

# CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN  
GESELLSCHAFT

94. Jahrg. Nr. 9

S. 2361—2584

ERICH WÖLFEL, CLEMENS SCHÖPF, GERDA WEITZ  
und GERHARD HABERMEHL

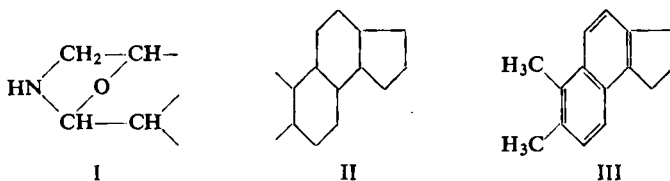
## Die Konstitution und Konfiguration des Samandarins<sup>1)</sup>

Aus dem Eduard-Zintl-Institut und dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 27. Februar 1961)

Durch eine röntgenographische Strukturuntersuchung am Samandarinhydrochlorid, -hydrobromid und -hydrojodid wird die Konstitution und Konfiguration des Samandarins ermittelt. Sie ist in Übereinstimmung mit den chemischen und IR-spektroskopischen Ergebnissen.

Für das *Samandarin*,  $C_{19}H_{31}NO_2$ , das zusammen mit dem diesem sekundären Alkohol entsprechenden Keton, dem *Samandaron*,  $C_{19}H_{29}NO_2$ , mindestens  $3/4$  des Alkaloidgemischs in den Hautdrüsen des Feuer- und Alpensalamanders (*Salamandra maculosa* bzw. *atra* Laur.) ausmacht<sup>2)</sup>, haben C. SCHÖPF und Mitarbb. durch Abbau von dem sekundären Stickstoff her die *Atomgruppierung I* eines Oxazolidins mit Sicherheit nachgewiesen<sup>3)</sup>.



Das *Kohlenstoffgerüst* des Samandarins ergab sich aus der Selendehydrierung eines Reduktionsproduktes des Samandarins, des *Samandiols*,  $C_{19}H_{33}NO_2$ , in dem nur der Oxazolidinring reaktiv unter Bildung einer neuen Hydroxygruppe aufgespalten ist. Es entsteht dabei ein Gemisch von Naphthalinkohlenwasserstoffen, deren Absorp-

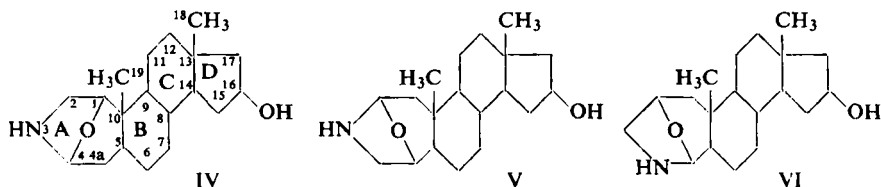
<sup>1)</sup> Zugleich VII. Mitteil. der Reihe „Über Samandarin und verwandte Alkaloide“ von C. SCHÖPF und Mitarbb.; VI. Mitteil. C. SCHÖPF und O. W. MÜLLER, *Liebigs Ann. Chem.* **633**, 127 [1960].

<sup>2)</sup> C. SCHÖPF und W. BRAUN, *Liebigs Ann. Chem.* **514**, 69 [1934]; C. SCHÖPF und K. KOCH, ebenda **552**, 37 [1942].

<sup>3)</sup> C. SCHÖPF und K. KOCH (mitbearb. v. W. CONTZEN), *Liebigs Ann. Chem.* **552**, 62 [1942]; C. SCHÖPF, H.-K. BLÖDORN, D. KLEIN und G. SEITZ, *Chem. Ber.* **83**, 372 [1950].

tionsspektren zeigten, daß sie alle in 1.2.5.6-Stellung substituiert sein müssen<sup>4)</sup>. Einer dieser Dehydrierungskohlenwasserstoffe konnte kristallisiert erhalten werden. Für ihn konnte aus der Summenformel und dem Absorptionsspektrum die Konstitution III abgeleitet werden<sup>5)</sup>, die zeigte, daß im Samandarin selbst ein hydriertes Ringsystem aus zwei 6-Ringen und einem 5-Ring (II) vorliegen mußte.

Nun gab es mehrere Hinweise dafür, daß das Samandarin konstitutionell mit den Steroiden verwandt sein könnte<sup>6)</sup>. Macht man diese Annahme, dann muß das durch Dehydrierung nachgewiesene Ringsystem II den Ringen B, C und D und die Atomgruppierung I dem Ring A der Steroide entsprechen. Diese Arbeitshypothese läßt noch drei Möglichkeiten für die Verknüpfung der Atomgruppierungen I und II zu, die durch die Formeln IV, V und VI wiedergegeben sind/ Die sekundäre Hydroxygruppe des Samandarins muß dabei in dem dem Ring D der Steroide entsprechenden 5-Ring stehen, da das durch Chromsäureoxydation aus ihm hervorgehende Keton, das



Samandaron, im IR (Abbild. 13) eine der Stellung des Carbonyls in einem 5-Ring entsprechende Bande bei  $5.75 \mu$  zeigt, während bei Ketonen, deren Carbonylgruppe in einem 6-Ring oder in einem anderen ungespannten Ring oder auch in offener Kette steht, wie auch bei Aldehyden die Carbonylbande längerwellig bei etwa  $5.85 \mu$  liegt. In den Formeln IV—VI ist von den danach noch möglichen drei Stellungen der Hydroxygruppe im Fünfring nur die im folgenden nachgewiesene Stellung an C-16 berücksichtigt.

Zahlreiche Versuche, einen Zusammenhang des Samandarins mit den Steroiden durch oxydativen Abbau, insbesondere des Desoxysamandarins<sup>3)</sup>, zu Verbindungen herzustellen, die auch von Steroiden aus zugänglich sein sollten, scheiterten. Angesichts der Schwierigkeit der Materialbeschaffung wurde daher eine *röntgenographische Strukturanalyse* des Samandarins durchgeführt<sup>7)</sup>.

Übersichtsaufnahmen an Salzen des Samandarins zeigten, daß sich aus Methanol gezüchtete Einkristalle von Hydrochlorid, Hydrobromid und Hydrojodid besonders gut für die röntgenographische Strukturanalyse eignen. Die Weißenberg-Aufnahmen der drei Salze ließen auf isotype Strukturen schließen.

4) C. SCHÖPF und D. KLEIN (mitbearb. v. E. HOFMANN), Chem. Ber. **87**, 1638 [1954].

5) Diese Konstitution ist inzwischen durch die Synthese bewiesen worden; Dissertat. K. W. SCHRANZ, Techn. Hochschule Darmstadt 1961.

6) Die Argumente sind von C. SCHÖPF und K. KOCH, Liebigs Ann. Chem. **552**, 78 [1942], zusammengestellt worden, nachdem schon in der ersten Arbeit eine Verwandtschaft mit dem damals in seiner Konstitution noch nicht aufgeklärten Solanidin vermutet worden war.

7) Diese Untersuchungen werden an anderer Stelle ausführlich veröffentlicht: G. WEITZ und E. WÖLFEL, Acta Crystallogr. [Copenhagen] [1961], im Druck. Weitere röntgenographische Arbeiten über die Salamandernebenalkaloide sind im Gange.

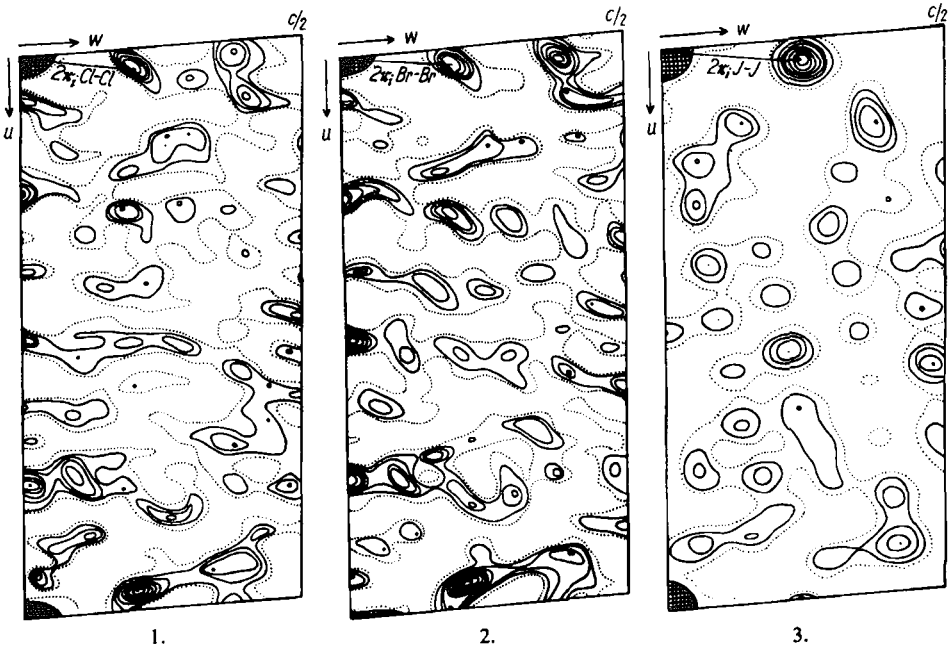
Allerdings entstanden bei der Kristallzüchtung dadurch unerwartete Schwierigkeiten, daß alle Hydrohalogenide in einer monoklinen und einer triklinen Form auftreten. Es war oft längere Zeit unmöglich, die allein brauchbare monokline Modifikation zu erhalten. Außerdem wandelten sich in der Regel die monoklinen Kristalle während der Aufnahmen innerhalb einiger Tage in die offenbar stabilere triklinen Modifikation um.

In Tab. 1 sind die Gitterkonstanten und die Dichten der monoklinen Modifikation der drei Hydrohalogenide angegeben. Hieraus errechnet sich, daß zwei Moleküle des Salzes und außerdem noch zwei Moleküle Kristallmethanol je Elementarzelle vorliegen. Die Laue-Symmetrie ergab sich zu  $2/m$ . Zwischen den beiden dann noch möglichen Raumgruppen  $P2_1$  und  $P2_1/m$  entschied die Intensitätsstatistik zugunsten von  $P2_1$ .

Tab. 1. Gitterkonstanten und Dichten der Samandarin-hydrohalogenide

	a	b	c	$\beta$	$\gamma$
Samandarin-hydrochlorid	12.83 Å	6.15 Å	12.47 Å	93°	1.25 g/cm <sup>3</sup>
Samandarin-hydrobromid	12.98 Å	6.28 Å	12.43 Å	95°	1.36 g/cm <sup>3</sup>
Samandarin-hydrojodid	13.10 Å	6.50 Å	12.53 Å	97°	1.48 g/cm <sup>3</sup>

Da von vorneherein beabsichtigt war, das Phasenproblem unter Benutzung der Methode des isotypen Ersatzes und der Methode des schweren Atoms zu lösen, wurden



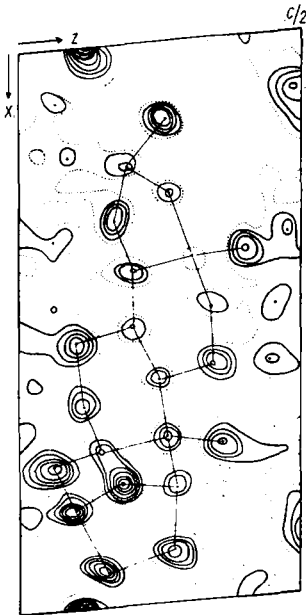
Abbild. 1--3. Patterson-Projektionen  $P(uw)$  von Samandarin-hydrochlorid, Samandarin-hydrobromid und Samandarin-hydrojodid  
Die punktierte Linie gibt die Höhe 0, die ausgezogenen Linien geben die Höhen in einem relativen Maßstab an. Das Nullpunktmaximum ist durch Schraffierung gekennzeichnet.

von allen drei Salzen Weißenberg-Aufnahmen um die kurze b-Achse ( $2_1$ -Achse) hergestellt. Es wurden unter Benutzung gefilterter Cu-Strahlung jeweils vier Schichtlinien aufgenommen und die Intensitäten der Reflexe zunächst visuell geschätzt. Die Genauigkeit der daraus ermittelten Strukturamplituden genügte für den ersten Teil der Strukturanalyse. Im weiteren Verlauf der Untersuchungen wurden außerdem von zwei dünnen, nadelförmigen Hydrobromid-Kristallen integrierte Weißenberg-Aufnahmen hergestellt, wobei diesmal die Intensitäten unter Benutzung von Intensitäts-Schwärzungsskalen photometrisch ermittelt wurden. Ausführliche Rechnungen zeigten, daß die Absorption durch den Kristall selbst nicht berücksichtigt zu werden brauchte.

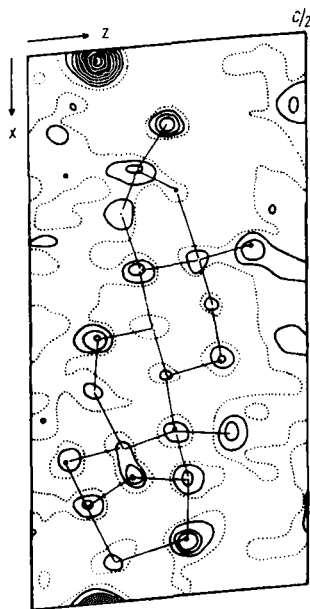
Die *Lage der Halogenionen* wurde aus Patterson-Projektionen längs der  $2_1$ -Achse ermittelt, die in den Abbild. 1–3 für das Hydrochlorid, -bromid und -jodid wiedergegeben sind; das dem J–J-Abstand entsprechende Maximum ist besonders deutlich zu erkennen.

Mit Hilfe der nun bekannten  $x$ - und  $z$ -Parameter von  $\text{Br}^\ominus$  und  $\text{J}^\ominus$  wurden für das Hydrobromid und das Hydrojodid je zwei zentrosymmetrische Fourier-Projektionen längs der kurzen  $2_1$ -Achse gerechnet. Die *Vorzeichen der Strukturamplituden* wurden nach zwei verschiedenen Verfahren bestimmt, und zwar:

1. nur auf Grund der bekannten Halogenpunktlagen und
2. nach der Methode des isotypen Ersatzes.



Abbild. 4. Fourier-Projektion  $\rho(xz)$  von Samandarin-hydrobromid



Abbild. 5. Fourier-Projektion  $\rho(xz)$  von Samandarin-hydrojodid

Die punktierten Linien geben die Höhe 0, die ausgezogenen Linien die Elektronendichte in einem relativen Maßstab an.

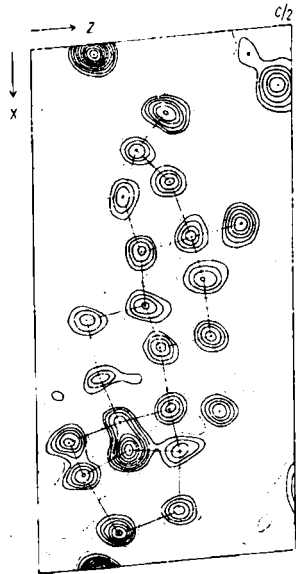
Merkwürdigerweise lieferten die nach 1. gerechneten Synthesen Ergebnisse, die leichter ausgewertet werden konnten. Die Abbild. 4 und 5 zeigen die Fourier-Projektionen für das Hydrobromid und für das Hydrojodid.

Überraschend war, daß schon diese ersten Fourier-Synthesen verhältnismäßig einfach gedeutet werden konnten, da es nach einigen Versuchen gelang, entsprechend den in den Abbild. 4 und 5 eingezeichneten Strichen in den gefundenen 19 Maxima zwei Sechsringe, einen Fünfring sowie den Siebenring mit der Sauerstoffbrücke unterzubringen. Wir kamen damit bereits auf Grund der ersten Fourier-Synthesen zu einem rohen Modell des Moleküls, das mit den bisherigen Vorstellungen über die Konstitution des Samandarins in Einklang stand.

Die weiteren Untersuchungen wurden am *Samandin-hydrobromid* durchgeführt, von dem sich besonders schöne Kristalle züchten ließen. In 2. Näherung wurden die Strukturamplituden der (h0l)-Reflexe unter Berücksichtigung der Br<sup>o</sup>-Punktlage und der Punktlagen der 19 lokalisierten Atome berechnet. Die mit den neuen Vorzeichen gerechnete Fourier-Synthese ließ alle Atome des Moleküls und außerdem auch das Kristallmethanol erkennen. Nach weiteren Rechnungen, auf die hier im Einzelnen nicht näher eingegangen werden soll<sup>7)</sup>, gelang es schließlich, eine gute Übereinstimmung zwischen den beobachteten und den berechneten 350 Strukturamplituden der (h0l)-Reflexe zu erreichen. Die letzte, im 1/100-Netz gerechnete Fourier-Projektion des Samandin-hydrobromids ist in Abbild. 6 wiedergegeben.

Aus dieser Projektion geht die *Konstitution* des *Samandarins* klar hervor. Alle Atome sind gut aufgelöst; Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Brom lassen sich durch ihre verschiedene Elektronendichte deutlich unterscheiden. Danach besitzt das Samandin ein Steroidgerüst mit unveränderten Ringen B, C und D. Der Ring A ist zwischen C-2 und C-3 durch eine >NH-Gruppe zu einem Siebenring erweitert. Von C-1 nach C-3 bildet das durch chemische Umsetzungen nachgewiesene, dem Oxazolidinring angehörende Sauerstoffatom eine Ätherbrücke. Die sekundäre Hydroxygruppe befindet sich am C-16 des Steranskeletts. Damit ist die Konstitution des Samandarins zu Gunsten der Formel IV entschieden<sup>8)</sup>. Das Maximum bei c/2 ist dem Kristallmethanol zuzuordnen.

Um auch die *Konfiguration* des Samandarins festzulegen, haben wir ein rohes dreidimensionales Molekülmodell unter Benutzung der aus dieser Projektion entnommenen x- und z-Parameter und unter Zugrundelegung eines mittleren C—C-Abstandes von 1.50 Å aufge-



Abbild. 6  
Fourier-Projektion (xz) des Samandin-hydrobromids. Die punktierten Linien geben die Höhe 0, die ausgezogenen Linien geben die Elektronendichte in einem relativen Maßstab an

<sup>8)</sup> Die in Abbild. 6 dargestellte Projektion des Moleküls wird mit der Konstitutionsformel IV nach Drehung um die Moleküllängsachse um 180° identisch.

baut. Da über die Anordnung des Moleküls relativ zum Bromidion keine Annahme gemacht werden konnte, wurde letzteres gegenüber dem in seiner Lage festgehaltenen Molekül solange verschoben, bis eine optimale Übereinstimmung zwischen den beobachteten und den errechneten Strukturamplituden erreicht wurde.

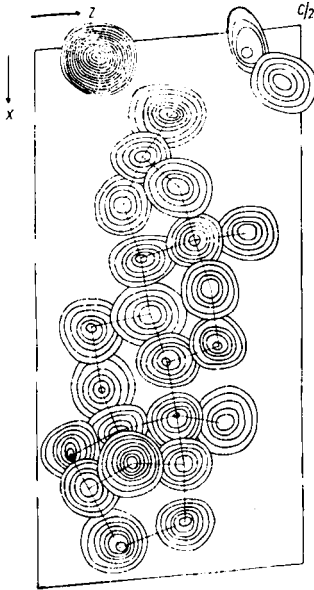
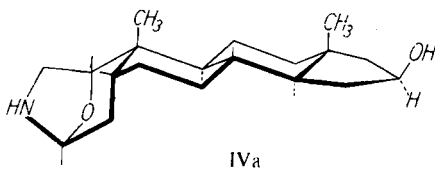


Abbildung 7  
Schnittweise Projektion der dreidimensionalen Fourier-Synthese entlang der b-Achse

Aus dem so gewonnenen Modell wurden die Strukturamplituden aller Reflexe errechnet. Mit Hilfe der Phasen dieser Strukturamplituden wurde sodann eine dreidimensionale Fourier-Synthese gerechnet, die zeigte, daß unser Molekülmodell näherungsweise richtig sein mußte. Aus der Fourier-Synthese konnten neue, verbesserte y-Parameter für die Atome abgeleitet werden. Um die Atomparameter noch weiter zu verbessern, haben wir eine zweite dreidimensionale Fourier-Synthese durchgeführt, wobei jetzt photometrierte Röntgen-Intensitäten und verbesserte Phasen auf Grund der neuen Punktlagen verwendet wurden. In Abbild. 7 sind die Ergebnisse der Rechnung in einer schnittweisen Projektion der dreidimensionalen Elektronendichte längs der b-Achse dargestellt. Atome mit den größten y-Parametern gegenüber ihren Nachbaratomen sind voll gezeichnet, darunterliegende Atome erscheinen verdeckt. Die Übereinstimmung zwischen den beobachteten und berechneten 1424 Strukturamplituden war mit einem  $R_1$ -Faktor von

0.25 befriedigend. Die erreichte Genauigkeit in den Punktlagen genügt, um nicht nur über die Konstitution, sondern auch über die Konfiguration des Moleküls gültige Aussagen zu machen. Die Bindungslängen in Å sowie die Winkel zwischen benachbarten Atomen sind in Abbild. 8 angegeben.

Aus den dreidimensionalen Fouriersynthesen geht hervor (Abbildung. 9), daß der stickstoffhaltige 7-Ring mit dem 6-Ring B der Koprostan- und Gallensäure-Konfiguration entsprechend *cis*-, dieser mit dem 6-Ring C wie bei allen Steroiden

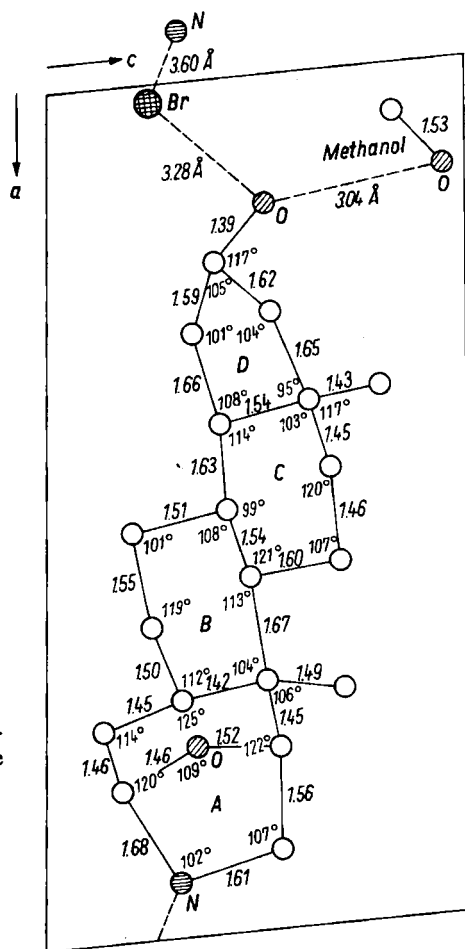


*trans*- und letzterer mit dem 5-Ring D wie bei den meisten Steroiden gleichfalls *trans*-verknüpft ist. Damit besitzt das Samandarin die Konfiguration des 5 $\beta$ -Androstans. Die in Abbild. 10 wiedergegebenen Ausschnitte zeigen, daß die beiden 6-Ringe B und C in der Sesselkonstellation vorliegen, wobei der Ring C leicht verzerrt erscheint. Die Hydroxygruppe an C-16 ist  $\beta$ -ständig. Diese Ergebnisse werden durch Formel IVa wiedergegeben.

Die relative Lage der Moleküle zueinander im Gitter ist in Abbild. 11 wiedergegeben. Die Abstände zwischen  $N^{\oplus}$  und  $Br^{\ominus}$  von 3.60 Å und zwischen  $Br^{\oplus}$  und dem

Sauerstoff der Hydroxygruppe des Samandarins von 3.28 Å deuten auf das Vorliegen von Wasserstoffbrückenbindungen, die benachbarte Moleküle über das Bromidion miteinander verknüpfen.

Das Vorliegen einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Halogenanion und dem basischen Stickstoff der Samandarin-hydrohalogenide verrät sich auch im IR-Spektrum.



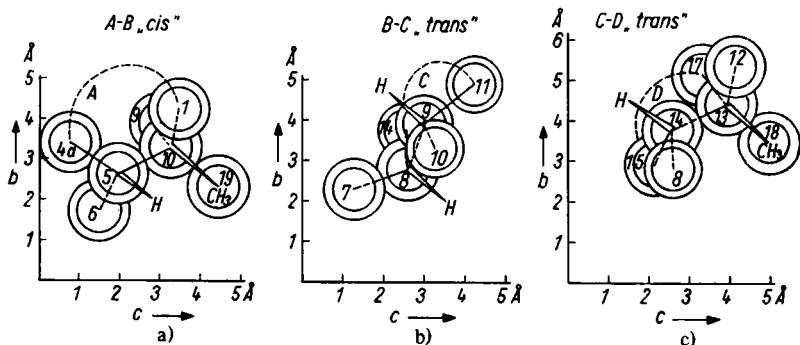
Abbild. 8

Molekülgerüst des Samandarins, schematisch. Die Bindungslängen in Å und die Winkel zwischen den benachbarten Atomen sind angegeben

Bei der Untersuchung einer größeren Zahl von Amin-hydrohalogeniden fanden B. CHENON und C. SANDORFY<sup>9)</sup> eine Reihe von Banden, die sich einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen Base und Halogen zuordnen ließen. Diese Banden treten in drei Gebieten auf:

1. Bei 3.55–4.35  $\mu$  finden sich Valenzschwingungen, die der protonierten Aminogruppe zugehören.

<sup>9)</sup> Canad. J. Chem. 36, 1181 [1958].



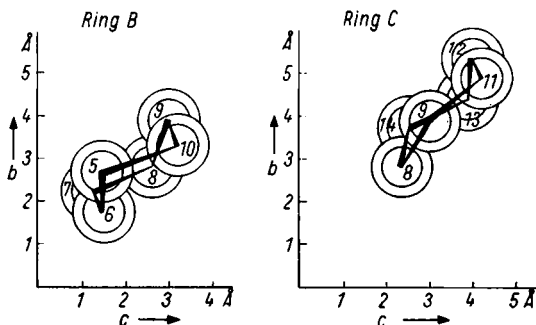
Abbild. 9. Die Verknüpfung der einzelnen Ringe untereinander. Die Zahlen geben die Bezifferung der Kohlenstoffatome gemäß Formel IV wieder. Um die Art der Verknüpfung möglichst deutlich zu machen, wurde das Molekül längs der a-Achse schnittweise projiziert. In den Figuren sind der besseren Übersicht halber nur die Atome in unmittelbarer Nähe der Verknüpfungsstellen gezeichnet, wobei die Atome mit den größten x-Parametern voll gezeichnet sind. Atome mit kleineren x-Parametern erscheinen verdeckt.

In Abbild. 9a werden die zum Ring B gehörenden nicht eingezeichneten Kohlenstoffatome 7 und 8 durch die ihm gleichfalls angehörenden Kohlenstoffatome 5, 6, 9 und 10 verdeckt.

Vom Ring A sind nur die Kohlenstoffatome 1, 4a, 5 und 10 wiedergegeben.

In Abbild. 9b sind die dem Ring B angehörenden Kohlenstoffatome 5 und 6 sowie die Kohlenstoffatome 12 und 13 des Ringes C der Übersichtlichkeit halber nicht eingezeichnet.

In Abbild. 9c ist schließlich die Verknüpfung der Ringe C und D wiedergegeben; dabei sind die Kohlenstoffatome 9 und 11 des Ringes C nicht eingezeichnet. Das die Hydroxygruppe tragende Kohlenstoffatom 16 des Ringes D wird durch C-14 verdeckt



Abbild. 10. Die Sesselform der Ringe B und C. Die Zahlen geben die Bezifferung der Kohlenstoffatome gemäß Formel IV wieder

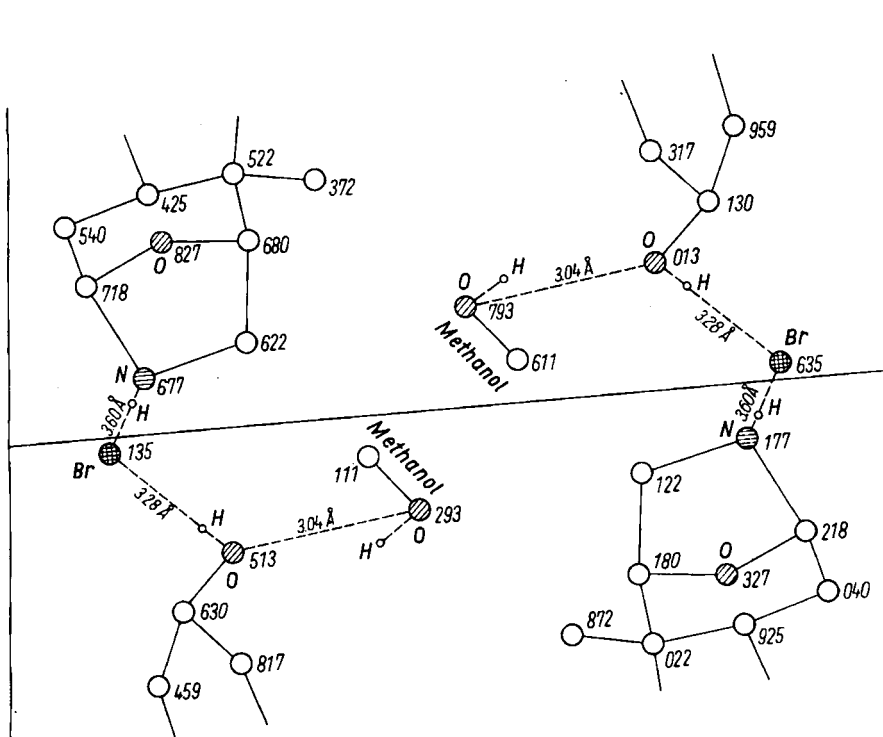
2. Bei etwa  $5 \mu$  kann eine weitere Bande auftreten, die sich aber nur bei manchen Aminen findet.

3. Im Bereich von  $6.25-6.65 \mu$  finden sich Deformationsschwingungen, die eine Verschiebung nach längeren Wellen in der Reihenfolge  $\text{Cl} \rightarrow \text{Br} \rightarrow \text{J}$  zeigen.

Die Banden des ersten und dritten Bereichs sind auch bei den Samandarinsalzen gut ausgebildet, während die bei den meisten Aminen nicht auftretende Bande bei etwa  $5 \mu$  auch hier fehlt.



Zum Vergleich sind in Abbild. 12a—d die in KBr aufgenommenen Spektren der kristallisierten Samandarin-Base sowie ihres Hydrochlorids, Hydrobromids und Hydrojodids wiedergegeben. Die Salze zeigen im Gegensatz zur Base die Banden-



Abbild. 11. Die Verknüpfung der Moleküle untereinander. Die Bindungslängen sind in Å angegeben. Die Zahlen an den einzelnen Atomen geben die y-Parameter an

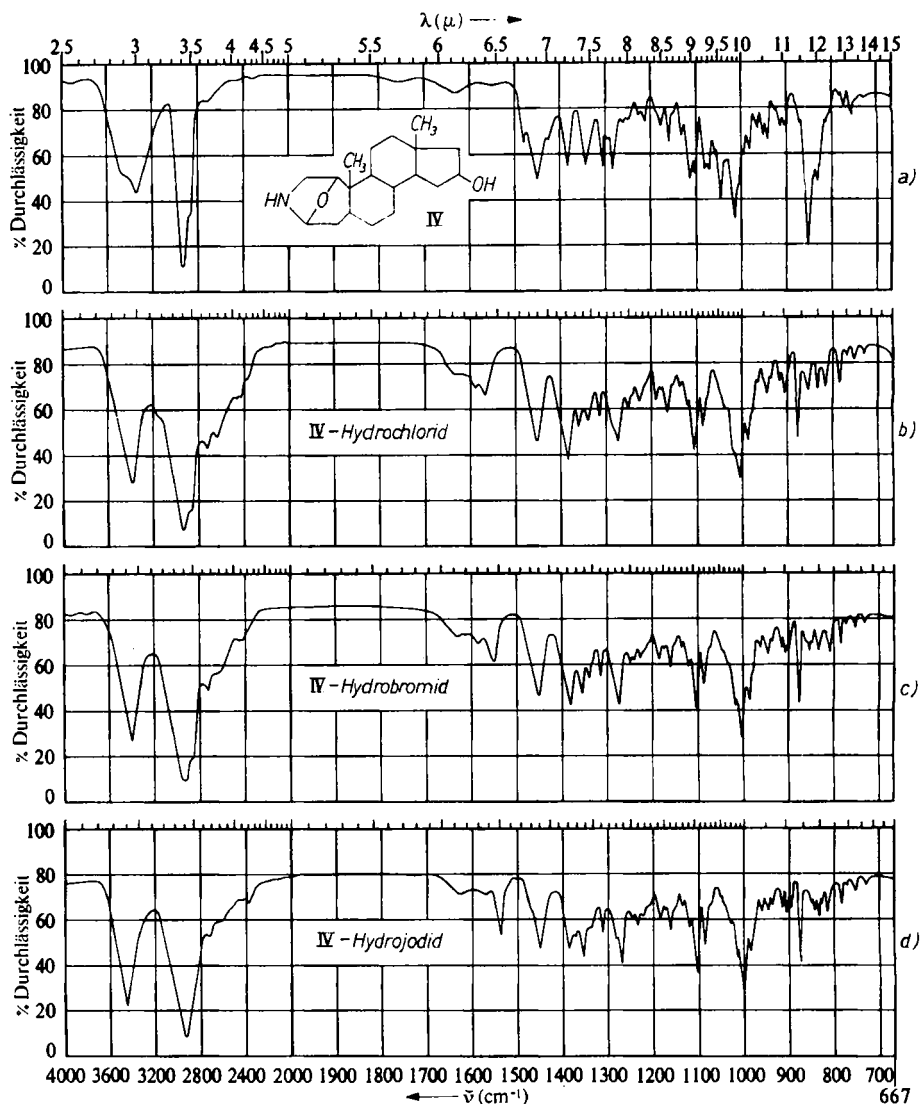
gruppe des ersten Bereichs von  $3.60\text{--}4.50\ \mu$  sowie die Bande des dritten Bereichs zwischen  $6.25$  und  $6.65\ \mu$ . Sie tritt im Hydrochlorid bei  $6.37\ \mu$ , im Hydrobromid bei  $6.45\ \mu$  und im Hydrojodid bei  $6.50\ \mu$  auf; die erwähnte Verschiebung nach längeren Wellen beim Übergang  $\text{Cl} \rightarrow \text{Br} \rightarrow \text{J}$  ist also deutlich zu beobachten.

Die Wechselbeziehung zwischen dem Halogenanion und dem basischen Stickstoff wirkt sich auch auf die für den Oxazolindering charakteristischen Banden<sup>10)</sup> der Base bei  $11.70$  und  $12.00\ \mu$  aus. In den Hydrohalogeniden findet sich in diesem Bereich nur noch eine scharfe Bande, die bei dem Hydrochlorid bei  $11.39\ \mu$ , beim Hydrobromid bei  $11.41\ \mu$  und beim Hydrojodid bei  $11.43\ \mu$  liegt. Auch hier tritt also eine Verschiebung der Bande nach längeren Wellen beim Übergang  $\text{Cl} \rightarrow \text{Br} \rightarrow \text{J}$  auf.

Die röntgenographisch bewiesene Stellung der Hydroxygruppe an C-16 im Ring D des Samandarins läßt sich auch aus dem IR-Spektrum seines Oxydationsproduktes, des Samandarons, (Abbild. 13) ableiten.

<sup>10)</sup> C. SCHÖPF und O. W. MÜLLER, Liebigs Ann. Chem. 633, 127 [1960].

R. N. JONES sowie C. S. BARNES<sup>11-14)</sup> haben gezeigt, daß durch eine benachbarte Carbonylgruppe aktivierte Methylengruppen im IR bei  $6.95-7.10 \mu$  eine charakteri-



Abbild. 12. IR-Spektren (in KBr). a) Samandarin-Base; b) Samandarin-hydrochlorid; c) Samandarin-hydrobromid; d) Samandarin-hydrojodid

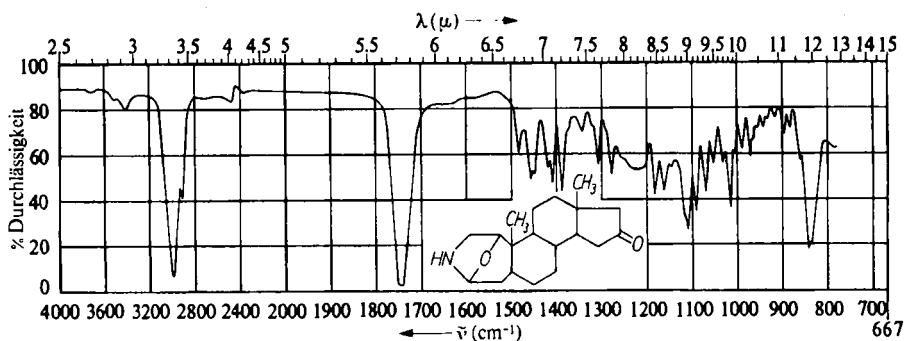
<sup>11)</sup> R. N. JONES, D. A. RAMSAY, D. S. KEIR und K. DOBRINER, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 80 [1952].

<sup>12)</sup> R. N. JONES und A. R. H. COLE, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 5648 [1952].

<sup>13)</sup> R. N. JONES, A. R. H. COLE und B. NOLIN, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 5662 [1952].

<sup>14)</sup> C. S. BARNES, D. H. R. BARTON, A. R. H. COLE, J. S. FAWCETT und B. R. THOMAS, *J. chem. Soc. [London]* **1953**, 571.

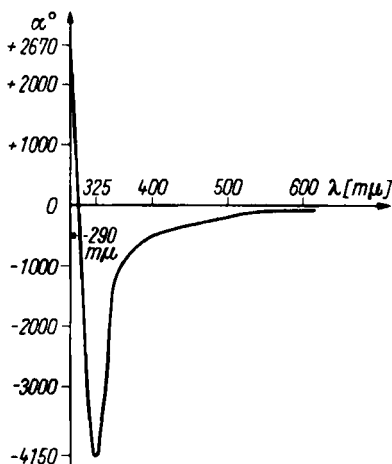
stische, einer  $\text{CH}_2$ -Deformationsschwingung zuzuordnende Bande aufweisen. Im Lösungsspektrum des Samandarons findet sich nun an der für die Lage in einem Fünfring charakteristischen Stelle bei  $7.05\text{--}7.10\mu$  nicht eine einfache, sondern eine Doppelbande, was auf das Vorliegen zweier verschiedenartiger Methylengruppen neben der



Abbild. 13. IR-Spektrum des Samandarons in  $(\text{CHCl}_3)$

Carbonylgruppe schließen läßt. Eine solche Atomgruppierung liegt aber in dem Fünfring des Samandarons und damit des Samandarins nur dann vor, wenn die OH-Gruppe an dem dem C-16 des Steroidgerüsts entsprechenden Kohlenstoffatom steht und so von zwei ungleichwertigen Methylengruppen mit etwas verschiedenen Schwingungsfrequenzen flankiert ist.

Auch die *Rotationsdispersionskurve* des Samandarons gibt eine Antwort auf die Frage nach der Stellung seiner Carbonylgruppe innerhalb des Ringes D. Nach C. DJERASSI<sup>15)</sup> ist für 16-Keto-Steroide der natürlichen Konfiguration vor allem der starke, negative Cotton-Effekt charakteristisch, während 15- und 17-Keto-Steroide einen wesentlich schwächeren, positiven Cotton-Effekt zeigen. Die in Abbild. 14

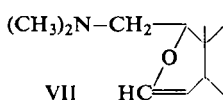


Abbild. 14  
Rotationsdispersionskurve  
des Samandarons. Lösungsmittel Dioxan;  
Konzentration:  
290–330  $m\mu$   $c = 0.2$  mg/ml, 300–600  $m\mu$   
 $c = 2.0$  mg/ml

<sup>15)</sup> C. DJERASSI, Optical Rotatory Dispersion, McGraw-Hill Book Company, New York, Toronto, London 1960, S. 44f.

wiedergegebene Rotationsdispersionskurve<sup>16)</sup> des Samandarons zeigt nun einen außergewöhnlich starken negativen Cotton-Effekt, dessen Intensität zunächst für die Carbonylgruppe die 16-Stellung beweist. Wie W. KLYNE<sup>17)</sup> weiter speziell an Beispielen der Steroidreihe nachweisen konnte, zeigen enantiomere Verbindungen bzw. Gruppierungen Rotationsdispersionskurven mit entgegengesetzten Vorzeichen. Da nun für 16-Keto-Steroide der natürlichen Konfiguration der negative Cotton-Effekt charakteristisch ist, besitzen Samandaron und damit auch Samandarin die für die natürlichen Steroide bewiesene *absolute Konfiguration*<sup>18)</sup>. Somit gibt Formel IVa auch die absolute Konfiguration der Asymmetriezentren des Samandarins wieder.

Die Konfiguration des Samandarins läßt nun auch den glatten und in nur einer Richtung gehenden Verlauf des Hofmannschen Abbaus verstehen<sup>19)</sup>, der nur dann eintritt, wenn der Stickstoff und das das Molekül verlassende Wasserstoffatom in



„*trans*“ und in einer Ebene mit den beiden verbindenden Kohlenstoffatomen stehen, so daß eine *trans*-Eliminierung begünstigt ist<sup>20)</sup>. Im Molekül des Samandarins ist ein zum Stickstoff *trans*-ständiges Wasserstoffatom am  $\beta$ -Kohlenstoffatom nur an C-4a nicht dagegen an C-1 vorhanden. So erklärt es sich, daß beim Hofmannschen Abbau des Samandarins und Samandarons ausschließlich des-

Basen mit der auf chemischem Wege nachgewiesenen Atomanordnung VII entstehen.

Mit der vorliegenden Untersuchung ist die bereits früher vermutete Verwandtschaft des Samandarins mit den Steroiden nachgewiesen und seine Konstitution, Konfiguration und absolute Konfiguration festgelegt. Das Auffallende daran ist die bisher in der Natur analogielose Erweiterung des Ringes A der Steroide neben dem in allen bekannten Steroiden ein Sauerstoffatom tragenden C-3 durch eine  $>NH$ -Gruppe zu einem 7-Ring, so daß das Grundgerüst des Samandarins das 3-Aza-A-homo- $\delta^5$ -androstan ist. Auch die Stellung der Hydroxygruppe an C-16 ist bisher ohne Analogie bei solchen Steroiden, die im Ring D keine Seitenkette tragen. Die Übereinstimmung der absoluten Konfiguration des Samandarins mit der der natürlichen Steroide läßt es als möglich erscheinen, daß das Samandarin in den Hautdrüsen des Feuer- und Alpensalamanders aus Steroidvorstufen entsteht.

Wir danken dem Direktor des Instituts für praktische Mathematik, Herrn Prof. Dr. A. WALTHER, auch an dieser Stelle herzlich für die großzügige Unterstützung unserer Arbeit. Herrn Dipl.-Chem. S. GÖTLICHER danken wir für die Programmierung der dreidimensionalen Fourier-Synthese. Fr. G. ARNT, Fr. U. FISCHER und Fr. M. FORSTREUTER danken wir für die Mitarbeit beim Herstellen und Auswerten der Röntgen-Aufnahmen, bei der Auswertung der Rechenergebnisse sowie für die Aufnahme der IR-Spektren. Der DEUTSCHEN FORSCHUNGS-

<sup>16)</sup> Die Rotationsdispersionskurve des Samandarons wurde auf Anregung von Herrn Prof. GUY OURISSON im Institute de Chimie der Universität Straßburg von R. HANNA und Fr. H. HERRMANN freundlicherweise aufgenommen; wir danken allen Genannten bestens für die lebenswürdige Unterstützung.

<sup>17)</sup> J. chem. Soc. [London] 1952, 2921; J. Roy. Inst. Chem. 1960, 50.

<sup>18)</sup> Vgl. W. KLYNE, The Chemistry of the Steroids, Methuen & Co. Ltd., London, 1957, S. 23.

<sup>19)</sup> C. SCHÖPF und W. BRAUN, Liebigs Ann. Chem. 514, 117 [1934].

<sup>20)</sup> Vgl. A. C. COPE, Org. Reactions, Vol. 11, 317 [1960], J. Wiley & Sons Inc. New York und London.

GEMEINSCHAFT sowie dem BUNDESMINISTERIUM FÜR ATOMKERNENERGIE UND WASSERWIRTSCHAFT danken wir für die Bereitstellung von Mitteln, die die Durchführung der vorliegenden Arbeit ermöglichten.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Das *Samandarin-hydrochlorid* wurde aus einer äther. Samandarinlösung durch Fällung mit äther. HCl, das *Hydrobromid* und *Hydrojodid* aus einer Lösung der Base in 2 *n* Essigsäure durch Zusatz von KBr bzw. KJ dargestellt. Alle drei Salze wurden aus Methanol bis zur Schmelzpunktskonstanz umkristallisiert (Schmp. des so dargestellten Hydrochlorids 312–313°, des Hydrobromids 315–316° und des Hydrojodids 303–304°). Diese Schmelzpunkte weichen von den Angaben in früheren Arbeiten<sup>2)</sup> ab (Schmp. des Hydrochlorids 321–322°, des Hydrobromids 310–311°). In diesen Arbeiten waren jedoch die Salze nicht aus Methanol, sondern aus Wasser umkristallisiert worden; das Hydrochlorid enthält dann 1 Mol. Kristallwasser.

Die Züchtung der Einkristalle geschah aus einer gesättigten, absol. methanolischen Lösung, die wir im Verlaufe einiger Tage an der Luft eindunsten ließen. Es gelang nicht, festzustellen, unter welchen Bedingungen mit Sicherheit die monokline und unter welchen die triklinen Modifikation entsteht. Vielfach fanden sich — nur an den Weissenberg-Aufnahmen erkennbar — die beiden Modifikationen nebeneinander im gleichen Gefäß. Die monoklinen Kristalle wandelten sich während der Aufnahme, beim Stehenlassen an der Luft oder auch unter der Mutterlauge während einiger Tage in die triklinen Form um.

Die *Röntgen-Diagramme* wurden unter Verwendung gefilterter (Ni-Filter) Cu-K $\alpha$ -Strahlung mit einem integrierenden Weissenberg-Goniometer üblicher Bauart aufgenommen. Um sowohl die sehr schwachen wie auch die sehr starken Reflexe in ihrer Intensität abschätzen bzw. photometrieren zu können, wurden jeweils drei Filme hintereinander in die Filmkassette eingelegt.

Die Patterson- und Fourier-Projektionen, die dreidimensionalen Fourier-Synthesen sowie die Berechnung der Strukturaktoren wurden an der Rechenanlage IBM 650 des Instituts für praktische Mathematik der Technischen Hochschule Darmstadt durchgeführt.

Die *IR-Spektren* wurden mit einem Spektrographen der Fa. Perkin-Elmer, Modell 21, aufgenommen.