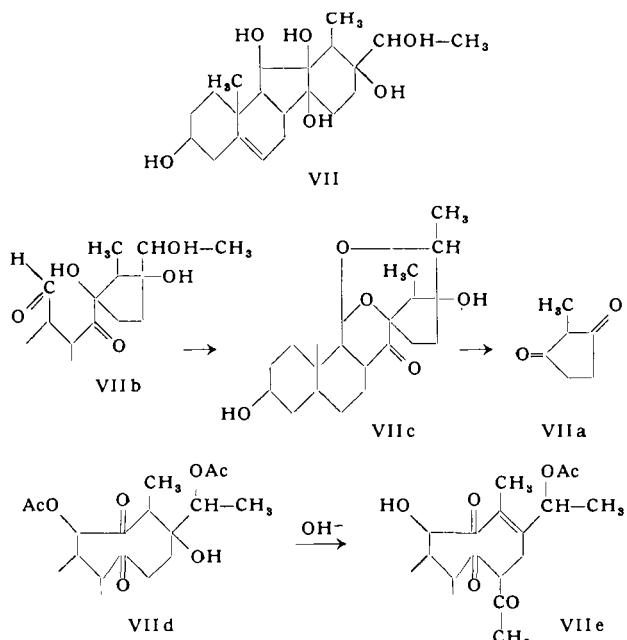
Wie weit in den Formeln V und VI die Sauerstoffbrücke richtig angeordnet ist, müssen weitere Versuche zeigen. Eine für Diginigenin und Digifogenin mögliche Konstitution gibt noch die Formel VIa wieder. Nachdem H. Linde und K. Meyer²⁴⁾ ein Ätiensäure-(17 β \rightarrow 14 β)-lacton erhalten haben, einen Befund, den wir an einem Derivat des Uzarigenins bestätigen konnten²⁵⁾, erscheint eine solcher Ring sterisch möglich. Eine solche Anordnung wird neuerdings auch von C. W. Shoppee²⁶⁾ in Erwagung gezogen, ebenso wie die Möglichkeit, daß die Sauerstoffbrücke an C-14 und C-17 α -statt β -ständig ist.



Sarcostin

Dieses kristallisierte Aglykon¹⁰⁾ findet sich als Glucosid in *Sarcostemma australe* R.Br. und enthält je 1 Mol Benzoesäure und Zimtsäure. Es wurde auch aus *Asclepias glaucocephala* isoliert^{25a)}. Das Glucosid ist nicht einheitlich, sondern vermutlich ein Gemisch von ganz und partiell acylierten Verbindungen und konnte nicht kristallisiert werden. Sarcostin bildet ein Triacetat, enthält drei sekundäre OH-Gruppen, drei weitere OH-Gruppen sind tertiär gebunden. Damit sind alle Sauerstoff-Funktionen erfaßt. Mit konz. HCl gibt Sarcostin eine charakteristische Farbreaktion über rot nach violettblau. Einen ersten Einblick in die Konstitution liefert die Selendehydrierung²⁶⁾, die zu 7-Äthyl-8-methyl-1,2-benzfluoren führt. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf die C-Nor-D-homopregnens-Struktur des Sarcostins. Das Aglykon hat 2 Glykolgruppierungen, die von Bleitetraacetat angegriffen werden.

Dabei entsteht aus Dihydrosarcostin Acetaldehyd, 2-Methylcyclopentan-1,3-dion (VIIa) und eine neutrale Substanz, der von J. W. Cornforth²⁷⁾ die Konstitution VIIc zugeschrieben wird. Aus der Bildung von Acetaldehyd wird auf eine Seitenkette CH₃-CHOH- geschlossen. Diese kann nicht an einem Fünfring stehen, da bei der Oxydation mit



²⁴⁾ H. Linde u. K. Meyer, Helv. chim. Acta 42, 807 [1959].

²⁵⁾ W. Freytag, Diplomarbeit, Univ. Hamburg 1958.

^{25a)} E. Abisch, Ch. Tamm u. T. Reichstein, Helv. chim. Acta 42, 1014 [1959].

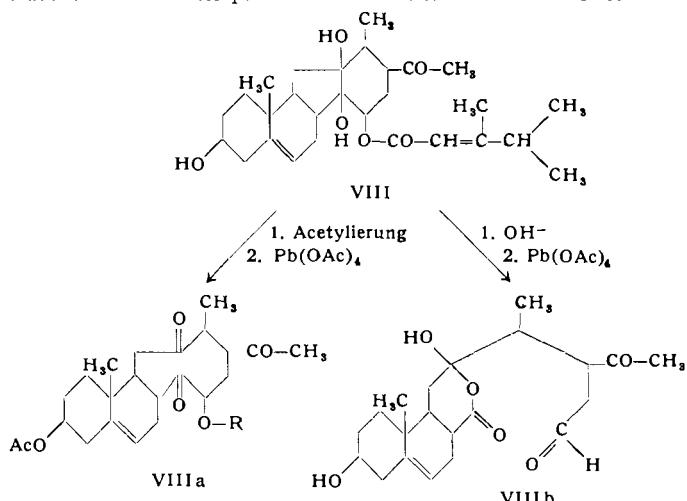
²⁶⁾ J. M. Nascimento, H. Jäger, Ch. Tamm u. T. Reichstein, Helv. chim. Acta 42, 661 [1959].

²⁷⁾ J. W. Cornforth, Chem. and Ind. 1959, 602.

Perjodsäure neben Acetaldehyd ein Keton entsteht, das bei 1710 cm⁻¹ absorbiert (>CO im Sechsring). Damit ist die Bildung von 2-Methylcyclopentan-1,3-dion nur unter Umlagerung möglich. Man stellt sich die Reaktion so vor, daß aus dem primären Spaltprodukt über VIIb und unter Acetalisierung VIIc entsteht, aus dem durch weitere Oxydation unter Wasserabspaltung 2-Methylcyclopentan-1,3-dion (VIIa) gebildet wird. Die Doppelbindung im Sarcostin ist zwischen C-5 und C-6 anzunehmen, da die IR-Absorption auf eine dreifach substituierte Doppelbindung schließen läßt. Das bei der Oxydation von Sarcostin-triacetat mit Bleitetraacetat entstehende Produkt zeigt nur eine sehr schwache UV-Absorption. Die Doppelbindung dürfte daher nicht in α -Stellung zur diertären Glykolgruppierung stehen. Cornforth²⁷⁾ nimmt an, daß das Produkt der Bleitetraacetat-Oxydation einen neungliedrigen Ring enthält (VII d), der unter der Einwirkung von Basen leicht H₂O abspaltet und, begünstigt durch die Konformation im neungliedrigen Ring, unter intramolekularer C-Acetylierung VIIe ergibt ($\lambda_{\text{max}} = 241$ und 292 m μ).

Cynanchogenin

Dieses Aglykon enthält zwei sekundäre und zwei tertiäre OH-Gruppen. Von ersteren wird angenommen, daß eine die Verknüpfung mit dem Zucker im Glykosid vermittelt, während die andere mit der Säure HOOC-CH=C(CH₃)₂-CH(CH₃)₂ verestert ist. Ferner enthält die Molekel eine -CO-CH₃-Gruppierung (IR-Absorption bei 1678 cm⁻¹; positive Jodoformreaktion) und eine Doppelbindung. Die Selendehydrierung führt zu dem gleichen Kohlenwasserstoff wie beim Sarcostin. Auch Cynanchogenin-acetat verbraucht bei Zimmertemperatur ein Mol Bleitetraacetat. Es bildet



sich die Verbindung VIIIa, die nach Behandlung mit Alkali und Neutralisation der Lösung eine ähnliche UV-Absorption zeigt ($\lambda_{\text{max}} = 241$ und 291 m μ) wie das entsprechende Sarcostin-Derivat. Desacetyl-cynanchogenin liefert mit 2 Mol Bleitetraacetat die Verbindung VIIIb. Oppenauer-Oxydation von Cynanchogenin ergibt unter Oxydation der 3-OH-Gruppe und Wanderung der Doppelbindung Δ^5 nach Δ^4 ein α , β -ungesättigtes Keton. H. Mitsuhashi und Y. Shimizu¹¹⁾ schlagen daher für Cynanchogenin die Formel VIII vor.

Sehr wahrscheinlich sind die Vorstufen der hier erwähnten C-Nor-D-homopregnens-Derivate echte Steroide, denn R. Hirschmann und Mitarb.²⁸⁾ gelang die Verengung des Ringes C bei gleichzeitiger Vergrößerung des Ringes D auch auf rein chemischem Wege.

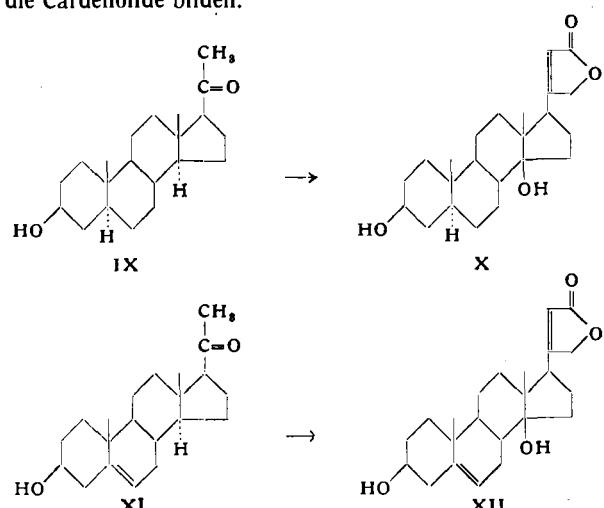
Biochemische Probleme

Nachdem Δ^5 -Pregnen-3 β -ol-20-on als wichtiges Zwischenprodukt beim Abbau des Cholesterins und bei der Bildung der Nebennierenrindenhormone und des Progesterons erkannt worden ist und da auch die Biosynthese der Androgene und Östrogene im Tierreich über das Δ^5 -

²⁸⁾ R. Hirschmann, C. S. Snoddy jr., C. F. Hiskey u. N. L. Wendler, J. Amer. chem. Soc. 76, 4013 [1954].

Pregnenolon läuft, erhebt sich die Frage, ob das von *A. Butenandt* und *H. Jacobi*²⁹⁾ im Palmkernöl gefundene Östron und das von *B. Skarzynski*³⁰⁾ aus weiblichen Weidenkätzchen isolierte Östriol gleichfalls über dieses Pregnenol-20-on gebildet werden. Die Isolierung von Δ^5 -Pregnen-3 β -ol-20-on aus *Xysmalobium undulatum* würde für einen solchen Syntheseweg sprechen.

Nach *E. Ramstad* und *J. L. Beal*³¹⁾ entstehen auch die Cardenolide aus Mevalonsäure. Verwendet man ^{14}C -markierte Mevalonsäure, so findet sich in den Fragmenten des α - β -ungesättigten Lactonringes, die beim oxydativen Abbau zur 17-Carbonsäure abgespalten werden, keine Radioaktivität³²⁾. Möglicherweise bilden sich die Cardenolide durch Verknüpfung von C₂₁-Steroiden mit Essigsäure³²⁾. Diese Auffassung findet eine Stütze in dem gleichzeitigen Vorkommen von 5 α -Pregnan-3 β -ol-20-on (IX) und Uzarigenin (X), sowie von Δ^5 -Pregnen-3 β -ol-20-on (XI) und Xysmalogenin (XII) in den Wurzeln von *Xysmalobium undulatum*. Auch sind Digitanolglykoside vom Pregnentyp vorwiegend in Pflanzen gefunden worden, die Cardenolide bilden.



Allerdings wurde unter den zahlreichen C₂₁-Steroid-Derivaten aus *Digitalis*-Arten bisher keines gefunden, das in ebenso einfacher Weise die Auffassung von *Gregory* und *Leete*³³⁾ stützen würde wie die Verbindungen IX und XI aus *Xysmalobium undulatum*. Es muß jedoch erwähnt werden, daß längst nicht alle C₂₁-Steroid-Derivate aus *Digitalis* isoliert sind, und daß wir selbst noch weitere Verbindungen in Händen haben, unter denen vielleicht solche Vorstufen sein könnten (vgl. auch die in der Konstitution nicht bekannten Verbindungen B, D, E und F von *R. Repič* und *Ch. Tamm*³³⁾ aus *Digitalis grandiflora Mill.*). Eine weitere Stütze für einen Übergang der C₂₁-Sterioide in Cardenolide liefern Versuche von *H. Machleidt*³⁴⁾ in unserem Institut, wonach Keimlinge von Digitalispflanzen zuerst Digitanolglykoside bilden, ehe die Purpureaglykoside A und B der Cardenolidgruppe auftreten. Auf welcher Stufe der Biogenese die 14 β -OH-Gruppe eingeführt wird, ist unklar.

Weitere Stoffe vom Sarcostin-Typ (Condurangin, Vincetoxin, Drevoside u. a.) kommen in Pflanzen der Familie *Asclepiadaceae* vor, doch hat ihre Untersuchung noch nicht zu Konstitutionsformeln geführt^{25a, 35a, b)}.

²⁹⁾ *A. Butenandt* u. *H. Jacobi*, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 218, 104 [1933].

³⁰⁾ *B. Skarzynski*, Bull. int. Acad. polon. Sci. Lettres, Cl. Sci. math. natur., Ser. B II, 347 [1933]; Chem. Abstr. 28, 4785 [1934].

³¹⁾ *E. Ramstad* u. *J. L. Beal*, Chem. and Ind. 1960, 177.

³²⁾ *H. Gregory* u. *E. Leete*, Chem. and Ind. 1960, 1242.

³³⁾ *R. Repič* u. *Ch. Tamm*, Helv. chim. Acta 40, 639 [1957].

³⁴⁾ *H. Machleidt*, unveröffentlicht.

^{35a)} *F. Korte* u. *I. Korte*, Z. Naturforsch. 10b, 223 [1955].

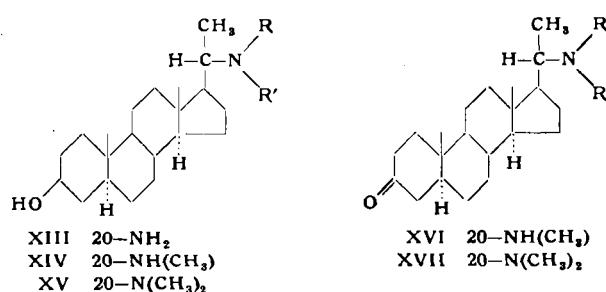
^{35b)} *F. Korte* u. *J. Rippahn*, Liebigs Ann. Chem. 621, 58 [1959].

Alkaloide mit 21 C-Atomen im Grundskelett^{35d)}

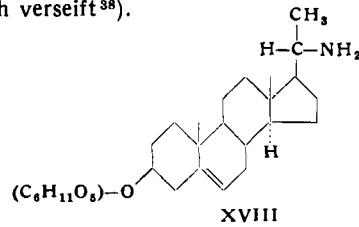
a) An C-20 aminierte Verbindungen

Die Digitanoole hängen chemisch eng mit vielen Alkaloiden zusammen, die aus Pflanzen der Familie *Apocynaceae* isoliert worden sind. In diesen Alkaloiden sind die Sauerstoff-Funktionen an C-3 und/oder C-20 durch N ersetzt. Um diesen Zusammenhang zu sichern, haben wir in Kurchirinde nach N-freien Vorstufen gesucht. Fräulein *Mörner*^{35c)} konnte eine Verbindung C₂₁H₂₈O₄ isolieren, deren Konstitutionsbestimmung allerdings noch aussteht. Leider sind die mehrfach mit Sauerstoff substituierten Alkalioide der genannten Rinde nicht ausreichend untersucht. Mit der Annahme, daß diese Alkalioide durch hydrierende Aminierung entstehen, wobei die NH₂-Gruppe vom Asparagin oder Glutamin stammen dürfte, steht in Einklang, daß sowohl die 3 α - als auch die 3 β -Formen, teilweise nebeneinander in der gleichen Pflanze, gefunden werden.

Funtumia-Alkalioide (Formeln XIII–XVII): Aus der Apocynaceae *Funtumia africana* isolierten *M.-M. Janot*, *Qui Khuong-Huu* und *R. Goutarel*³⁶⁾ die 3-Hydroxy-Verbindungen Funtuphyllamin A, B und C (XIII–XV) und die 3-Ketone Funtumafrin B und C (XVI und XVII). Die Konstitutionen dieser Substanzen ließen sich folgendermaßen klären: durch Oximierung von 5 α -Pregnan-3 β -ol-20-on und Reduktion des Oxims mit H₂/Pt erhält man Funtuphyllamin A (XIII), das nach Formylierung der Aminogruppe und Reduktion mit LiAlH₄ Funtuphyllamin B (XIV) ergibt. Die Methylierung von XIII mit Formaldehyd/Ameisensäure liefert das Dimethylamino-Derivat Funtuphyllamin C (XV). Bei der Oxydation von XIV mit CrO₃ bildet sich Funtumafrin B (XVI), während die Oxydation von XV Funtumafrin C (XVII) ergibt.



Aus den Wurzeln von *Conopharyngia pachysiphon* isolierten *R. A. Lucas* und Mitarb.³⁷⁾ das Glucosid des 20 α -F-Amino- Δ^5 -pregnen-3 β -ols (XVIII), das durch seine blutdrucksenkenden Eigenschaften interessant ist. Bei der Hydrolyse entsteht D-Glucose und 20 α -F-Amino- Δ^5 -pregnen-3 β -ol neben 20 α -F-Amino- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien. XVIII läßt sich synthetisieren, indem man das N-Trifluoracetyl-Derivat des Aglykons mit Acetobromglucose umsetzt und alkalisch verseift³⁸⁾.



^{35c)} *I. Mörner*, Diplomarbeit, Univ. Bonn 1961.

^{35d)} Eine Zusammenfassung über die aus Apocynaceen isolierten Alkaliole und weitere Alkalolole, deren Konstitution noch ungeklärt ist, siehe *R. Goutarel*, Tetrahedron 14, 126 [1961].

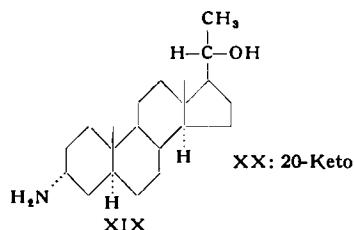
³⁶⁾ *M.-M. Janot*, *Qui Khuong-Huu* u. *R. Goutarel*, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 250, 2445 [1960].

³⁷⁾ *R. A. Lucas*, *D. F. Dickel*, *R. L. Dziedzian*, *M. J. Ceglowski*, *B. L. Hensele* u. *H. B. MacPhillamy*, J. Amer. chem. Soc. 82, 5689 [1960].

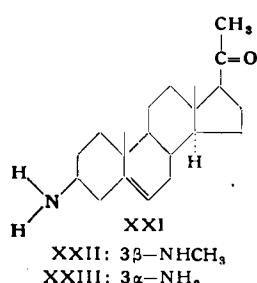
³⁸⁾ *D. Dickel*, *R. A. Lucas* u. *H. B. MacPhillamy*, J. Amer. chem. Soc. 81, 3154 [1959].

b) An C-3 aminierte Verbindungen

Funtumidin (XIX) und Funtumin (XX) wurden von M.-M. Janot, Qui Khuong-Huu und R. Goutarel³⁹⁾ aus den Blättern von *Funtumia latifolia* isoliert. Die Aminogruppe hat in beiden Verbindungen 3α-Konfiguration. Bei der Oxydation von Funtumidin (XIX) mit CrO₃ entsteht Funtumin (XX). Dieses geht mit Formaldehyd und Ameisensäure in ein Dimethylderivat über, aus dem man bei der Reduktion nach Wolff-Kishner 3α-Dimethylamino-5α-pregn-5-en-20-one erhält. Funtumin konnte ferner durch Chlorierung am N, Umsetzung mit Natriumäthylat und Hydrolyse in 5α-Pregnan-3,20-dion übergeführt werden.



Holaphyllamin (XXI), Holaphyllin (XXII) und Holamin (XXIII) wurden von M.-M. Janot, A. Cavé und R. Goutarel⁴⁰⁾ in den Blättern von *Holarrhena floribunda (africana)* gefunden. Holaphyllin enthält eine Ketogruppe, eine N-Methylgruppe und eine Doppelbindung. Seine Reduktion mit Kaliumborhydrid an C-20 führt zum Holaphyllinol, das nach Hydrierung und Methylierung 3β-Dimethyl-amino-5α-pregn-20β-ol ergibt. Bei der Reduktion nach Wolff-Kishner liefert das Alkaloid 3β-Methylamino-Δ⁵-pregnen, woraus sich die Konstitution des Holaphyllins (XXII) ergibt. Da Holaphyllamin eine primäre Aminogruppe enthält und bei der Methylierung in das gleiche Dimethylderivat übergeht, das aus Holaphyllin auf demselben Wege entsteht, muß es die Struktur XXI haben. Holamin, das mit Holaphyllamin isomer ist, geht bei der Hydrierung mit H₂/Pt in Funtumin über und liefert bei der Desaminierung Progesteron. Da die Wolff-Kishner-Reduktion seines N,N-Dimethylderivates 3α-Dimethylamino-Δ⁵-pregnen ergibt, hat Holamin 3α-Konfiguration (XXIII).



Paravallarin (XXIV): J. Le Men⁴¹⁾ isolierte dieses Alkaloid aus den Blättern von *Paravallaris microphylla Pitard*, einer Apocynacee aus Vietnam. Die Base enthält eine Methylamino-Gruppe, eine nicht in Äthanol, wohl aber in Eisessig hydrerbare Doppelbindung, eine Lactongruppe und zwei C-Methylgruppen, bestimmt nach Kuhn-Roth. Desaminierung von Paravallarin nach H. Ruschig und Mitarb.⁴²⁾ ergibt ein α,β-ungesättigtes 3-Keton. Dieselbe Reaktion am Dihydroderivat führt zum gesättigten Keton, das sich mit einer Verbindung als identisch er-

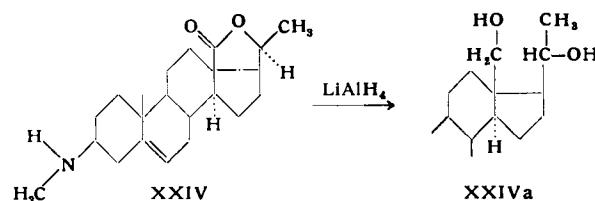
³⁹⁾ M.-M. Janot, Qui Khuong-Huu u. R. Goutarel, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 246, 3076 [1957].

⁴⁰⁾ M.-M. Janot, A. Cavé u. R. Goutarel, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 251, 559 [1960].

⁴¹⁾ J. Le Men, Bull. Soc. chim. France 27, 859 [1960].

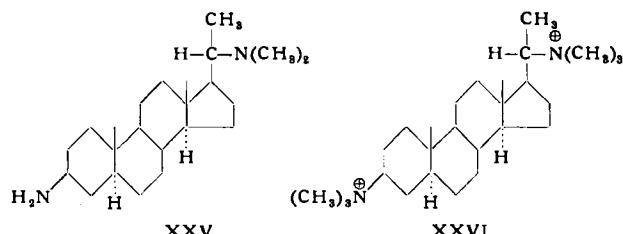
⁴²⁾ H. Ruschig, W. Fritsch, J. Schmidt-Thomé u. W. Haede, Chem. Ber. 88, 883 [1955].

wies, die von G. Cainelli und Mitarb.⁴³⁾ hergestellt worden ist. Auch das daraus erhaltene 3β-Acetoxy-Derivat stimmt mit einem entsprechenden Derivat der Schweizer Autoren überein. Bei vorsichtiger Verseifung des N-Acetyl-derivates öffnet sich der Lactonring und es entsteht die freie Säure, die leicht wieder relactonisiert. LiAlH₄ reduziert Paravallarin zum Diol XXIVa.



c) An C-3 und C-20 aminierte Verbindungen

Chonemorphin (XXV) wurde zuerst von K. G. Das und P. P. Pillay⁴⁴⁾ aus *Chonemorpha macrophylla* G. Don. (Apocynacee) isoliert. Es findet sich auch in *Ch. fragrans* (Moon) Alston und in *Ch. penangensis* Ridl. A. Chatterjee und B. Das⁴⁵⁾ bestimmten die Konstitution der Verbindung. Chonemorphin gibt mit salpetriger Säure 20α-Dimethylamino-5α-pregn-3β-ol, die primäre NH₂-Gruppe muß sich also an C-3 befinden. Das diquartäre Derivat des Chonemorphins ist Malouetin (XXVI). M.-Janot, F. Lainé und R. Goutarel⁴⁶⁾ isolierten es zusammen mit Funtumillamin B und Funtumafrin C aus den Blättern von *Malouetia bequaertiana* (E. Woodson). Durch Hofmannschen Abbau entsteht 3β-Dimethylamino-17-vinyl-androstan, das bei der Hydrierung 3β-Dimethylamino-5α-pregn-5-en ergibt. Malouetin ist stark curare-wirksam.



Zur Holarrhinigruppe gehören die Alkaloide Holarrhimin (XXVII)^{47,48)}, Methylholarrimin I und II (XXVIII und XXIX), Tetramethylholarrimin⁴⁹⁾ (XXX) und Holarrhidin⁵⁰⁾ (XXXI). Außer Holarrhidin, das ein 3α-Derivat ist, sind diese Verbindungen 3β-Amine. Sie wurden alle aus der Rinde von *Holarrhena antidysenterica* isoliert.

Holarrhimin liefert bei der erschöpfenden Methylierung mit Formaldehyd und Ameisensäure Tetramethylholarrimin, neben etwas Conessin (siehe unten). Gleches gilt für das Methylholarrimin I, wogegen Methylholarrimin II zwar auch Tetramethylholarrimin, aber kein Conessin liefert. Da der Ringschluß zum Conessin wahrscheinlich über das Azomethin verläuft und Methylholarrimin II nicht reagiert, dürfte es die CH₃-Gruppe an der 20-Amino-

⁴³⁾ G. Cainelli, M. Lj. Mihailovic, D. Arigoni u. O. Jeger, Helv. chim. Acta 42, 1124 [1959].

⁴⁴⁾ K. G. Das u. P. P. Pillay, J. sci. ind. Res. India 13b, 602, 701 [1954].

⁴⁵⁾ A. Chatterjee u. B. Das, Chem. and Ind. 1959, 1445; 1960, 290, 1247.

⁴⁶⁾ M.-M. Janot, F. Lainé u. R. Goutarel, J. Amer. pharmac. Ass. 18, 673 [1960].

⁴⁷⁾ S. Siddiqui u. P. P. Pillay, J. Indian chem. Soc. 9, 553 [1932]; Chem. Zbl. 1936, II, 1734.

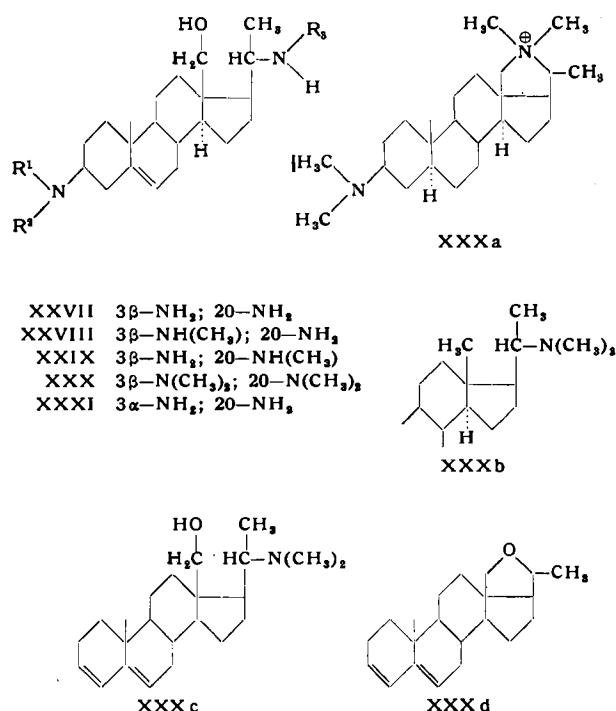
⁴⁸⁾ A. Bertho, Chem. Ber. 80, 316 [1947].

⁴⁹⁾ R. Tschesche u. K. Wiensz, Chem. Ber. 97, 1504 [1958].

⁵⁰⁾ V. Černý, L. Lábler u. F. Šorm, Chem. Listy 51, 2344, 2357 [1957]; L. Lábler u. V. Černý, Coll. Czech. chem. Commun. 24, 370 [1959]; V. Černý, L. Lábler u. F. Šorm, ebenda 24, 378 [1959].

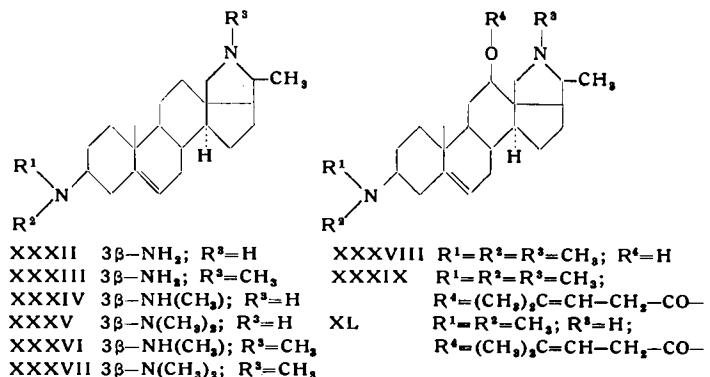
Gruppe tragen, womit auch die IR-spektroskopischen Beobachtungen in guter Übereinstimmung sind. Methylholarrimin I muß dann das 3-Methylamino-Derivat sein⁴⁹). Tetramethyl-holarrimin läßt sich mit H₂/Pt zu einem Dihydroderivat hydrieren, das mit p-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin ein quartäres Tosylat (XXXa) ergibt. Aus ihm entsteht mit NaJ und CH₃J Dihydroconessin-dijodmethylest. Damit ist eine zweite Beziehung zwischen Holarrimin und Conessin hergestellt worden⁵¹.

Dihydro-tetramethyl-holarrimin läßt sich mit CrO₃ zu einem Aldehyd oxydieren, der nach Wolff-Kishner reduziert Desoxy-dihydro-tetramethyl-holarrimin (XXXb) ergibt⁵²). Diese Verbindung konnte auf folgendem Wege aus 3β-Acetoxy-5α-pregnan-20-on hergestellt werden: Über das Oxim an C-20 wird durch Reduktion mit Na in Äthanol ein Amin bereitet, das in üblicher Weise in das Dimethyl-derivat übergeführt werden kann. Nach Trennung der entstandenen 20-Isomeren ergibt die Oxydation mit CrO₃ an C-3 ein Keton, das über sein Oxim ins Amin übergeführt wird (Reduktion mit Na in Cyclohexanol). Die Methylierung ergibt das gleiche Desoxy-dihydro-tetramethyl-holarrimin, welches durch Abbau erhalten worden ist (XXXb). Ähnlich ließ sich XXXb aus 3β-Acetoxy-bisnorallocholansäure synthetisieren⁵³). Beim Hofmannschen Abbau entstehen aus Tetramethyl-holarrimin die Verbindungen XXXc und XXXd, die beide ein Δ^{5,5}-Diensystem enthalten⁵²). Daraus ergibt sich eine N(CH₃)₂-Gruppe in β-Stellung zur Δ⁵-Doppelbindung und ferner, daß die Holarrimin-Derivate eine OH-Gruppe am C-Atom 18 aufweisen müssen. Dementsprechend konnten L. Lábler und F. Šorm Holarrimin, in 18-Hydroxy-progesteron umwandeln⁵⁴). Die NH₂-Gruppe an C-20 hat sehr wahrscheinlich α_F-Konfiguration. Auf Grund des molaren Drehvermögens haben L. Lábler und V. Černy⁵²) für Holarrimin 3α-Konfiguration angenommen.



d) An C-3 und C-20 aminierte Verbindungen mit einem Heteroring E

Conarrimin-Gruppe: Vom Conarrimin⁵⁵) (XXXII) lassen sich durch steigende Methylsubstitutionen fünf Alkaloide ableiten, die alle aus *Holarrhena antidyserterica* isoliert wurden. Es handelt sich um Conamin⁵⁵) (XXXIII), Conimin⁵⁶) (XXXIV), Conessimin^{47, 57}) (XXXV), Isoconessimin⁵⁸) (XXXVI) und Conessin^{58, 60}) (XXXVII). Conessin ist auch aus *H. africana*⁶¹), *H. congoensis*⁶²), *H. febrifuga*⁶³) und *H. wulfsbergi*⁶⁴) isoliert worden. Es ist das Hauptalkaloid von *H. antidyserterica*. Dazu kommen Holarrhenin⁶⁵) (XXXVIII), ein 12β-Hydroxyderivat des Conessins, sowie dessen Brenzterebinsäureester Holarrhetin (XXXIX). Holafrin (XL) ist der Brenzterebinsäureester des 12β-Hydroxy-conessimins. Alle 3 Alkaloide (XXXVIII bis XL) wurden aus *H. congoensis* isoliert⁶⁶). Auch Dihydroconessin (Δ⁵-Doppelbindung hydriert) wurde nach Methylierung mit Formaldehyd/Ameisensäure aus *H. antidyserterica* isoliert⁶⁷).

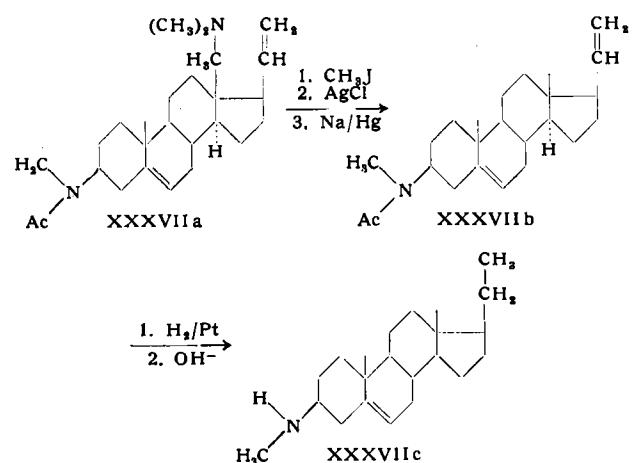


Die umfangreiche Literatur über Conessin soll hier nur soweit behandelt werden, als sie mit der Konstitutionsbestimmung in unmittelbarem Zusammenhang steht, im übrigen sei auf die zusammenfassende Literatur verwiesen⁶⁸). Conessin gibt beim Abbau mit Bromcyan und bei anschließender Verseifung Isoconessimin⁶⁹), das mit Formaldehyd/Ameisensäure Conessin zurückbildet⁵⁸). Isoconessimin ist eine sekundäre Base, deren Acetyl-derivat durch Hofmann-Abbau unter Aufspaltung des Ringes E das Methin (XXXVIIa) ergibt⁷⁰). Dieses kann nach erneuter Methylierung mit CH₃J durch Reduktion mit Na-Amalgam nach Emde in N-Acetyl-N-methyl-3β-amino-Δ^{5,20}-pregnadien (XXXVIIb) übergeführt werden. Hydrierung mit H₂/Pt

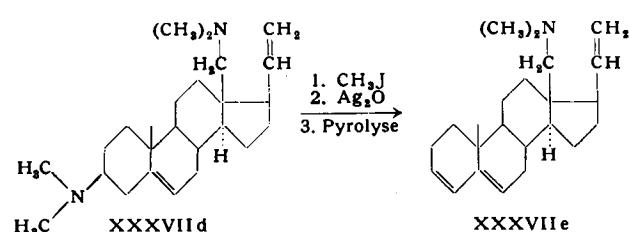
- ⁵⁵) S. Siddiqui, Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A, 3, 249 [1936]; Chem. Zbl. 1936, II, 1734.
- ⁵⁶) S. Siddiqui, J. Indian chem. Soc. 11, 283 [1934]; Chem. Zbl. 1934, II, 1791.
- ⁵⁷) R. Paris, Bull. Sci. pharmacol. 49, 33 [1942].
- ⁵⁸) R. Haines, Trans. med. Soc. Bombay 4, 28 [1858]; Pharmac. J. (2) 6, 432 [1865].
- ⁵⁹) J. Stenhouse, Pharmac. J. (2) 5, 493 [1864].
- ⁶⁰) H. Warnecke, Ber. dtsch. chem. Ges. 19, 60 [1886].
- ⁶¹) K. Polsdorff u. P. Schirmer, Ber. dtsch. chem. Ges. 19, 78 [1886].
- ⁶²) F. L. Pyman, J. chem. Soc. [London] 115, 163 [1919].
- ⁶³) S. Siddiqui, S. Ch. Misra u. V. N. Sharma, J. sci. Ind. Res. 3, 555 [1945]; Chem. Abstr. 1945, 5399.
- ⁶⁴) T. A. Henry u. A. C. Brown, Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 17, 378 [1934]; Chem. Abstr. 1924, 2043.
- ⁶⁵) A. Uffer, Helv. chim. Acta 39, 1834 [1956].
- ⁶⁶) H. Rostock u. E. Seebeck, Helv. chim. Acta 41, 11 [1958].
- ⁶⁷) P. Otto, Dissertation, Univ. Bonn 1961, daselbst auch über weitere neue Alkaloide.
- ⁶⁸) Vgl. Hans-G. Boit: Ergebnisse der Alkaloidchemie bis 1960. Akademie-Verlag Berlin 1961, S. 839. — O. Jeger u. V. Prelog in R. H. Manske: The Alkaloids, Academic Press, New York-London 1960, Bd. VII, S. 319. — L. F. Fieser u. M. Fieser, Steroide. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961, S. 946.
- ⁶⁹) S. Siddiqui u. R. H. Siddiqui, J. Indian chem. Soc. 11, 787 [1934]; Chem. Zbl. 1935, II, 856.
- ⁷⁰) R. D. Haworth, J. McKenna u. G. H. Whitfield, J. chem. Soc. [London] 1953, 1102.

⁵¹) L. Lábler, V. Černy u. F. Šorm, Chem. and Ind. 1955, 1119; Coll. Czech. chem. Commun. 20, 1484 [1955].
⁵²) V. Černy u. F. Šorm, Coll. Czech. chem. Commun. 20, 1473 [1955]; V. Černy, L. Lábler u. F. Šorm, Coll. Czech. chem. Commun. 24, 378 [1959].
⁵³) V. Černy, L. Lábler u. F. Šorm, Coll. Czech. chem. Commun. 22, 76 [1957].
⁵⁴) L. Lábler u. F. Šorm, Coll. Czech. chem. Commun. 25, 265 [1960].

sättigt zunächst die Δ^{20} -Doppelbindung. Nach Verseifung erhält man 3β -Methylamino- Δ^5 -pregnen (XXXVIIc)^{70,71}. Damit bleibt für Conessimin die Formel mit zwei CH_3 -Gruppen an der 3-Aminogruppe. Da das Monomethyllderivat Conamin eine primäre Base ist (NH_2 an C-3), muß das isomere Conimin seine CH_3 -Gruppe an der 3-Aminogruppe tragen. Alle Conarrhimin-Derivate geben bei der Methylierung mit Formaldehyd/Armeisensäure Conessin.



Conessimin ist, wie schon berichtet, auf zwei Wegen mit Holarrhinin in Beziehung gesetzt worden. Conessimin kann über Conessimethin (XXXVII d) in Apoconessimin (XXXVII e) umgewandelt werden⁷²⁻⁷⁴, das nach Methylierung mit CH_3J und Abbau nach Emde Δ^3 - $5,20$ -Pregnatrien ergibt⁷³.



Beim Erhitzen von Conessimethin (XXXVII d) in alkalischer Glykollösung entsteht unter Rückbildung von Ring E Heteroconessimin⁷⁴), das mit Conessimin an C-20 isomer ist. Die CH_3 -Gruppe an C-20 nimmt in ihm die andere mögliche Konfiguration ein⁷⁵). Beide geben in Form der Dihydroderivate bei der Dehydrierung mit Quecksilberacetat dieselbe Immoniumverbindung.

Ausgehend vom 3β -Acetoxy- 20α -amino- Δ^5 -pregnen (XXXVII f) gelang E. J. Corey und W. R. Hertler⁷⁶) mit Hilfe der Loeffler-Freytag-Reaktion die Schließung des Pyrrolidinringes und die Synthese von Dihydroconessimin. Zunächst wird über das Tosylderivat durch Umsetzung mit Dimethylamin die $3\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe eingeführt und über das Formylderivat durch Reduktion mit LiAlH_4 die NH_2 -Gruppe an C-20 methyliert (XXXVII g). Nach Hydrierung der Δ^5 -Doppelbindung erhält man mit Chlorsuccinimid das 20-Chloramin. Es läßt sich durch UV-Bestrahlung in 90-proz. H_2SO_4 und anschließende Behandlung mit OH^- in Dihydroconessimin umwandeln; intermedial entsteht ein Derivat mit der Gruppierung $-\text{CH}_2\text{Cl}$ an C-13 (XXXVII h).

⁷¹⁾ R. D. Haworth, J. McKenna u. R. G. Powell, J. chem. Soc. [London] 1953, 1110.

⁷²⁾ S. Siddiqui u. V. N. Sharma, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A, 6, 191 [1937]; Chem. Zbl. 1938, I, 3342.

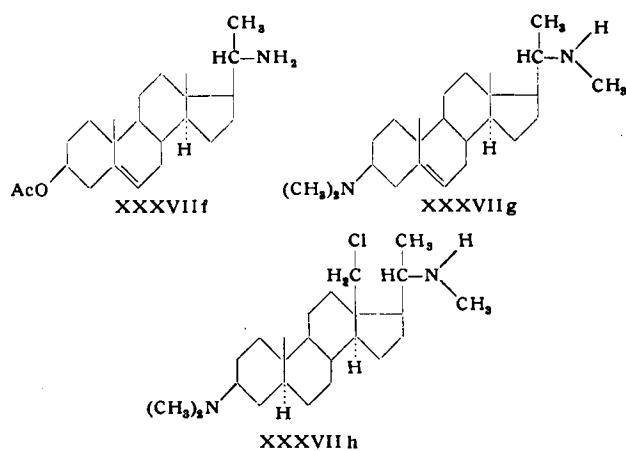
⁷³⁾ E. Späth u. O. Hromatka, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 126 [1930].

⁷⁴⁾ R. D. Haworth, J. McKenna u. G. H. Whitfield, J. chem. Soc. [London] 1949, 3127.

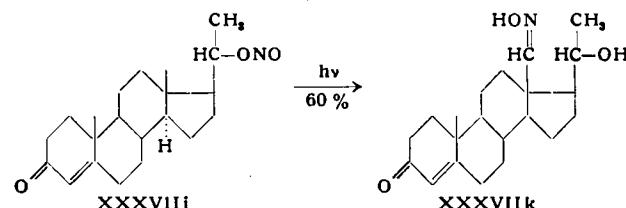
⁷⁵⁾ H. Favre u. B. Marinier, Canad. J. Chem. 36, 429 [1958].

⁷⁶⁾ E. J. Corey u. W. R. Hertler, J. Amer. chem. Soc. 80, 2903 [1958]; 81, 5209 [1959]. Vgl. auch W. S. Johnson, V. J. Bauer u. R. W. Frank, Tetrahedron Letters 1961, 72.

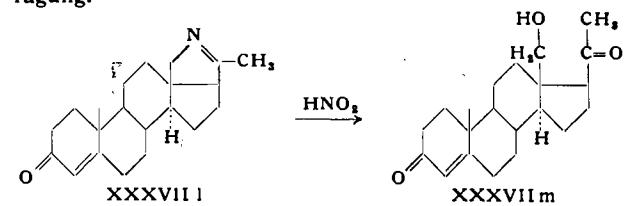
Eine entsprechende Reaktion gelang P. Buchschacher und Mitarb.⁷⁷⁾ am 20α -Methylamino- 5α -pregnan. Sie stellten die Base Conanin her, ein A/B-trans-Derivat ohne Substituent an C-3, das als Grundkörper der Conarrhimin-Reihe aufgefaßt werden muß.



Nach A. L. Nussbaum und Mitarb.⁷⁸⁾ ist es möglich, 20α -F- und 20β -F-Hydroxy- Δ^4 -pregnen-3-on durch Behandlung mit Nitrosylchlorid in Pyridin in die Nitritester (XXXVIII) überzuführen, die sich bei Bestrahlung in Benzol in die Oximino-Verbindungen XXXVII k umlagern. Die Ausbeuten betrugen beim 20α -F-Derivat 60%, beim 20β -F-Derivat 15%. Auch von XXXVII k aus sollte sich Ring E aufbauen lassen.



F. Buzetti und Mitarb.⁷⁹⁾ konnten Conessimin zu 18-Hydroxy-progesteron abbauen: Mit Bromcyan läßt sich nach der Methode von J. von Braun unter energischen Bedingungen und bei anschließender alkalischer Verseifung Conimin in guter Ausbeute gewinnen. Hieraus entsteht mit N-Chlorsuccinimid N,N'-Dichlor-conimin, das bei Umsetzung mit NaOCH_3 und anschließender Hydrolyse die Verbindung (XXXVII l) ergibt. Mit salpetriger Säure kann daraus 18-Hydroxy-progesteron (XXXVII m) gewonnen werden. Über einen weiteren Abbau des Conessimins zu dieser Verbindung berichtete R. Pappo⁸¹⁾ (vgl. auch N. L. McNiven⁸⁰⁾). Damit stehen mehrere Verfahren zur Herstellung von Hormonderivaten mit einer Sauerstoff-Funktion an C-18 aus dem reichlich vorhandenen Conessimin zur Verfügung.



⁷⁷⁾ P. Buchschacher, J. Kalvoda, D. Arigoni u. O. Jeger, J. Amer. chem. Soc. 80, 2905 [1958].

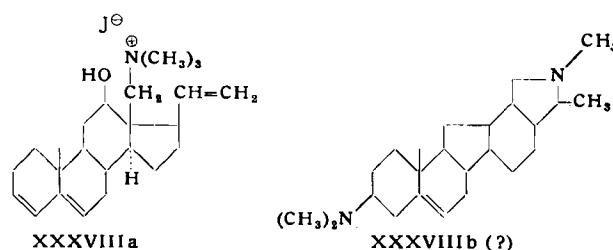
⁷⁸⁾ A. L. Nussbaum, F. E. Carlon, E. P. Oliveto, E. Townley, P. Kabsakalian u. D. H. R. Barton, J. Amer. chem. Soc. 82, 2973 [1960].

⁷⁹⁾ F. Buzetti, W. Wicki, J. Calvoda u. O. Jeger, Helv. chim. Acta 42, 388 [1959].

⁸⁰⁾ N. L. McNiven, Chem. and Ind. 1957, 1296.

⁸¹⁾ R. Pappo, J. Amer. chem. Soc. 81, 1010 [1959].

Holarrhenin ist ein Hydroxyderivat des Conessins, es läßt sich mit CrO_3 zu einem Keton oxydieren (Oxoconessin), dessen Äthylenthioketal bei der Reduktion mit Raney-Nickel Conessin ergibt. Die Konstitutionsfrage reduziert sich damit auf die Ermittlung der Stellung der sekundären OH-Gruppe⁶⁵). Der Hofmann-Abbau des Holarrhenins liefert ein Apoderivat, das wie Apoconessin zwei Doppelbindungen in Konjugation und eine isolierte Doppelbindung sowie die sekundäre OH-Gruppe enthält. Apoholarrhenin-jodmethylat (XXXVIIIa) liefert bei Reduktion mit Li in flüssigem NH_3 und anschließender Hydrierung ein 12-Hydroxy-5 α -pregnan, das auch vom Hecogenin aus zugänglich ist⁸²). Die OH-Gruppe des Holarrhenins steht daher am C-Atom 12 und da die Reduktion der 12-Ketogruppe mit LiAlH_4 wieder zum Holarrhenin zurückführt, ist aus sterischen Gründen β -Konfiguration zu vermuten. Damit stimmt überein, daß das Tosylderivat des Holarrhenins mit Alkali wahrscheinlich die bekannte Umlagerung unter Verengung des Ringes C und Erweiterung des Ringes D gibt, wie sie von R. Hirschmann und Mitarb.⁸³) am 12-Mesylderivat des Rockogenins beobachtet wurde. Reduktion des Umlagerungsproduktes mit LiAlH_4 ergab eine Base der Zusammensetzung $C_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2$ (XXXVIII b). Die Esterderivate Holarrhetin und Holafrin geben bei der Verseifung die Basen Holarrhenin und 12-Hydroxy-conessimin.



Conkurchin-Gruppe: Hierzu gehören Conkurchin (XL I)⁸³), Conessidin (XL II)⁸⁴) und Trimethyl-conkurchin (XL III)⁸⁵), die ebenfalls in *H. antidysenterica* vorkommen. Conkurchin und Conessidin geben bei der Methylierung mit Formaldehyd/Ameisensäure Trimethyl-conkurchin, woraus sich ergibt, daß alle drei Verbindungen der gleichen Gruppe angehören. Vom Conessin unterscheiden sie sich durch eine zusätzliche Doppelbindung, die im Trimethyl-conkurchin nicht zu hydrieren ist, wohl aber im Conkurchin und Conessidin. Offenbar steht diese Doppelbindung in der $\Delta^{17(20)}$ -Stellung und läßt sich bei den im Ring E nicht methylierten Basen in die Δ^{20} -Stellung verschieben. In dieser Lage ist sie leicht hydrierbar. Die Hydrierung von Conessidin in Äthanol ergibt unter Erhaltung der Δ^5 -Doppelbindung Conimin. Da Conessidin und Trimethyl-conkurchin bei der Ozonspaltung und anschließenden alkalischen Hydrolyse annähernd 1 Mol Essigsäure liefern, erscheint die $\Delta^{17(20)}$ -Stellung der zusätzlichen Doppelbindung gesichert⁸⁵). Der Einwand von O. Jeger und V. Prelog⁸⁶), daß diese Befunde auch eine 20-Methylengruppe

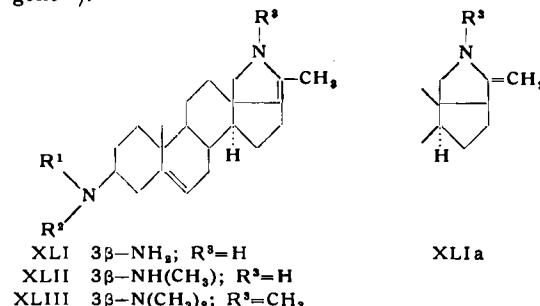
⁸²) L. van Hove, Tetrahedron 7, 104 [1959].

⁸³) A. Bertho, Liebigs Ann. Chem. 569, 1 [1950].

⁸⁴) A. Bertho, G. v. Schuckmann u. W. Schönberger, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 277, 237 [1939].

⁸⁵) R. Tschesche u. A. C. Roy, Chem. Ber. 89, 1288 [1956].

(XL I a) anzeigen könnten, ist nicht stichhaltig, denn die quantitative Auswertung der C-Methyl-Banden im $7,3-\mu$ -Bereich ergibt zwei C-Methylgruppen⁸⁷). Mit der Verschiebbarkeit der $\Delta^{17(20)}$ -Doppelbindung hängt die Bildung eines Dihydrochinazolinium-Derivates aus Conkurchin und o-Aminobenzaldehyd zusammen. Weiter läßt sich zeigen, daß das Ausbleiben der charakteristischen UV-Absorption tertärer Vinylamine beim Trimethyl-conkurchin auf die nicht mehr ebene Natur des Ringes E zurückgeht⁸⁸).



Die Rinde von *H. antidysenterica* enthält zahlreiche weitere Alkaloide, deren Konstitutionsermittlung aussteht⁸⁷). Diese weiteren Verbindungen dürften sich von den genannten vornehmlich durch sterische Unterschiede, andere Lage der Doppelbindung und zusätzliche OH-Gruppen unterscheiden. Auch aus anderen Apocynaceen sind Alkaloide dieses Typs isoliert worden^{85d}).

Schlußbetrachtung

Das Gebiet der C_{21} -Steroide aus Pflanzen hat in den letzten Jahren eine ständige Erweiterung erfahren. Das Interesse bezieht sich nicht nur auf biochemische Probleme, sondern es ist auch die praktische Frage von Bedeutung, wie weit sich derartige Verbindungen zur Synthese von Steroidhormonen verwenden lassen. Den bisher als Ausgangsmaterial dienenden Spirostanolen machen neuerdings C_{21} -Steranalkaloide wie Solanidin, Solasodin, Tomatidin u. a. Konkurrenz. Verbindungen der C_{21} -Reihe wären als Ausgangsmaterial besonders geeignet, wenn sie sich aus einer Pflanze in ausreichender Menge gewinnen ließen. Dies ist zur Zeit nur beim Conessin einigermaßen der Fall, doch kann sich diese Situation ändern. Ferner ist es nicht ausgeschlossen, daß unter den pflanzlichen C_{21} -Steroiden weitere in pharmakologischer Hinsicht interessante Verbindungen gefunden werden.

Eingegangen am 29. September 1961 [A 167]

⁸⁶) R. Tschesche u. G. Snatzke, Chem. Ber. 90, 579 [1957].

Alanat-Synthese aus den Elementen

Das Zitat 3 in dem Aufsatz „Alanatsynthese aus den Elementen und ihre Bedeutung“ (Angew. Chem. 73, 322 [1961]) muß durch zwei inzwischen bekannt gewordene Patentangaben ergänzt werden:

E. C. Ashby, Franz. Pat. 1235 680 (v. 30. 7. 1958) (Ethyl Corporation) und (Erfinder unbekannt) Belg. Pat. 592708 (v. 8. 7. 1959) (F. Hoffmann-La Roche u. Cie.).

Dr. H. Clasen, Frankfurt/M.
[A 116a]