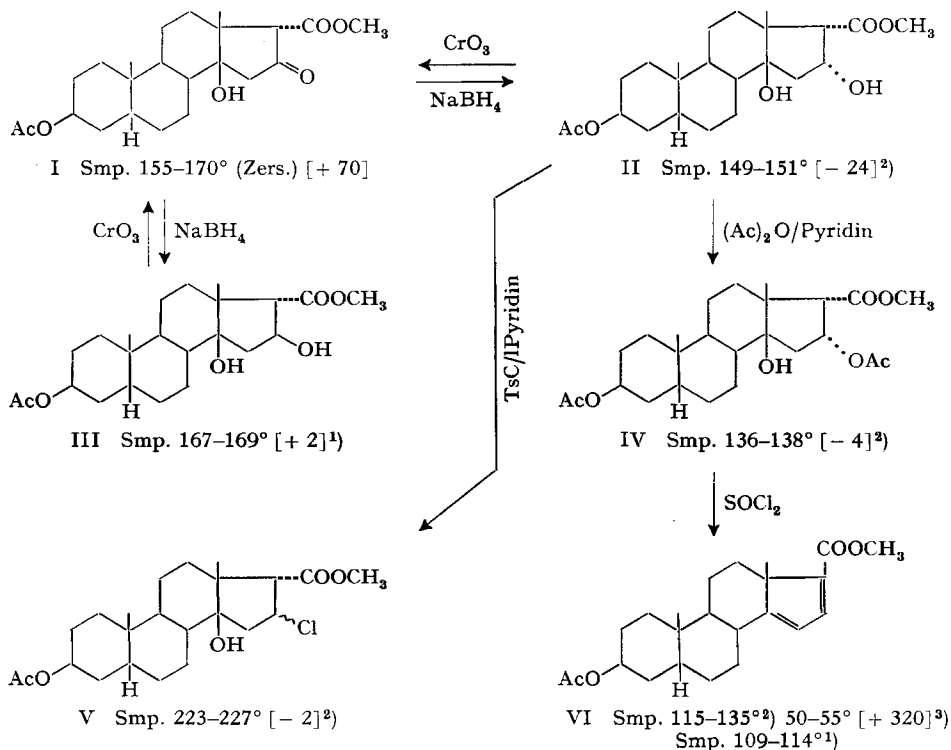


260. 3 β -Acetoxy-14, 16 α -dihydroxy-5 β , 14 β , 17 β H-ätiansäure-methylester

von M. S. Ragab, Horst Linde und Kuno Meyer

(8. IX. 62)

Vor kurzem haben wir die Reduktion des 16-Ketoesters I mit NaBH₄ durchgeführt, wobei als einziges kristallisiertes Produkt der 16 β -Hydroxyester III gefasst werden konnte¹⁾. Daneben wurden reichliche Mengen amorpher Substanz erhalten, die möglicherweise den noch unbekanntem 3 β -Acetoxy-14, 16 α -dihydroxy-5 β , 14 β , 17 β H-ätiansäure-methylester (II) enthielten. Um dies abzuklären, haben wir die Reduktion des Esters I in etwas grösserem Maßstab wiederholt und konnten nach sorgfältiger chromatographischer Auftrennung des rohen Reduktionsproduktes an Al₂O₃ ausser dem bekannten 16 β -Hydroxyester III auch den an C-16 epimeren Ester II in einer Roh-Ausbeute von rund 34% in Kristallen gewinnen. II zeigte im UV. kein Maximum



Ac = CH₃CO–, TsCl = *p*-CH₃-C₆H₄-SO₂Cl; die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Zahlen aufgerundete spezifische Drehung in Chloroform an.

¹⁾ M. S. RAGAB, H. LINDE & K. MEYER, *Helv.* **45**, 152 (1962).

²⁾ Siehe Exp. Teil dieser Arbeit.

³⁾ L. RUZICKA, PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER & K. D. MEIER, *Helv.* **30**, 1342 (1947).

zwischen 210 und 300 $m\mu$. Das IR.-Absorptionsspektrum (in CH_2Cl_2 aufgenommen) wies u. a. 2 HO-Banden bei 2,78 μ und 2,86 μ auf. Der durch übliche Acetylierung bereitete Ester IV liess ebenfalls kein Maximum im Bereich von 210–300 $m\mu$ erkennen, und sein IR.-Absorptionsspektrum (in CH_2Cl_2) wies u. a. nur 1 HO-Bande bei 2,78 μ auf. – Da II bei Dehydrierung wieder den Ausgangsester I gibt und eindeutig verschieden vom bekannten 16 β -Hydroxyester und den beiden analogen, an C-16 und C-17 isomeren Estern ist, kann seine Konstitution entsprechend der Formulierung II als gesichert gelten. Dementsprechend gibt seine Acetylverbindung IV auch bei der Behandlung mit $SOCl_2$ in Pyridin den doppelt ungesättigten Ester VI.

In der nachfolgenden Tabelle sind die physikalischen Daten der 4 an C-16 und C-17 isomeren 3 β -Acetoxy-14,16-dihydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester und – in eckigen Klammern – diejenigen ihrer 16-O-Acetylverbindungen zusammengestellt.

Smp. und $[\alpha]_D$ der an C-16 und C-17 isomeren 3 β -Acetoxy-14,16-dihydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester

Substanz	Teilformel	Smp.	$[\alpha]$ in Chloroform
3 β -Acetoxy-14,16 β -dihydroxy-5 β ,14 β , 17 α H-ätiansäure-methylester		180–182° [185–187°]	+ 12° ¹⁾ [– 11°] ⁴⁾
3 β -Acetoxy-14,16 α -dihydroxy-5 β ,14 β , 17 α H-ätiansäure-methylester		200–202° [176–179°]	+ 4° ¹⁾ [+ 25°] ⁵⁾
3 β -Acetoxy-14,16 β -dihydroxy-5 β ,14 β , 17 β H-ätiansäure-methylester		167–169° [196–198°]	+ 2° ¹⁾ [+ 14°] ⁵⁾
3 β -Acetoxy-14,16 α -dihydroxy-5 β ,14 β , 17 β H-ätiansäure-methylester		149–151° [136–138°]	– 24° ²⁾ [– 4°] ²⁾

Versuche, die 16-Tosylverbindung von II zu bereiten, um daraus dann mit Hilfe von $LiAlH_4$ die 16-Sauerstoff-Funktion zu entfernen, schlugen fehl. Unter Bedingungen, bei denen überhaupt erst eine Umsetzung eintrat, entstand statt des Tosylesters die 16-Chlorverbindung V⁶⁾.

Wir danken der MISSION SCOLAIRE DE LA RAU für ein Stipendium (M. S. R.) und dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimentelles. – Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze bis 200° \pm 2°, darüber etwa \pm 3°.

3 β -Acetoxy-14,16 β -dihydroxy-5 β ,14 β ,17 β H-ätiansäure-methylester (III) und 3 β -Acetoxy-14,16 α -dihydroxy-5 β ,14 β ,17 β H-ätiansäure-methylester (II) aus dem 16-Ketoester I. 250 mg I vom Smp.

⁴⁾ K. MEYER, *Helv.* 29, 718 (1946).

⁵⁾ M. ZINGG & K. MEYER, *Helv.* 43, 145 (1960).

⁶⁾ Vgl. hierzu R. T. BLICKENSTAFF & F. C. CHANG, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 2835 (1959).

153–168^o) wurden in 10 ml Methanol gelöst, innert 3 Std. mit der Lösung von 250 mg NaBH₄ in 5 ml 80-proz. Methanol versetzt und 2 Std. bei 20° stehengelassen. Nach dem Neutralisieren mit verd. H₂SO₄ wurde im Vakuum vom Methanol befreit, mit verd. H₂SO₄ eben kongosauer gemacht, mit Chloroform-Äther extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand (255 mg) wurde in 7 ml Methanol gelöst, mit 170 mg D-Mannit in 2 ml Wasser 15 Min. auf dem Dampfbad erhitzt und aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt (253 mg) wurde an 8 g Al₂O₃ chromatographiert. Benzol bis Benzol-Chloroform-(9:1) (Fraktionen 1–6) eluierten 65 mg amorphe Substanz, Benzol-Chloroform-(4:1) bis -(3:7) (Fraktionen 7–18) 84 mg Ester II, aus Aceton-Äther-Pentan 60 mg würfelförmige Kristalle vom Smp. 147–150°, Benzol-Chloroform-(3:17) bis Chloroform (Fraktionen 19–22) 9 mg amorphes Gemisch von II und III, Chloroform-Methanol-(99:1) (Fraktionen 23 und 24) 98 mg rohes III, aus Aceton-Äther 72 mg prismatische Nadeln vom Smp. 163–165°. – 2 analog durchgeführte Reduktionsversuche mit 200 mg bzw. 140 mg I, wobei die Behandlung mit Mannit weggelassen wurde, gaben 56 mg bzw. 46 mg rohen Ester II; nach dem Umlösen zusammen 73 mg Kristalle vom Smp. 147–150°. Die Kristalle von II aus allen 3 Reduktionsansätzen wurden vereinigt (=133 mg) und 2mal aus Aceton-Äther-Pentan umkristallisiert: 55 mg kubische Kristalle vom Smp. 149–151°; $[\alpha]_D^{25} = -23,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,14$ in Chloroform). Das spektrale Verhalten von II im UV. und IR. ist im Theoret. Teil erwähnt. – Die in üblicher Weise durch 15stündiges Stehenlassen bei 37° in Pyridin-Acetanhydrid bereitete *Acetylverbindung IV* wurde in Benzol gelöst, die Lösung mit dem gleichen Volumen Petroläther versetzt, auf eine mit Benzol-Petroläther-(1:1) bereitete Säule von 1 g Al₂O₃ gebracht und letztere mit Benzol-Petroläther-(1:3), Benzol und Benzol-Chloroform-(9:1) extrahiert. Nach dem Verdampfen der Lösungsmittel im Vakuum wurde der kristalline Rückstand 2mal aus Äther-Pentan umgelöst: 22 mg polyedrische Kristalle vom Smp. 136–138°; $[\alpha]_D^{25} = -4,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,12$ in Chloroform). Das spektrale Verhalten des Esters IV im UV. und IR. ist im Theoret. Teil erwähnt. – Zur Analyse wurde 1 Std. bei 50° und 0,1 Torr getrocknet.

C₂₅H₃₈O₇ (450,55) Ber. C 66,64 H 8,50% Gef. C 66,72 H 8,28%

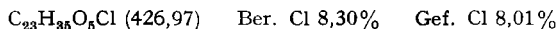
3β-Acetoxy-14-hydroxy-16-keto-5β,14β,17βH-ätiensäure-methylester (I) aus II. 6 mg II vom Smp. 148–150° wurden in 0,3 ml Aceton gelöst, auf 0° abgekühlt und mit 0,03 ml eiskalter 26-proz. CrO₃-Lösung⁷⁾ versetzt, 5 Min. bei +5° stehengelassen, hierauf auf Eis gegossen und dann mit Chloroform-Äther extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 6 mg rohes Keton I erhalten, das aus Äther-Pentan kristallisierte; Smp. 152–167° (Zers.); nach dem Umlösen 3 mg rhombische Prismen, Smp. 155–168° (Zers.), Misch-Smp. mit authentischem Ketoester II [Smp. 158–170° (Zers.)] 155–170° (Zers.).

3β-Acetoxy-Δ^{14,16}-5β-ätiadiensäure-methylester (VI) aus IV. 10 mg IV vom Smp. 130–136° wurden in 0,2 ml Pyridin gelöst, mit 0,1 ml SOCl₂ bei 0° versetzt und 3 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch mit Eisstückchen zerlegt, mit Äther-Chloroform-(4:1) extrahiert, die organische Phase der Reihe nach mit verd. HCl, Wasser, verd. Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (9 mg) wurde in Benzol-Petroläther-(3:1) gelöst und durch eine kleine Säule von 200 mg Al₂O₃ filtriert. Aus der mittleren Fraktion wurde nach dem Verdampfen des Lösungsmittels 6 mg Rückstand erhalten. Aus Äther-Pentan 4 mg Nadelchen vom Smp. (75°) 110–135°, die nach dem Umlösen aus demselben Lösungsmittel bei 115–135° (Sint. ab 80°) schmolzen, =VI. Das UV.-Absorptionsspektrum (in Methanol) zeigte das für Δ^{14,16}-Ätiadiensäureester typische Maximum bei 295–297 mμ mit log ε = 4,09.

3β-Acetoxy-14-hydroxy-16ξ-chlor-5β,14β,17βH-ätiensäure-methylester (V). 80 mg II vom Smp. 145–150° wurden in 1,0 ml Pyridin gelöst, mit der Lösung von 80 mg Tosylchlorid in 0,8 ml Pyridin versetzt und 87 Std. bei 37° stehengelassen, hierauf mit 1 ml Wasser versetzt und nach 1 Std. mit verd. H₂SO₄ kongosauer gemacht, mit Äther-Chloroform-(4:1) extrahiert, dieser Extrakt der Reihe nach mit Wasser, verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum verdampft: 80 mg Rückstand = quantitativ Ausgangsmaterial II. Dieses wurde nun in 0,4 ml Pyridin gelöst, mit der Lösung von 130 mg (bei 0,02 Torr) getrocknetem Tosylchlorid in 0,8 ml Pyridin versetzt und 40 Std. bei 60° stehengelassen. Nach Zugabe von 1 g Eis wurde 1 Std. stehengelassen, wie oben aufgearbeitet und das rohe Reaktionsprodukt über 2 g

7) 266 g CrO₃, 230 ml konz. H₂SO₄ und mit Wasser auf 1000 ml aufgefüllt.

Al_2O_3 chromatographiert. Petroläther-Benzol-(1:1) (Fraktionen 1 und 2) eluierte 32 mg rohes V. Aus Aceton-Äther-Pentan Kristalle, die nach dem Umlösen 12 mg zu Rosetten vereinigte lange Prismen gaben. Smp. 223–227° (Sint. ab 214°); $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -2,2^\circ$ ($c = 0,91$ in Chloroform). Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte zwischen 210 und 300 $\text{m}\mu$ kein Maximum, das IR.-Absorptionsspektrum (in CH_2Cl_2 aufgenommen) wies u. a. zwei Banden bei 2,79 μ (HO) und 8,11 μ (Acetoxy) auf. Die Tetranitromethanprobe (in Chloroform) und die Probe nach LASSAIGNE auf Schwefel waren negativ; die BEILSTEIN-Probe auf Halogen war dagegen stark positiv.



Auf eine kleine Probe von V wurde (wie bei der Dehydrierung von II zu I beschrieben) CrO_3 in Aceton-Wasser- H_2SO_4 einwirken gelassen. Die Aufarbeitung ergab unverändertes Ausgangsmaterial V.

Benzol bis Benzol-Chloroform-(3:7) (Fraktionen (5:11)) eluierten 32 mg II. Aus Äther-Pentan 23 mg Kristalle vom Smp. 147–150°.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Bereitung des 3 β -Acetoxy-14,16 α -dihydroxy-5 β ,14 β ,17 β H-ätiansäure-methyl-esters wird beschrieben. Damit sind, was die Asymmetriezentren an C-16 und C-17 betrifft, alle 4 Stereoisomeren dieses Esters bekannt.

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel

261. Limaspermin

von M. Pinar, W. von Philipsborn, W. Vetter und H. Schmid

(28. VII. 62)

In einer vorangehenden Mitteilung haben wir über die Isolierung des Aspidocarpins (I) und des bisher nicht bekannten Aspidolimins (II) aus der Wurzelrinde von *Aspidosperma limae* WOODSON (*Apocynaceae*) berichtet¹⁾. Die beiden Alkaloide wurden unabhängig von uns von C. DJERASSI & B. GILBERT aus derselben Pflanze isoliert und identifiziert²⁾.

Bei der Weiterführung der Drogenaufarbeitung haben wir in kleiner Menge (ca. 0,02%) ein neues Alkaloid $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2$ vom Smp. 175–175,5° und mit $[\alpha]_{\text{D}} = +108^\circ$ (CHCl_3) erhalten. Die Base, für die wir den Namen Limaspermin (III) vorschlagen, gibt mit dem Cer(IV)-sulfat-Reagens erst beim Erwärmen eine Farbreaktion (rotviolett); sie wurde noch als Pikrat $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{O}_{10}\text{N}_5$ charakterisiert. Ihr UV.-Spektrum³⁾ (Alkohol) mit Maxima bei 221, 261 und 292 $\text{m}\mu$ entspricht demjenigen des Desmethyl-aspidospermins⁴⁾. Das Spektrum erfährt auf Zusatz von Säure keine Veränderung, während in 0,05 N alkoholischer Lauge eine reversible bathochrome Verschiebung (Maxima bei 230 und 311 $\text{m}\mu$; Inflexion bei 258 $\text{m}\mu$) beobachtet wird. Das IR.-Spektrum (CHCl_3) zeigt breite OH-Absorption bei ca. 3436 cm^{-1} , die

¹⁾ M. PINAR & H. SCHMID, *Helv.* 40, 1283 (1962).

²⁾ Briefliche Mitteilung von Herrn Prof. C. DJERASSI vom 1. 5. 1962.

³⁾ Siehe experimentellen Teil.

⁴⁾ B. WITKOP & J. B. PATRICK, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 5603 (1954).