

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN
GESELLSCHAFT

98. Jahrg. Nr. 1

S. 1—326

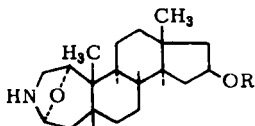
GERHARD HABERMEHL und SIEGFRIED GÖTTLICHER

Die Konstitution und Konfiguration des Cycloneosamandions¹⁾Aus dem Institut für Organische Chemie und dem Eduard-Zintl-Institut
der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 1. Juli 1964)

Durch Röntgenstrukturanalyse wird die Konstitution und Konfiguration des Cycloneosamandions im Sinne von Formel V bewiesen. IR-, NMR- und Massenspektren von Cycloneosamandion und seinen Derivaten stehen mit dieser Formel im Einklang. Durch die Rotationsdispersion des Cycloneosamandions ist auch dessen absolute Konfiguration festgelegt. Die röntgenographisch ermittelte, für Steroide anomale α -Stellung der C-19-Aldehydgruppe ist zusätzlich durch die Rotationsdispersion des *N*-Methyl-neosamanonol-jodmethylats gesichert.

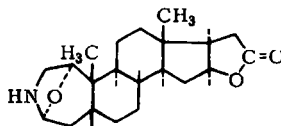
Im Hautdrüsensekret des Feuersalamanders konnten neben Samandarin (Ia)²⁾, *O*-Acetyl-samandarin (Ib)³⁾, Samandaron (Ic)²⁾ und Samandaridin (II)^{4,5)}, deren Konstitution und Konfiguration gesichert ist, papierchromatographisch mindestens vier weitere Alkaloide nachgewiesen werden³⁾. Eines von diesen ist das schon vor längerer Zeit von C. SCHÖPF und O. W. MÜLLER⁶⁾ isolierte und näher untersuchte



Ia: R = H

b: R = CO-CH₃

c: CO anstelle von CHOR

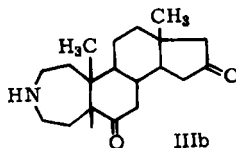
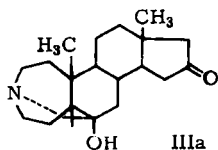


II

- 1) XIV. Mitteil. der von C. SCHÖPF und Mitarbb. begonnenen Reihe „Über Samandarin und verwandte Alkaloide“; XII. Mitteil.: G. HABERMEHL, Liebigs Ann. Chem. [1964], im Druck; XIII. Mitteil.: G. HABERMEHL und G. VOGEL, Kolben, XI, 11, 106 [1964], Festband zum 25jährigen Bestehen des Tohoku-College of Pharmacy, Sendai/Japan, 1964.
- 2) E. WÖLFEL, C. SCHÖPF, G. WEITZ und G. HABERMEHL, Chem. Ber. **94**, 2361 [1961].
- 3) G. HABERMEHL, Liebigs Ann. Chem. [1964], im Druck.
- 4) G. HABERMEHL, Chem. Ber. **96**, 143 [1963].
- 5) G. HABERMEHL, Chem. Ber. **96**, 840 [1963].
- 6) Liebigs Ann. Chem. **633**, 127 [1960].

Cycloneosamandion, $C_{19}H_{29}NO_2$, ein Isomeres des Samandarons. Wie in diesem, so gehört auch im *Cycloneosamandion* eines der beiden Sauerstoffatome einer im IR-Spektrum und chemisch leicht nachweisbaren Fünfring-Carbonylgruppe an. Während das zweite Sauerstoffatom in allen oben genannten Alkaloiden Teil eines Oxazolidinrings ist, liegt es im *Cycloneosamandion* in Form einer zweiten Carbonylgruppe vor, die jedoch eine im Molekül vorhandene sekundäre Aminogruppe zum Carbinolamin angelagert hat. Dementsprechend tritt sie im IR-Spektrum des *Cycloneosamandions* nicht in Erscheinung. Bei der Einwirkung von Methyljodid in einem hydroxylgruppenfreien Lösungsmittel reagiert die Carbinolamingruppierung als tertiäre Base unter Bildung eines Jodmethylats. Auch in den übrigen Salzen und der freien Base liegt die „geschlossene“ Form vor. Das bei der Einwirkung von Hydroxylamin entstehende Dioxim, die *N*-Acetylverbindung sowie das bei der Umsetzung mit Methyljodid und Natriumcarbonatlösung entstehende *N*-Methyl-jodmethylat (VIa) leiten sich von der „offenen“ Form ab und werden im Gegensatz zu den geschlossenen Derivaten des *Cycloneosamandions* als Derivate des Neosamandions bezeichnet.

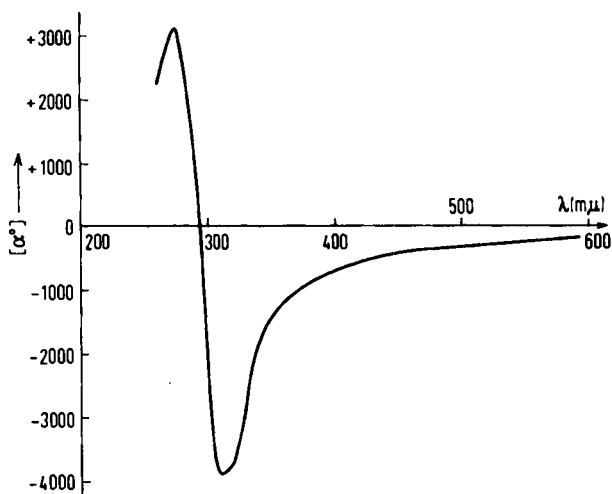
Im IR-Spektrum des *N*-Acetyl-neosamandions treten drei Carbonylbanden auf; die bei 1745/cm ist der Fünfring-Carbonylgruppe und diejenige bei 1625/cm der Carbonamidgruppe zuzuordnen. Die dritte Bande bei 1720/cm beweist, daß die zweite Carbonylgruppe des *Cycloneosamandions* entweder als Ketogruppe in einem ungespannten 6- oder mehrgliedrigen Ring, in einer Kette oder als Aldehydgruppe vorliegt. Die für letztere zu erwartende CH-Valenzschwingung bei 2700/cm war zwar im Spektrum des *N*-Acetyl-neosamandions zu beobachten; in anderen offenen Derivaten wie im *N*-Methyl-jodmethylat konnte sie bisher jedoch nicht gefunden werden. Auch wegen des Ausbleibens der Aldehydreaktionen mit ammoniakalischer Silbernitratlösung oder mit fuchsinschwefliger Säure waren zunächst für das zweite Sauerstoffatom eine aldehydammoniakartig gebundene Ketogruppe und für *Cycloneosamandion* die Strukturen IIIa bzw. IIIb in Betracht gezogen worden⁶⁾.



Nimmt man für *Cycloneosamandion* das gleiche CN-Grundgerüst wie für Samandaron an, so kann sich nur dann ein Ketonammoniak spannungsfrei bilden, wenn die zweite, latente Carbonylgruppe am C-6 des Steroidgerüsts steht. Das durch WOLFF-KISHNER-Reduktion aus *Cycloneosamandion* leicht darstellbare sauerstofffreie Neosaman war jedoch mit dem von C. W. SHOPPEE und G. KRUEGER⁷⁾ synthetisierten 3-Aza-A-homo-5 α - bzw. -5 β -androstan nicht identisch. Wollte man nicht ein neuartiges Grundgerüst für *Cycloneosamandion* annehmen, so mußte zumindest die Konfiguration an einem der fünf weiteren Asymmetriezentren eine andere als die bei den Steroiden und den bereits aufgeklärten Salamanderalkaloiden übliche sein.

⁷⁾ J. chem. Soc. [London] 1961, 3641.

Die von SHOPPEE und KRUEGER⁷⁾ diskutierte Möglichkeit, der Unterschied zwischen den von ihnen dargestellten Verbindungen und dem Neosaman sei dadurch bedingt, daß das an C-14 stehende Wasserstoffatom im Neosaman β -ständig sei, konnte durch die Aufnahme der *Rotationsdispersionskurve* des Cycloneosamandions (Abbild. 1) widerlegt werden. Aus dem starken, negativen Cotton-Effekt (-7000°) ging für das Cycloneosamandion bei Annahme des CN-Gerüsts der anderen Salamanderalkaloide die Konfiguration eines 13 β .14 α .16-Keto-steroids (Teilformel IV) einwandfrei hervor⁸⁾.



Abbild. 1. ORD-Kurve des Cycloneosamandions

Die gleiche Rotationsdispersionskurve und damit die gleiche Konfiguration an der Verknüpfungsstelle der Ringe C und D besitzt, wie schon früher gezeigt wurde²⁾, auch das Samandaron. 15- bzw. 17-Keto-steroiden der natürlichen Konfiguration zeigen dagegen einen nur schwachen, positiven Cotton-Effekt, während bei 16-Keto-steroiden mit 13 β -Stellung der Methylgruppe und 14 β -Stellung des Wasserstoffs ein schwächerer (-4000°) negativer Cotton-Effekt beobachtet wird.

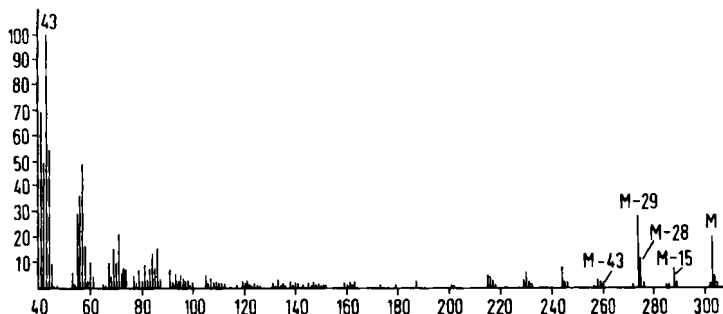
Die nächste Aufgabe bestand in der Aufklärung der zweiten, latenten Carbonylgruppe an Hand von Derivaten der offenen Form, in der diese Carbonylgruppe nach der Bande bei 1720/cm im IR-Spektrum frei vorliegt. *Infrarotspektren*, nunmehr mit einem hochauflösenden Gitterspektrometer aufgenommen, ergaben, daß nicht nur das *N*-Acetyl-neosamandion sondern auch das *N*-Methyl-neosamandion-jodmethylat die CH-Valenzschwingung der *Aldehydgruppe* bei 2705/cm und darüberhinaus auch die Kombinationsschwingung ω -CO + ν -CH der *Aldehydgruppe*⁹⁾ bei 4350/cm zeigen.

Auch das *Massenspektrum* (Abbild. 2) des Cycloneosamandions zeigte mit seinen Signalen bei M-1, M-28 für CO, M-29 für CHO, 43 und M-43 für CH₂CHO sowie

8) C. DJERASSI, Optical Rotatory Dispersion, S. 44f.; McGraw Hill Book Company, 1960.

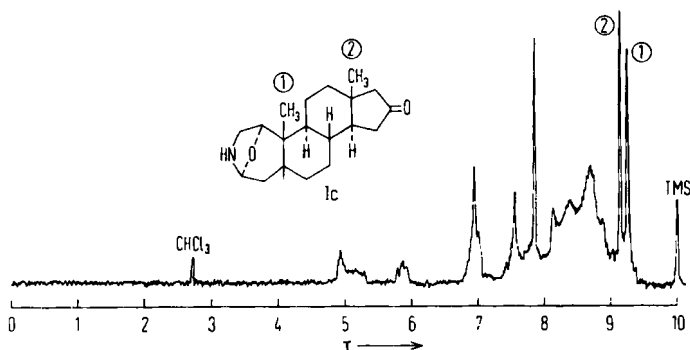
9) J. F. KING und B. VIG, Canad. J. Chem. 40, 1023 [1962].

M-18 für OH_2 das Vorliegen einer Aldehydgruppe¹⁰⁾. Eine Methylgruppe ist durch das Signal M-15 nachgewiesen. Im übrigen finden sich im Massenspektrum keine entscheidenden Hinweise auf die Konstitution des Moleküls.

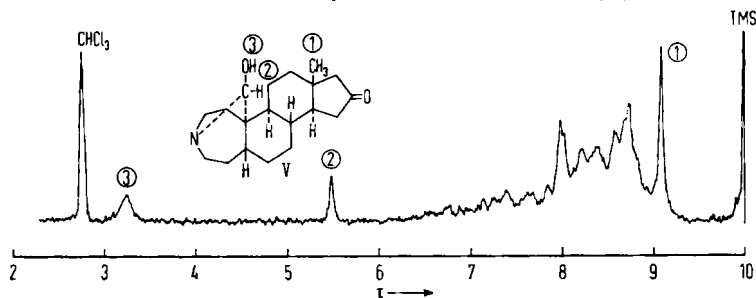


Abbild. 2. Massenspektrum des Cycloneosamandions

Schließlich gibt auch das *Kernresonanzspektrum* Auskunft über die zweite Carbonylgruppe. Während das NMR-Spektrum des Samandarons (Abbild. 3) zwei Signale bei 9.1 und 9.2 τ für die beiden angulären Methylgruppen C-18 und C-19



Abbild. 3. NMR-Spektrum des Samandarons (Ic)

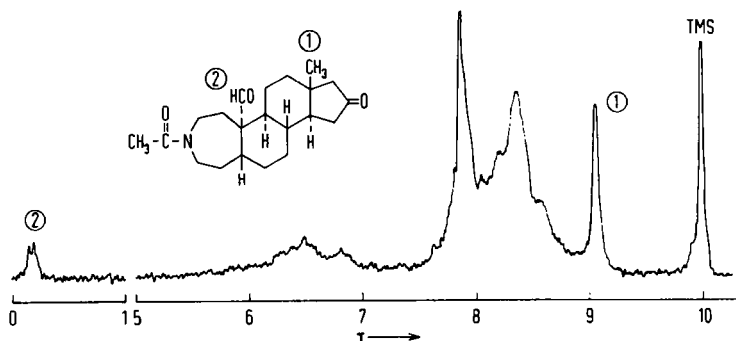


Abbild. 4. NMR-Spektrum des Cycloneosamandions (V)

¹⁰⁾ J. H. BEYNON, *Mass Spectrometry and its Applications to Organic Chemistry*, S.361 f., Elsevier, Amsterdam 1960. Die Massen 43 und 18 bilden sich durch Rekombination einzelner Bruchstücke, z. B. des durch β -Spaltung entstehenden $\text{C}-\text{CHO}$ bzw. O mit zwei Wasserstoffatomen.

zeigt, die auch bei allen übrigen Steroiden in diesem Bereich auftreten, findet sich in dem des isomeren Cycloneosamandions (Abbild. 4) nur das Signal bei 9.1τ für die C-18-Methylgruppe. Dagegen treten zwei Signale für die beiden Protonen einer CHOH-Gruppe auf, und zwar bei 5.5τ für CH und bei 3.25τ für OH.

Wie im NMR-Spektrum des Cycloneosamandions findet sich auch in dem des *N*-Acetyl-neosamandions (Abbild. 5) das Signal für die C-18-Methylgruppe. An Stelle der beiden Signale für die CHOH-Gruppe tritt jedoch bei 0.09τ ein Dublett für das Proton einer Aldehydgruppe. Die Aufspaltung dieses Signals ist entweder durch Rotationsisomerie oder auch — bei der Annahme, daß die Aldehydgruppe anstelle der C-19-Methylgruppe steht — durch Kopplung mit einem Proton an C-1 oder an C-9 zu erklären.



Abbild. 5. NMR-Spektrum des *N*-Acetyl-neosamandions

Die Spektren zeigen eindeutig, daß trotz des Fehlens einer chemischen Aldehydreaktion die zweite Carbonylgruppe des Cycloneosamandions in Form einer *Aldehydgruppe* vorliegt, und daß diese offenbar anstelle der C-19-Methylgruppe steht.

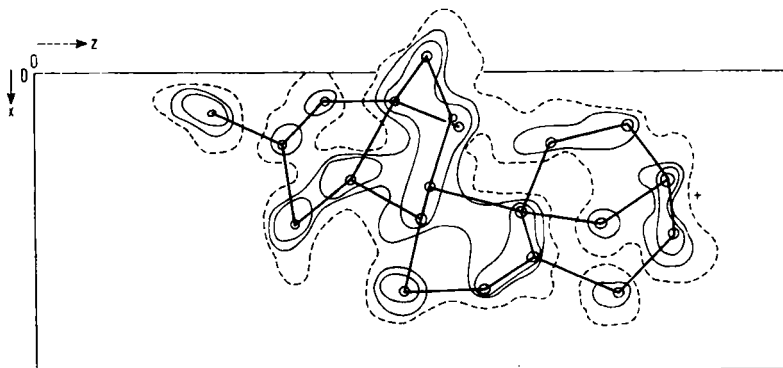
Zur endgültigen Aufklärung der Konstitution und der Konfiguration des Cycloneosamandions wurde schließlich eine *röntgenographische Strukturanalyse* durchgeführt¹¹⁾, wobei wir die schon bei der Untersuchung von Samandarin und Samandaridin^{2,3)} verwendete Methode des Schweren Atoms anwandten. Hierzu boten sich die drei Hydrohalogenide des Cycloneosamandions an, doch ließen sich trotz zahlreicher Versuche nur vom Hydrojodid Einkristalle züchten.

Cycloneosamandion-hydrojodid kristallisiert aus Wasser in orthorhombischen Prismen. Die aus Weissenberg- und Drehkristallaufnahmen berechneten Gitterkonstanten sind $a = 10.87 \text{ \AA}$, $b = 9.59 \text{ \AA}$, $c = 19.51 \text{ \AA}$; die Raumgruppe ist $P 2_1 2_1 2_1$ mit vier Molekülen je Elementarzelle.

Mit gefilterter (Ni-Filter) $\text{Cu-K}\alpha$ -Strahlung wurden zunächst Weissenberg-Aufnahmen der 0. bis 4. Schicht um die *b*-Achse des Kristalls hergestellt. Die Intensitäten wurden visuell bestimmt. Aus einer Patterson-Projektion längs der *b*-Achse ergab sich die Lage des Schweren Atoms zu $x = 0.207$; $z = 0.075$. Mit dieser Punktlage wurden nun die Phasen für die beobachteten Strukturamplituden und damit eine erste

¹¹⁾ Eine ausführliche Darstellung der Röntgenstrukturuntersuchung mit Angabe der exp. Daten wird in Acta crystallogr. [Copenhagen] veröffentlicht.

Fourier-Projektion berechnet. Da in dieser das Jodidion eine große Fläche überdeckte, wurde bei den weiteren Fourier-Projektionen¹²⁾ der Anteil des Jods an den Strukturamplituden subtrahiert. Auf diese Weise konnte das Jod aus der Projektion eliminiert werden. Die letzte Fourier-Projektion längs der *b*-Achse ist in Abbild. 6 wiedergegeben.



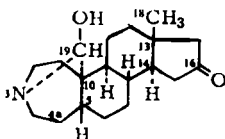
Abbild. 6. Fourier-Projektion von Cycloneosamandion-hydrojodid längs der *b*-Achse. Die Höhenlinien bezeichnen relative Elektronendichten. Die punktierte Linie ist die Nulllinie.
+ : Lage des Schweren Atoms.

Das Molekül ist gegenüber der üblichen Schreibweise von hinten gesehen. Der Ring D mit der C-16-Carbonylgruppe steht also links. Der anschließende Ring C liegt als Sessel, Ring B als Wanne vor. Der zum Siebenring erweiterte Ring A liegt fast in der Projektionsebene. In seiner Mitte ist für das Kohlenstoffatom und das Sauerstoffatom der Hydroxygruppe der Aldehydammoniakgruppierung nur ein Maximum zu erkennen, da in der Projektion beide genau übereinander liegen. Modelle mit anderer sterischer Anordnung im Molekül lassen sich mit der Projektion nicht in Einklang bringen.

Um für die *dreidimensionale Strukturanalyse* zuverlässige *y*-Parameter zu erhalten, wurde aus einer Weissenberg-Aufnahme der 0. Schicht um die *a*-Achse des Kristalls eine Fourier-Projektion längs der *a*-Achse (Abbild. 7) berechnet und aus dieser die *y*,*z*-Parameter bestimmt, die für das Jod *y* = 0.934; *z* = 0.075 betragen.

Beide Projektionen wurden nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate sowie durch Differenzsynthesen verfeinert. Der Zuverlässigkeitsfaktor¹²⁾ der *h0l*-Reflexe betrug danach 0.16, der der *0kl*-Reflexe zuletzt 0.19.

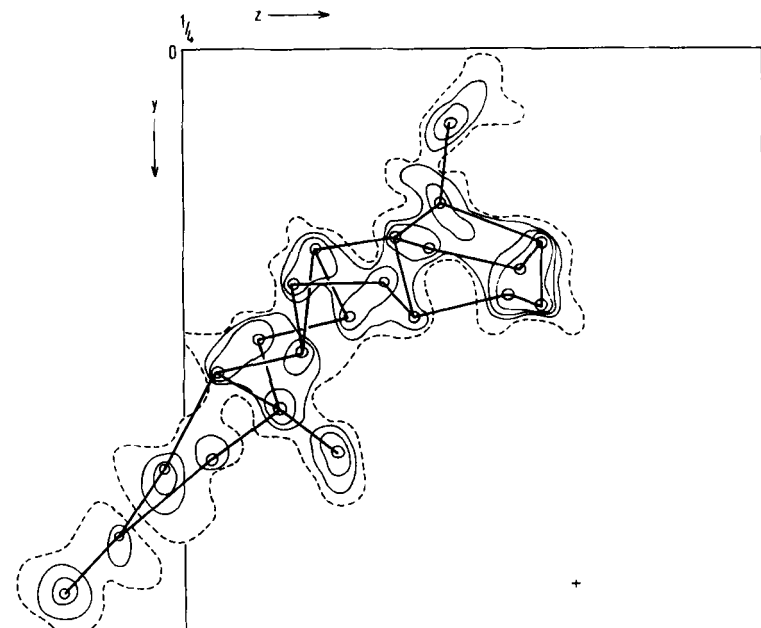
Aus den aus beiden Projektionen für die einzelnen Atome erhaltenen *x*,*y*,*z*-Parametern resultiert für das Cycloneosamandion die durch Formel V wiedergegebene *Konstitution* und *Konfiguration*. Sie zeigt, daß Cycloneosamandion das gleiche Kohlenstoff-Stickstoff-Grundgerüst besitzt wie die übrigen bisher bekannten Salamanderalkaloide, mit dem einen, aber wesentlichen und überraschenden Unterschied: anstelle der sonst β -ständigen C-19-Methylgruppe steht hier eine Aldehydgruppe in α -Stellung.



V

Um diese anomale Konfiguration an C-10 des Steroidgerüsts auf einem zweiten, unabhängigen Weg zu sichern,

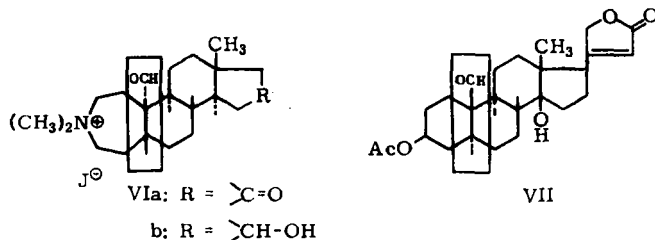
¹²⁾ Vgl. hierzu: G. HABERMEHL, Angew. Chem. 75, 78 [1963].



Abbild. 7. Fourier-Projektion von Cycloneosamandion-hydrojodid längs der α -Achse. Die Höhenlinien bezeichnen relative Elektronendichten. Die punktierte Linie gibt die Nulllinie an. +: Lage des Schweren Atoms.

Diese Projektion zeigt das Molekül von der Seite. Ring D liegt wieder links, Ring C ist eindeutig als Sessel, Ring B als etwas verzerrte Wanne zu erkennen. Im Ring A ist in dieser Projektion die Aldehydammoniakgruppierung voll zu sehen, da sie annähernd in der Projektionsebene liegt. Der Siebenring A liegt infolge der Überbrückung durch die Aldehydammoniakgruppierung ebenfalls als Wanne vor. Besonders deutlich tritt in dieser Projektion die β -Stellung der Methylgruppe an C-13 und die α -Stellung der Aldehydgruppe an C-10 hervor.

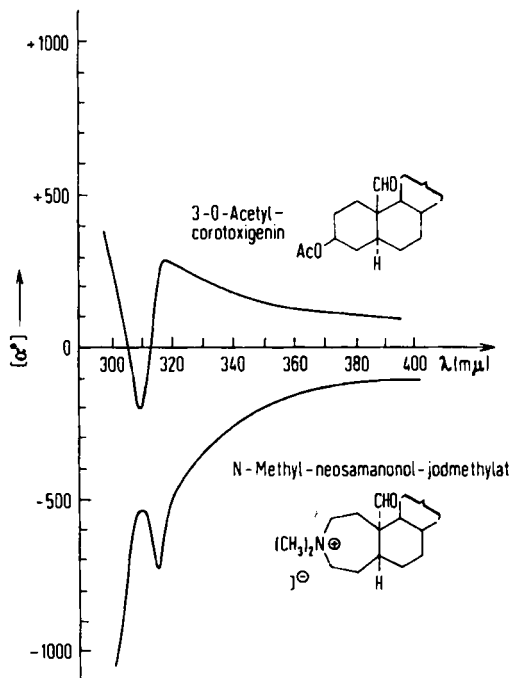
wurde die *Rotationsdispersionskurve* des *N*-Methyl-neosamanonol-jodmethylats (VIb) aufgenommen (Abbild. 8), in dem die Aldehydgruppe frei vorliegt. Als Vergleichssubstanz bot sich das 3-*O*-Acetyl-corotoxigenin¹³⁾ (VII) an, in dem die Ringe A und B des Steroidgerüsts ebenfalls *trans*-verknüpft sind. Die Aldehydgruppe ist hier jedoch β -, das Wasserstoffatom an C-5 α -ständig. Die in den Formeln VI und



¹³⁾ C. DJERASSI, O. HALPERN, V. HALPERN, O. SCHINDLER und CH. TAMM, *Helv. chim. Acta* **41**, 250 [1958].

VII eingerahmten Verknüpfungsstellen der Ringe A und B dieser beiden Verbindungen sind somit Spiegelbilder. Dementsprechend zeigen die Rotationsdispersionskurven der beiden Verbindungen, wie zu erwarten, Cotton-Effekte entgegengesetzten Vorzeichens.

Da, wie an Modellsubstanzen nachgewiesen werden konnte¹⁴⁾, für die Richtung des Cotton-Effektes nur die Konfiguration an der Verknüpfung der Ringe A und B verantwortlich ist, braucht das Asymmetriezentrum an C-9 in diese Betrachtung nicht mit einbezogen zu werden.



Abbild. 8. ORD-Kurven des *N*-Methyl-neosamanonol-jodmethylats und des 3-*O*-Acetyl-corotoxigenins

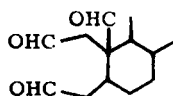
Durch die Rotationsdispersionskurve (Abbild. 1) konnte auch die *absolute Konfiguration* des Cycloneosamandions bestimmt werden. Der starke negative Cotton-Effekt beweist nämlich nicht nur, wie oben bereits erwähnt, die *trans*-Verknüpfung der Ringe C und D und die Stellung der Carbonylgruppe an C-16, sondern darüber hinaus auch die absolute Konfiguration im Sinne der Konfiguration der natürlichen Steroide^{2,8)}. Damit ist erstmals in der Natur eine Substanz mit dem Grundgerüst der Steroide und anomaler Konfiguration an C-10 gefunden worden.

Das Vorliegen einer tertiären Aldehydgruppe im Cycloneosamandion vermag nun auch zu erklären, warum der Hofmannsche Abbau des *N*-Methyl-neosamandion-jodmethylats und

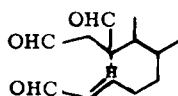
¹⁴⁾ Vgl. hierzu: C. DJERASSI, Optical Rotatory Dispersion, S. 84 und 140, McGraw-Hill 1960.

des *N*-Methyl-neosamanonol-jodmethylats jeweils unter Bildung von drei Substanzen verläuft, bei der Reduktion dieser Gemische mit Lithiumalanat aber in beiden Fällen eine einheitliche Substanz, das *des-N*-Dimethyl-neosamandiol, entsteht⁶⁾. Die gleiche Substanz bildet sich als einziges Reaktionsprodukt beim Hofmann-Abbau des *N*-Methyl-neosamandiol-jodmethylats. Die Uneinheitlichkeit der beiden erstgenannten Abbauprodukte ist wohl darin zu suchen, daß infolge des stark alkalischen Mediums als Nebenreaktion des Hofmannschen Abbaus durch eine Cannizzaro-Reaktion aus der Ausgangsaldehyd-Verbindung zum Teil die entsprechende Carbonsäure und der Alkohol entstehen; bei der Lithiumalanat-Reduktion werden die beiden ersteren zum Alkohol reduziert.

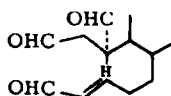
Es ist auffallend, daß in den zahlreichen Steroiden mit einer Aldehydgruppe an C-10 bisher niemals eine α -Stellung dieser Gruppe beobachtet wurde. Biogenetisch läßt sich die anomale Konfiguration an C-10 des Cycloneosamandions verstehen, wenn man eine Kopplung der „falschen“ Stellung der C-19-Aldehydgruppe mit der bei den Steroiden ja gleichfalls analogielosen Erweiterung des Ringes A durch ein Stickstoffatom annimmt. Diese Ringerweiterung könnte über eine primäre Aufspaltung im Ring A zwischen C-2 und C-3 zu einer Verbindung VIII zustandekommen¹⁵⁾. Es scheint weiter denkbar, daß aus VIII durch eine Michael-Spaltung vorübergehend IXa gebildet wird, in der nun an C-10 eine Epimerisierung zu IXb eintreten könnte. Nach einem erneuten Ringschluß durch Michael-Addition steht dann die Aldehydgruppe in α -Stellung.



VIII



IXa



IXb

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. C. SCHÖPF sowie Herrn Professor Dr. E. WÖLFEL danken wir für die freundliche Unterstützung dieser Arbeit, insbesondere Herrn Prof. SCHÖPF für die Überlassung des Ausgangsmaterials, das seinerzeit mit Mitteln der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT beschafft worden war, sowie für die Anregung und Diskussion der Frage der Biogenese des Cycloneosamandions. Herrn Dr. H. BUDZKIEWIECZ, Stanford University, Stanford, Calif., danken wir für die Aufnahme des Massenspektrums von Cycloneosamandion, Herrn Dr. B. HAMPEL, E. Merck AG., Darmstadt, und Herrn Dr. J. B. LEAN, Perkin-Elmer Ltd., Beaconsfield, England, für die Aufnahme der Kernresonanzspektren, Fräulein B. GOGOLL, Fräulein U. DREHER und Fräulein I. RUDOLPH für die Aufnahme der IR-Spektren, der Rotationsdispersionskurven sowie für die Mithilfe bei der Vorbereitung und Auswertung der Rechnungen. Die Fourier-Synthesen wurden z. T. auf dem Elektronenrechner IBM 650 des Instituts für praktische Mathematik der Techn. Hochschule Darmstadt gerechnet, wofür wir Herrn Professor Dr. Dr. h. c. A. WALTHER zu Dank verpflichtet sind, z. T. auf der Rechenanlage IBM 7090 des DEUTSCHEN RECHENZENTRUMS, DARMSTADT, wofür wir den zuständigen Stellen ebenfalls Dank sagen.

¹⁵⁾ C. SCHÖPF, *Experientia* [Basel] 17, 285 [1961].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die *Einkristalle* von Cycloneosamandion-hydrojodid wurden beim Eindunsten einer konz. wäßrigen Lösung an der Luft bei Raumtemperatur im Verlauf von 10 Tagen erhalten.

Die *Röntgenaufnahmen* wurden mit Weissenberg- und Precession-Kameras üblicher Bauart aufgenommen.

Die IR-Spektren wurden in KBr mit einem Gitterspektrographen der Firma Perkin-Elmer, Modell 125, registriert.

Die *Protonenresonanzspektren* von Cycloneosamandion und *N*-Acetyl-neosamandion wurden mit dem Spektrographen A 60 der Firma Varian, das des Samandarons wurde mit dem Kernresonanzspektrographen R 10 der Firma Perkin-Elmer in CDCl_3 mit Tetramethylsilan als Standard aufgenommen.

Die *Rotationsdispersionskurven* wurden mit der Zusatzeinheit zum Spectracord 4000 der Firma Perkin-Elmer in CH_3OH gemessen.
