

SUMMARY.

Squalene was synthesized in a modified procedure according to *P. Karrer & A. Helfenstein* starting from natural and from synthetic nerolidol. After purification through the thio-urea adduct the synthetic products were found to be identical with pure natural squalene in their chemical and physical properties as well as in their biological behaviour.

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, und
dem Physiologisch-Chemischen Institut der
Universität Basel.

109. Die Konstitution von Sarmutogenin.

Glykoside und Aglykone 161. Mitteilung¹⁾

von **H. Kündig-Hegedüs** und **O. Schindler**.

(13. III. 56.)

Für Sarmutogenin, das Aglykon von Sarmutosid²⁾, Musarosid²⁾ und Ambosid³⁾, wurde die Konstitution II vorgeschlagen⁴⁾. Diese Formulierung stützte sich vor allem auf die Eigenschaften des daraus durch milde Oxydation mit CrO₃ unter Verbrauch von ca. 2 Mol CrO₃ herstellbaren Dehydrierungsproduktes, das als Sarmutogenon bezeichnet wurde⁴⁾. Dieses hellgelbe Keton IV zeigte im UV.-Absorptionsspektrum neben der Absorption des Butenolidringes Maxima, deren Lage und Extinktionswerte mit denen der 11,12-Diketochohlan-säure grosse Ähnlichkeit besaßen. Da ortho-Diketone am Steroid-Gerüst mit Ausnahme der 11,12-Diketone⁵⁾⁶⁾ als Diosphenole mit wesentlich anderer UV.-Absorption und positiver FeCl₃-Reaktion vorliegen, so war damit die Lokalisation von zwei der sechs Sauerstoffatome in Sarmutogenin wahrscheinlich gemacht. Aus Analogiegründen wurde Sarmutogenin als ein Cardenolid-Derivat betrachtet und die Verteilung der vier weiteren Sauerstoffatome in die Stellungen 3 und 14 sowie zwei in den Butenolid-Ring vorgenommen.

¹⁾ 160. Mitteilung: *D. H. R. Barton, K. Mohr, T. Reichstein & O. Schindler*, *Helv.* **39**, 413 (1956).

²⁾ *R. Richter, K. Mohr & T. Reichstein*, *Helv.* **36**, 1073 (1953).

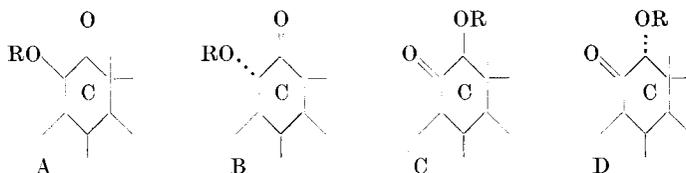
³⁾ *H. Hegedüs, Ch. Tamm & T. Reichstein*, *Helv.* **37**, 2204 (1954).

⁴⁾ *R. Richter, O. Schindler & T. Reichstein*, *Helv.* **37**, 76 (1954); *O. Schindler & T. Reichstein*, *Helv.* **37**, 674, Fussnote 4 (1954).

⁵⁾ *H. Wieland & Th. Posternak*, *Z. physiol. Chem.* **197**, 20 (1931).

⁶⁾ *J. Barnett & T. Reichstein*, *Helv.* **21**, 926 (1936).

Um eine Unterscheidung zwischen den vier am Ring C möglichen Isomeren A, B, C und D treffen zu können, wurden Unterschiede in



den UV.-Absorptionsspektren und den spez. Drehungen der entsprechenden Verbindungen aus der Cholensäure-Reihe herangezogen⁷⁾. Auf Grund der dabei beobachteten Unterschiede wurde Sarmutogenin die Konfiguration, wie sie durch die Teilformel C dargestellt wird, zugeschrieben.

Die Isolierung einer grösseren Menge Ambosid aus den Samen von *Stroph. amboënsis* (*Schinz*) *Engl. et Pax*⁸⁾ ermöglichte es, eine genügende Menge Sarmutogenin zu erhalten, um die angenommene Struktur durch Abbau zu beweisen. Das durch Hydrolyse von Ambosid erhaltene Sarmutogenin wurde acetyliert und das krist.

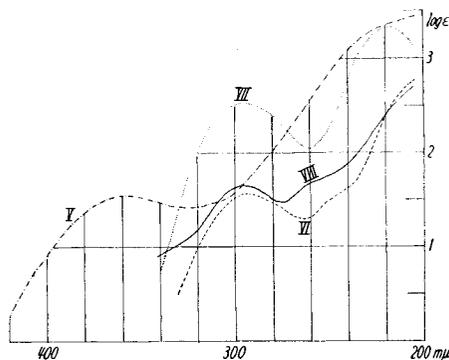


Fig. 1.

UV.-Absorptionsspektren in Alkohol.

Kurve V. 3 β ,12 β -Diacetoxy-14 β -hydroxy-12,20-diketo-pregnan-21-säure-lacton-(21 \rightarrow 14) (V). Maximum bei 358 m μ , log ϵ = 1,54, berechnet auf C₂₅H₃₂O₈ (460,51).

Kurve VI. 3 β ,12 β -Diacetoxy-14 β -hydroxy-11-keto-ätiansäure-methylester (VI). Maximum bei 294 m μ , log ϵ = 1,57, berechnet auf C₂₅H₃₆O₈ (464,54).

Kurve VII. 3 β ,12 β -Diacetoxy-11-keto-ätien(14)-säure-methylester (VII). Maxima bei 211 m μ , log ϵ = 3,32; 295 m μ , log ϵ = 2,53, berechnet auf C₂₅H₃₄O₇ (446,52).

Kurve VIII. 3 β ,12 β -Diacetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (VIII) aus Abbau von II. Maximum bei 295 m μ , log ϵ = 1,63, berechnet auf C₂₅H₃₆O₇ (448,54).

Di-O-acetylderivat III chromatographisch gereinigt. Es war papierchromatographisch einheitlich und gab mit 84-proz. H₂SO₄ keine Färbung. Sein IR.-Absorptionsspektrum in Methylenchlorid (vgl.

⁷⁾ O. Schindler & T. Reichstein, *Helv.* **37**, 667 (1954).

⁸⁾ O. Schindler, *Helv.* **39**, 64 (1956).

Kurve III in Fig. 2) zeigte bei 5,59 und 5,71 μ die gemeinsamen Banden des Butenolidrings und der 12 β -Acetoxy-Gruppe (durch die

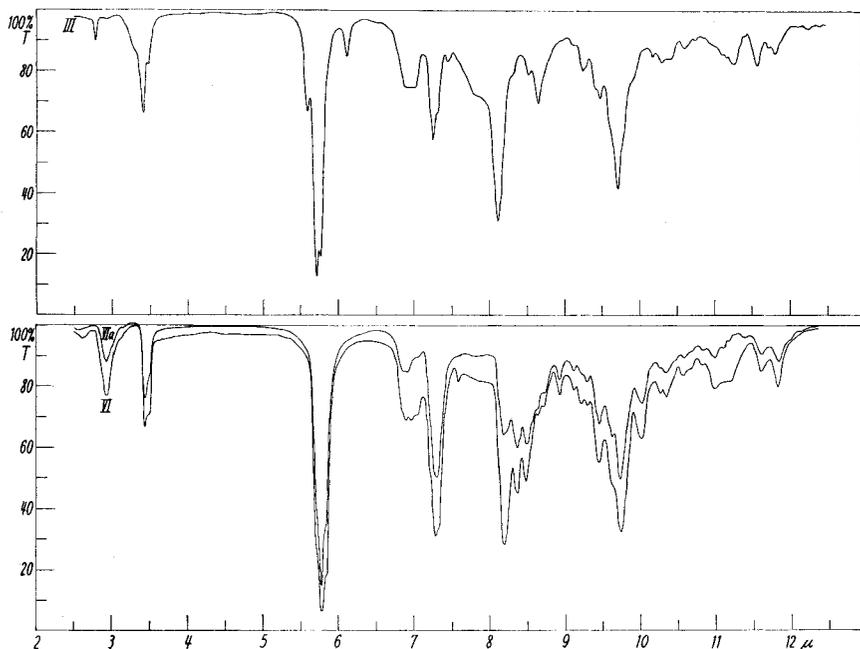


Fig. 2.

IR.-Spektren.

Kurve III. Di-O-acetyl-sarmutogenin in CH_2Cl_2 , kompensiert gegen reines Lösungsmittel, Schichtdicke 0,208 mm.

Kurve VI. 3 β ,12 β -Diacetoxy-14 β -hydroxy-11-keto-ätiansäure-methylester (VI) in CH_2Cl_2 , kompensiert gegen reines Lösungsmittel, Schichtdicke 0,493 mm.

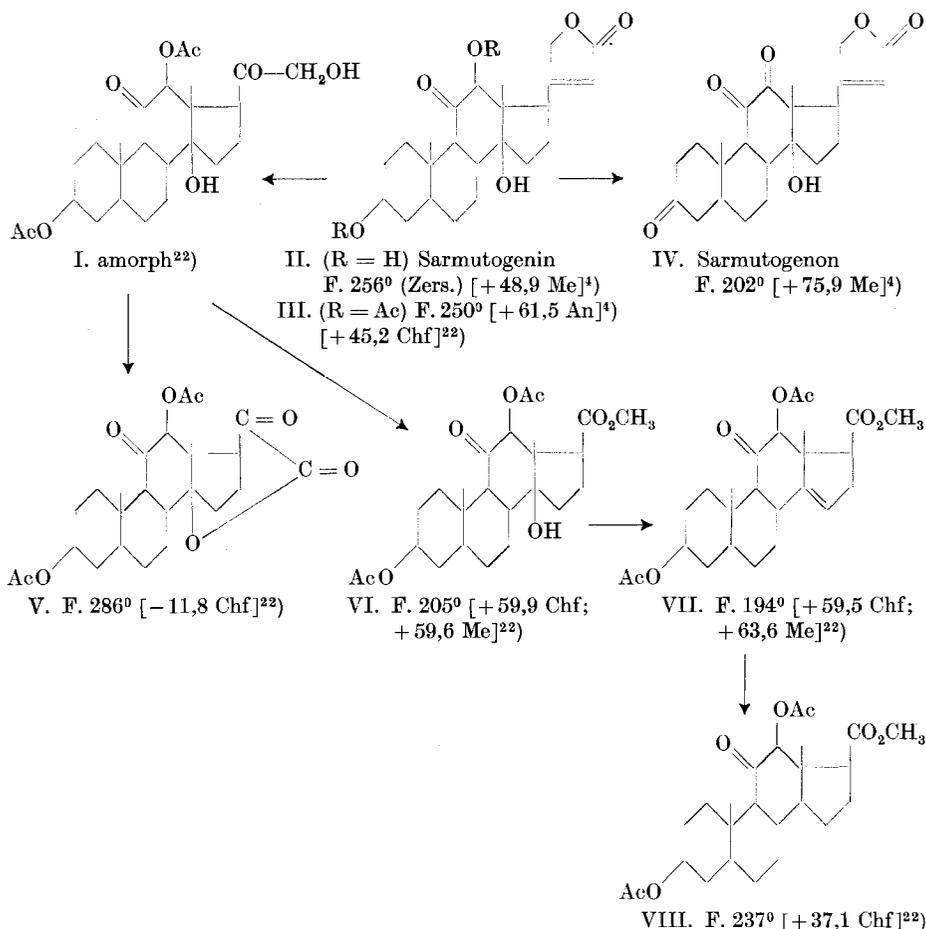
Kurve VIa. 3 β ,12 β -Diacetoxy-14 β -hydroxy-11-keto-ätiansäure-methylester (VI), Smp. 187–192° aus Chromat. der Mutterlaugen (vgl. Tabelle II) in CH_2Cl_2 , kompensiert gegen reines Lösungsmittel. Schichtdicke 0,504 mm.

Nachbarschaft der Carbonylfunktion nach kürzeren Wellenlängen verschoben⁹⁾) und bei 5,76 μ die Bande der 11-Keto-Gruppe. Für den Abbau des Butenolidrings zur entsprechenden 14 β -Hydroxy-ätiansäure wählten wir die Ozonisierung bei -70° ¹⁰⁾). Die reduktive Spaltung des gebildeten Ozonides mit Zn lieferte den Glyoxylsäureester, der ohne weitere Reinigung mit KHCO_3 in wässrigem Methanol zum Ketol I verseift wurde. Dieses zeigte gegenüber alkalischer Silberdiammin-Lösung starke Reduktionswirkung, war aber bisher nicht kristallisierbar. Nach Oxydation einer Probe des Ketoles I mit CrO_3 in Eisessig konnten aus den neutralen Anteilen Kristalle erhalten werden, deren Analysenwerte auf die Formel $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_8$ passten. Auch

⁹⁾ L. J. Bellamy, *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*, London 1954, p. 127.

¹⁰⁾ K. Meyer & T. Reichstein, *Helv.* **30**, 1508 (1947).

ihr UV.-Absorptionsspektrum (vgl. Fig. 1, Kurve V) war mit der Formulierung als α -Keto-Lacton V in Einklang¹¹⁾. Die Bildung dieses Lactones ist beweisend für das Vorhandensein einer 14-HO-Gruppe, die cis-ständig zum Substituenten an C-17 stehen muss¹²⁾.



Ac = CH₃-CO

Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehungen für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: An = Aceton, Me = Methanol, Chf = Chloroform.

Die Hauptmenge des Ketoles I wurde mit NaJO₄ bei pH 5,5-6,5 oxydiert und die erhaltene Säure, die bisher nicht kristallisierte, mit Diazomethan methyliert. Der 14 β -Hydroxy-ätiansäure-methylester VI war sehr leicht kristallisierbar und wurde chromatographisch gereinigt. Aus den schwerer eluierbaren Fraktionen wurden dabei noch

¹¹⁾ H. P. Sigg, Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. **38**, 1721 (1955).

¹²⁾ F. Hunziker & T. Reichstein, Helv. **28**, 1472 (1945).

etwas tiefer schmelzende Kristalle erhalten, die aber nach der spez. Drehung und dem IR.-Spektrum (vgl. Kurve VIa in Fig. 2) im wesentlichen doch das Hauptprodukt enthielten. Dieses zeigte im UV. (vgl. Fig. 1) bei $294\text{ m}\mu$ die Absorption der Carbonylbande ($\log \epsilon = 1,57$). Das IR.-Absorptionsspektrum in CH_2Cl_2 (vgl. Kurve VI in Fig. 2) zeigte neben der HO-Bande ($2,95\ \mu$) die gemeinsame Bande des 3β -Acetoxyrestes und der 11-Ketogruppe ($5,78\ \mu$). Der 12β -Acetoxygruppe wird nur die schwach ausgebildete Schulter bei ca. $5,71\ \mu$ zugeordnet. Bei ca. $5,84\ \mu$ ist die durch den Einfluss der 14β -ständigen HO-Gruppe nach längeren Wellen verschobene Absorption der Carbomethoxy-Gruppe sichtbar. Der Unterschied der molekularen Drehungen zwischen diesem Ätiansäureester VI und Di-O-acetyl-sarmutogenin III beträgt $-57^\circ \pm 15^\circ$. Dieser Wert ist nur wenig stärker negativ als bei den entsprechenden Derivaten von Digitoxigenin und Gitoxigenin (vgl. Tab. I). Im Desarogenin wurde dagegen -273° gefunden. Nimmt man an, dass dieser stark negative Wert durch die 11-Keto-Gruppe hervorgerufen wird, so wäre für Sarmutogenin ein ähnlicher Wert zu erwarten gewesen.

Die Wasserabspaltung aus VI zur Eliminierung der 14β -HO-Gruppe führten wir bei 0° mit Thionylchlorid in Pyridin durch. Wir reinigten sowohl das direkt auskristallisierte Wasserabspaltungsprodukt als auch die Mutterlauge chromatographisch an Al_2O_3 , um feststellen zu können, ob die Abspaltung einheitlich nach C-15 erfolgt war, wie sie bei einer trans-Eliminierung eintreten müsste. Sowohl aus dem Chromatogramm der Kristalle wie auch aus demjenigen der Mutterlauge konnte dabei auch nur ein einziger Stoff VII erhalten werden, dessen Analysen auf die erwartete Formel $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_7$ des Wasserabspaltungsproduktes VII stimmten. Im UV. zeigte VII bei $295\text{ m}\mu$ die Absorption der Carbonylbande (vgl. Kurve VII in Fig. 1), deren Extinktion gegenüber VI um das 9,1fache erhöht war^{12a}), daneben war bei $217\text{ m}\mu$ ein zweites Maximum ($\log \epsilon = 3,32$) sichtbar. Das Produkt zeigte in Methylenchlorid im IR. (vgl. Fig. 3) keine Hydroxylbande. Bei $5,78\text{ m}\mu$ war ein starkes Maximum ausgebildet, das sowohl den beiden Acetoxy-Resten, der Carbomethoxy-Gruppe als auch der 11-Keto-Gruppe zuzuordnen ist. Im Unterschied zu VI war somit die Absorption der Carbomethoxy-Gruppe an der normalen Stelle. Bei der Mikrohydrierung mit Pt in Eisessig nahm VII ein Mol Wasserstoff auf. Nach der analogen präparativen Hydrierung der Hauptmenge oxydierten wir die Lösung des rohen Hydrierungsproduktes in Eisessig mit CrO_3 nach, um evtl. Hydrierungsprodukte der Carbonyl-Gruppe wieder zu dehydrieren. Das so erhaltene Hydrierungsprodukt VIII war ein gut kristallisierter Stoff, der im UV.

^{12a}) Ein ähnlicher Effekt wurde auch bei andern $\beta\gamma$ - und $\gamma\delta$ -ungesättigten Ketonen beobachtet.

Tabelle 1.

Cardenolid acetyliert		Entspr. Ätiansäure-methylester		$A[M]_D = A-B$
Name und darunter in Klammern die am 14-Hydroxy-Cardenolid zusätzlich haftenden Substituenten	$A = [M]_D$ in Chf	$B = [M]_D$ in Chf		
3-O-Acetyl-digitoxigenin (3 β -Acetoxy)	+ 87 \pm 8 ^{0 13)}	+ 120 \pm 8 ^{0 12)}	- 33 ⁰ \pm 16 ⁰	
3,11-Di-O-acetyl-sarmentogenin (3 β ,11 α -Diacetoxy)	+ 45 \pm 10 ^{0 14)}	+ 81 \pm 9 ^{0 14)}	- 36 ⁰ \pm 19 ⁰	
3-O-Acetyl-desarogenin (3 β -Acetoxy-11-keto)	- 46 \pm 6 ^{0 15)}	+ 227 \pm 8 ^{0 16)}	- 273 ⁰ \pm 14 ⁰	
3,11 (?) -Di-O-acetyl-sarverogenin (3 β ,11(?) -Diacetoxy-12-keto-7(?)15 α -oxydo)	+ 136 \pm 8 ^{0 17)}	+ 183 \pm 8 ^{0 17)}	- 47 ⁰ \pm 16 ⁰	
3-O-Acetyl-periplogenin (3 β -Acetoxy-5-oxy)	+ 202 \pm 8 ^{0 18)}	+ 235 \pm 8 ^{0 19)}	- 33 ⁰ \pm 16 ⁰	
3,12-Di-O-acetyl-digoxigenin (3 β ,12 β -Diacetoxy)	+ 241 \pm 7 ^{0 20)}	+ 239 \pm 5 ^{0 21)}	+ 2 ⁰ \pm 12 ⁰	
3,12-Di-O-acetyl-sarmutogenin (3 β ,12 β -Diacetoxy-11-keto)	+ 221 \pm 10 ^{0 22)}	+ 278 \pm 5 ^{0 22)}	- 57 ⁰ \pm 15 ⁰	
3,16-Di-O-acetyl-gitoxigenin (3 β ,16 β -Diacetoxy)	- 39 \pm 9 ^{0 23)}	+ 51 \pm 6 ^{0 24)}	+ 12 ⁰ \pm 15 ⁰	

(vgl. Fig. 1) die Absorption der Carbonylbande bei 295 $m\mu$ wieder mit normaler Extinktion ($\log \epsilon = 1,63$) zeigte. Dieser Ätiansäure-methylester VIII erwies sich nach Smp., Misch-Smp., spez. Drehung, UV- und IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 3) als identisch mit 3 β ,12 β -Diacetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (VIII), über dessen Synthese später berichtet wird.

Damit ist die Struktur und Konfiguration von Sarmutogenin (II) eindeutig bewiesen. Da das aus Sarmutogenin mit CrO_3 erhältliche

¹³⁾ S. Rangaswami & T. Reichstein, Helv. **32**, 939 (1949).

¹⁴⁾ A. Katz, Helv. **31**, 993 (1948).

¹⁵⁾ J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **35**, 1560 (1952).

¹⁶⁾ Unpublizierter Wert von Herrn Dr. A. Lardon.

¹⁷⁾ D. A. H. Taylor, J. chem. Soc. **1952**, 4832.

¹⁸⁾ A. Katz & T. Reichstein, Pharmac. Acta Helv. **19**, 231 (1944).

¹⁹⁾ P. Speiser & T. Reichstein, Helv. **30**, 2143 (1947).

²⁰⁾ Wir danken Herrn Prof. K. Meyer und Herrn Dr. S. Pataki für die Bestimmung dieses Wertes.

²¹⁾ S. Pataki, K. Meyer & T. Reichstein, Helv. **36**, 1295 (1953).

²²⁾ Vgl. Exp. Teil dieser Arbeit.

²³⁾ A. Hunger & T. Reichstein, Helv. **33**, 76 (1950).

²⁴⁾ K. Meyer, Helv. **29**, 718 (1946).

Sarmutogenon (IV) auch durch gleichartige Dehydrierung von Caudogenin gebildet wird, ist durch diesen Abbau auch das C-Gerüst und die Verteilung der O-Atome für Caudogenin bewiesen.

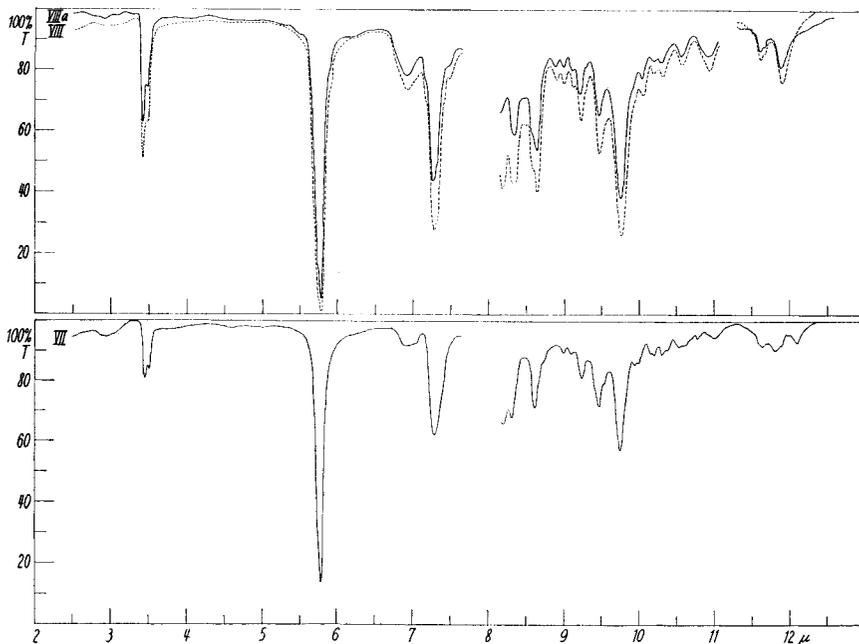


Fig. 3.

IR.-Spektren.

- Kurve VII. $3\beta, 12\beta$ -Diacetoxy-11-keto-ätien(14)-säure-methylester (VII) in CH_2Cl_2 , kompensiert gegen reines Lösungsmittel, Schichtdicke 0,493 mm.
- Kurve VIII. $3\beta, 12\beta$ -Diacetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (VIII) aus II in CH_2Cl_2 , kompensiert gegen reines Lösungsmittel, Schichtdicke 0,493 mm; gegenüber VIIa um 5% T versetzt.
- Kurve VIIa. $3\beta, 12\beta$ -Diacetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (VIIa) synthetisch in CH_2Cl_2 , kompensiert gegen reines Lösungsmittel, Schichtdicke 0,504 mm.

Die Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. T. Reichstein ausgeführt; wir möchten ihm für seine zahlreichen Ratschläge bestens danken.

Die UV.-Absorptionsspektren wurden auf einem *Unicam SP-500* Spektrophotometer, die IR.-Absorptionsspektren auf einem *Perkin-Elmer*-Spektrophotometer, Modell 21 mit NaCl-Optik, von Herrn Dr. P. Zoller aufgenommen. Bei der Durchführung der Versuche war Herr R. Bloch behilflich; seine gewissenhafte Arbeit sei auch hier bestens verdankt.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° ca. $\pm 2^\circ$, darüber ca. $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Std. bei 0,01 Torr und $60\text{--}70^\circ$ getrocknet, zur Analyse 16 Std. bei 20° , anschliessend 6 Std. bei 90° und 0,01 Torr über P_2O_5 . Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chloroform-Äther-(1:3) oder Chloroform, Wa-

sehen mit 2-n. HCl, Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum. Al_2O_3 wurde nach früherer Angabe²⁵⁾ ohne Verwendung von Säure von Alkali befreit, aber bei 185° reaktiviert. Die Chromatogramme wurden nach dem Durchlaufverfahren²⁶⁾ durchgeführt. Es gelten die folgenden Abkürzungen: Ae = Äther, Alk = Äthanol, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, An = Aceton, Pn = Pentan (Sdp. 35–37°).

Ozon-Abbau von 3,12-Di-O-acetyl-sarmutogenin (III) zu 3 β , 12 β -Di-acetoxy-11-keto-14-hydroxy-14 β -ätiansäure-methylester(VI). In eine Lösung von 360 mg 3,12-Di-O-acetyl-sarmutogenin (III)²⁷⁾, Smp. 265–268°, in Essigester wurde bei –80° ein Sauerstoffstrom durchgeleitet, dessen Ozongehalt ca. 4% betrug. Nach 15 Min. war die Lösung blau, nach weiteren 10 Min. wurde die Lösung auf 20° erwärmt und mit 2 cm³ Eisessig und 1,5 g Zinkstaub auf der Maschine geschüttelt. Nach 2 Std. wurden weitere 2 cm³ Eisessig und 1,5 g Zinkstaub zugesetzt und wiederum 2 Std. geschüttelt. Es war dann mit Jodstärke-Papier kein Ozonid mehr nachweisbar. Die Lösung wurde durch ein kleines mit Kieselgur (Hyflo-Supercel) gedichtetes Filter abgenutscht und das klare Filtrat im Scheidetrichter viermal mit 2-n. Na_2CO_3 -Lösung und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrocknete Lösung gab nach dem Eindampfen 420 mg Rückstand. Dieser wurde in 28 cm³ Me gelöst, mit 400 mg KHCO_3 in 10 cm³ Wasser versetzt und 17 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit 15 cm³ Wasser verdünnt und das Me im Vakuum abdestilliert. Die trübe wässrige Lösung wurde fünfmal mit je 50 cm³ Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Lösungen wurden mit 20 cm³ Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Eindampfen im Vakuum gab 250 mg rohes Ketol I als farblosen Schaum, das in wenig Me gelöst, alkalische Silberdiammin-Lösung bei 20° sofort reduzierte. (Oxydation vgl. S. 912.)

250 mg dieses amorphen Ketoles I wurden in 40 cm³ Me gelöst und mit 475 mg NaJO_4 (entsprechend 3 Mol auf 1 Mol Ketol) gelöst in 35 cm³ Wasser und 1,5 cm³ 2-n. H_2SO_4 versetzt. Nach 20 Std. bei 20° wurde das Me im Vakuum abdestilliert, mit 0,2 cm³ 2-n. H_2SO_4 versetzt und dreimal mit Chf-Ae ausgeschüttelt. Die Chf-Ae-Lösungen wurden der Reihe nach gewaschen mit je 10–15 cm³ Wasser (2mal), 10-proz. KHCO_3 -Lösung (5mal), Wasser (2mal), über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft; Rückstand 48 mg. Eine erneute Perjodatoxydation dieses Rückstandes ergab nur 3 mg saure Anteile, neben 30 mg neutralen Anteilen, die beide verworfen wurden. Die KHCO_3 -Lösungen und zweiten Washwasser wurden vereinigt, mit 2-n. HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und fünfmal mit je ca. 50 cm³ Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Lösungen wurden zweimal mit je 10 cm³ Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft; Rückstand 199 mg Säuren.

Die 199 mg Säuren wurden in 3 cm³ Chf gelöst und mit ätherischer CH_2N_2 -Lösung im Überschuss versetzt. Nach 10 Min. bei 20° wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand bei 0,01 Torr und 60° 30 Min. getrocknet und hierauf in 4 cm³ Pyridin und 3 cm³ Acetanhydrid gelöst. Nach 24 Std. bei 20° wurde wie üblich aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt (206 mg) gab aus Ae-Pn 168 mg zugespitzte Blättchen (VI), Smp. 201–207°. Die Kristalle und die Mutterlaugen-Substanz wurden separat an Al_2O_3 chromatographiert, für 154 mg Kristalle dienten dabei 4,6 g Al_2O_3 , zum Nachwaschen jeder Fraktion wurden je 20 cm³ der in Tab. 2 angeführten Lösungsmittel benützt.

Die analoge Chromatographie von 41 mg Mutterlaugen-Substanz an 1,2 g Al_2O_3 gab noch 15 mg Kristalle, Smp. 191–198° und 2 mg Kristalle, Smp. 184–187°.

Die Kristalle Smp. 204–207° wurden in An-Ae-(1:1) gelöst, filtriert, eingeengt und durch Zusatz von Pn kristallisiert; 4-kantige Prismen, die in Pn unlöslich, in Ae schwer

²⁵⁾ J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. 27, 1287, S. 1292, Fussnote 2 (1944).

²⁶⁾ T. Reichstein & C. W. Shoppee, Disc. Transact. Faraday Soc. 7, 305 (1949).

²⁷⁾ Dieses zeigte $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +33,8^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 0,7896 in Chf.).

Tabelle II.

Nr.	Lösungsmittel	mg Eindampf- rückstand	Smp. nach Krist. aus Ae-Pn
1—6	Be	105	204—207°
7—8	Be—Ae—(80:20)	27	204—207°
9—10	Be—Ae—(80:20)	4	181—186°
11—13	Be—Ae—(50:50)	2	amorph
14—15	Ae	0,5	
16	Chf	0,5	

löslich und in An, Chf und Me leicht löslich waren, $[\alpha]_D^{25} = +59,91^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,9012$ in Chf); $[\alpha]_D^{25} = +59,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,60416$ in Me),

$C_{25}H_{36}O_3$ Ber. C 64,63 H 7,81 O 27,55%
(464,54) Gef. „ 64,98 „ 7,54 „ 27,83%

UV.-Spektrum vgl. Fig. 1, IR.-Spektrum vgl. Fig. 2.

Die bei 181—186° schmelzenden Kristalle aus Fraktionen 9—10 der Tab. II sowie aus der Chromatographie der Mutterlaugen, 7 mg, wurden aus Ae-Pn umkristallisiert, Smp. 187—192°, $[\alpha]_D^{22} = +61,7^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,37252$ in Chf). Nach IR.-Spektrum (vgl. Fig. 2) identisch mit VI.

3 β ,12 β -Diacetoxy-14 β -hydroxy-12,20-diketo-pregnan-21-säure-lacton-(21→14)(V) aus I. 43 mg amorphes Ketol I wurden in 1 cm³ gegen CrO₃ beständigem Eisessig gelöst und mit 0,5 cm³ 2-proz. CrO₃-Lösung in Eisessig versetzt (entsprechend 10 mg CrO₃, 1 Mol entspricht 9,3 mg). Nach 5 Std. bei 20° wurde mit 0,5 cm³ Me versetzt und nach 18 Std. bei 20° wie üblich aufgearbeitet. Es wurden dabei erhalten: 25 mg neutrale und 11 mg saure Anteile (aus Na₂CO₃-Teil, verworfen).

Das Neutralprodukt gab aus An-Ae 14 mg Prismen, Smp. 279—283° und aus der Mutterlauge noch 1 mg vom Smp. 270—280°. Die reinen Kristalle wurden aus Chf-Ae umkristallisiert und lieferten dabei längliche Blättchen vom Smp. 286—290°, $[\alpha]_D^{27} = -11,98^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,9095$ in Chf).

$C_{25}H_{32}O_8$ (460,51) Ber. C 65,20 H 7,01% Gef. C 65,15 H 7,18%

UV.-Abs.-Spektrum vgl. Fig. 1.

3 β ,12 β -Diacetoxy-11-keto-ätien-(14)-säure-methylester (VII). 22 mg VI, Smp. 204—207° wurden in 0,5 cm³ abs. Pyridin gelöst, auf 0° abgekühlt und bei 0° mit 0,05 cm³ Thionylchlorid versetzt. Nach 1 Std. bei 0° wurde mit Eis versetzt, in Chf-Ae aufgenommen und wie üblich neutral gewaschen. 21 mg neutrales Rohprodukt gaben aus Ae mit wenig Pn 13 mg Kristalle Smp. 193—195°. Diese wurden aus Chf-Ae-Pn umkristallisiert, wobei der Smp. unverändert blieb, $[\alpha]_D^{24} = +59,52^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,47718$ in Chf), $[\alpha]_D^{25} = +63,65^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9896$ in Me), Tetranitromethanprobe schwach positiv.

$C_{25}H_{34}O_7$ (446,52) Ber. C 67,24 H 7,68% Gef. C 67,28 H 7,66%

Mikrohydrierung: 15,580 mg Subst. nahmen in Eisessig mit 20 mg PtO₂ 0,865 cm³ Wasserstoff bei 22°/735 Torr auf.

UV.-Spektrum vgl. Fig. 1, IR.-Spektrum vgl. Fig. 3.

Die gesammelten Mutterlaugen von der Wasserabspaltung aus insgesamt 191 mg VI, 32 mg, gaben durch Chromatographie an 1,0 g Al₂O₃ noch 10 mg, Smp. 189—194°, die mit Benzol eluiert worden waren.

3 β ,12 β -Diacetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (VIII). 109 mg VII wurden in 7 cm³ gegen CrO₃ beständigem Eisessig gelöst und mit 25 mg PtO₂, H₂O bei 23° und 760 Torr hydriert. Die Wasserstoffaufnahme kam nach 10 Min. zum Stillstand. Dann wurde durch ein kleines mit Kieselgur (Hyflo-Supercel) gedichtetes Filter abgentscht und das Filtrat mit 0,8 cm³ 2-proz. CrO₃-Lösung in Eisessig versetzt. Nach 90 Min.

bei 20° war CrO₃ unverbraucht. Es wurde mit 1,0 cm³ Me versetzt und nach 2 Std. bei 20° wie üblich aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt, 112 mg, gab aus An-Ae-Pn 87 mg VIII. Nadeln, Smp. 237–239,5°, Tetranitromethanprobe negativ, $[\alpha]_D^{24} = +37,25^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,020 in Chf).

C₂₅H₃₆O₇ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 67,13 H 8,14%

UV.-Spektrum vgl. Fig. 1, IR.-Spektrum vgl. Fig. 3.

Die gesammelten Mutterlaugenprodukte aus der Hydrierung von insgesamt 130 mg VII, 36 mg, gaben nach Chromatographie an 1,0 g Al₂O₃ noch 9 mg Kristalle Smp. 237–240°, die mit Be und Be-Ae-(80:20) eluiert worden waren und sich nach Mischprobe als identisch mit dem nicht chromatographierten Produkt erwiesen.

Ein synthetisches Vergleichspräparat²⁸⁾ zeigte Smp. 238–240°, $[\alpha]_D^{23} = +35,9^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,0959 in Chf). Die Mischprobe schmolz bei 238–241°. Die UV.- und IR.-Spektren waren gleich (vgl. theoretischer Teil).

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Labor des Institutes (Leitung E. Thommen) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Durch Abbau von 3,12-Di-O-acetyl-sarmutogenin (III) zu 3β, 12β-Diacetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (VIII) wurde die früher für Sarmutogenin vorgeschlagene Formel II bewiesen.

Organisch-chemische Anstalt
der Universität Basel.

²⁸⁾ Vgl. spätere Mitteilung.

110. Über die Bruttoformeln der Curare-Alkaloide aus Calebassen und Strychnos-Arten.

19. Mitteilung über Curare-Alkaloide aus Calebassen¹⁾

von W. v. Philipsborn, H. Schmid und P. Karrer.

(14. III. 56.)

Das erste aus Calebassen-Curare in reiner und kristallisierter Form gewonnene Alkaloid stellt das C-Curarin von *Wieland, Konz & Sonderhoff*²⁾ dar. Diesem pharmakologisch stark wirksamen Alkaloid wurde auf Grund von Analysen, vor allem des Chlorids, Jodids und Pikrats sowie auf Grund der am Chlorid ausgeführten Molekulargewichtsbestimmungen in Wasser, die unter der Annahme einer vollständigen elektrolitischen Dissoziation des Salzes Werte von 340 und 372 ergaben, die Bruttoformel C₂₀H₂₁N₂Cl zugeteilt³⁾. Die Analysen fast aller Salze und vieler Derivate des Curarins führten allerdings zu Summenformeln, die noch Sauerstoff enthalten. Von diesem wurde

¹⁾ 18. Mitteilung, *Helv.* **39**, 440 (1956).

²⁾ *H. Wieland, W. Konz & R. Sonderhoff*, *Liebigs Ann. Chem.* **527**, 160 (1937).

³⁾ *H. Wieland, H. J. Pistor & K. Bähr*, *Liebigs Ann. Chem.* **547**, 140 (1941).