

SUMMARY

Alkaloids with the pleiocarpin skeleton have been found to undergo ring closure on pyrolysis to give heptacyclic compounds with the kopsan (XI) carbon skeleton. Kopsinic acid (V), the main example, gave kopsanone (XIII). The structure XIII for kopsanone has been established by physical and chemical methods, degradation to the methine base XVII and reduction to kopsan (XI). A mechanism to explain these cyclizations is discussed.

Org.-Chem. Institut der Universität Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. G. KUMP, D. J. LE COUNT, A. R. BATTERSBY & H. SCHMID, *Helv.* **45**, 854 (1962).
 [2] T. R. GOVINDACHARI *et al.*, *Helv.* **45**, 1146 (1962); **46**, 572 (1963).
 [3] H. SCHMID, Vortrag, gehalten am Symposium über Chemie und Stereochemie der Steroid- und Indol-Alkaloide, Smolenice (ČSSR), 14.-18. September 1965.
 [4] CHRISTINE KUMP, Inaugural-Dissertation, Universität Zürich, 1964.
 [5] T. R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **46**, 433 (1963).
 [6] L. J. BELLAMY, "The Infrared Spectra of Complex Molecules", p. 51, London 1959.
 [7] C. DJERASSI *et al.*, *Helv.* **46**, 743 (1963).
 [8] H. ACHENBACH & K. BIEMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 4944 (1965).

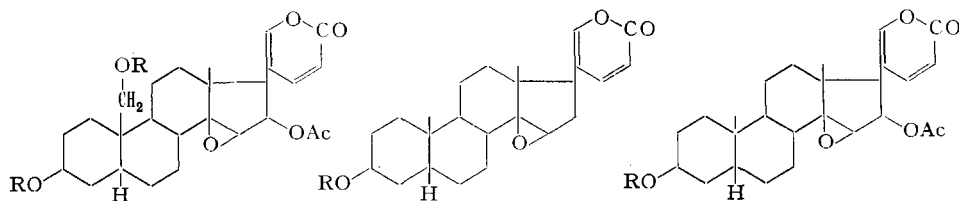
139. Cinobufaginol

Über Krötengifte, 32. Mitteilung¹⁾

von Horst Linde, Peter Hofer und Kuno Meyer

(4. III. 66)

Vor einigen Jahren isolierten wir aus *Ch'an Su* u. a. ein unbekanntes Bufadienolid $C_{26}H_{34}O_7$ vom Smp. 239-242° und $[\alpha]_D = -2^\circ$ (in Methanol), dem wir die vorläufige Bezeichnung Substanz G gaben [2]. Wie im folgenden ausgeführt wird, handelt es sich um das Monohydroxyderivat **1** des Cinobufagins (**5**); wir geben deshalb der Substanz G nun den Namen Cinobufaginol. **1** und seine Di-acetylverbindung **2** ($C_{30}H_{38}O_9$) zeigen im UV. die für Krötengifte charakteristische Absorption bei 300 nm (Pentadienolid-



- 1** R = H Cinobufaginol F. 239-242° (-2 Me) [2] **3** R = H Resibufogenin F. 113-140°/155-168° (-5) [4] **5** R = H Cinobufagin F. 213-215° (-4) [5]
2 R = Ac F. 205-208° (+9) [2] **4** R = Ac F. 218-230° (-1) [4] **6** R = Ac F. 202-204° (-2) [5]

Ac = CH_3CO- . Die Zahlen in runden Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht an. Ohne nähere Bezeichnung in Chloroform, Me = in Methanol.

¹⁾ 31. Mitt. vgl. E. ISËLI *et al.* [1].

ring). Das IR.-Spektrum von **1** (mit CaF_2 -Prisma aufgenommen) weist die für tertiärsekundäre Epoxide typische Bande bei $3,315 \mu$ [3] auf. Eine Epoxid-Gruppe an C-14/C-15 ist u. a. im Resibufogenin (**3**) [4] und im Cinobufagin (**5**) [5] nachgewiesen worden. Auf Grund der Farbreaktion mit 85-proz. H_3PO_4 schliesslich wurde vermutet [2], dass der Bau des Rings D in **1** dem des Cinobufagins (**5**) entspricht.

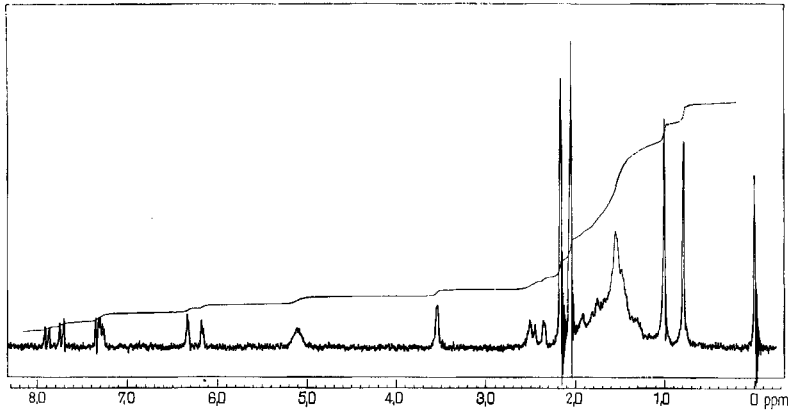


Fig. 1. PR.-Spektrum von *O*-Acetyl-resibufogenin (**4**)

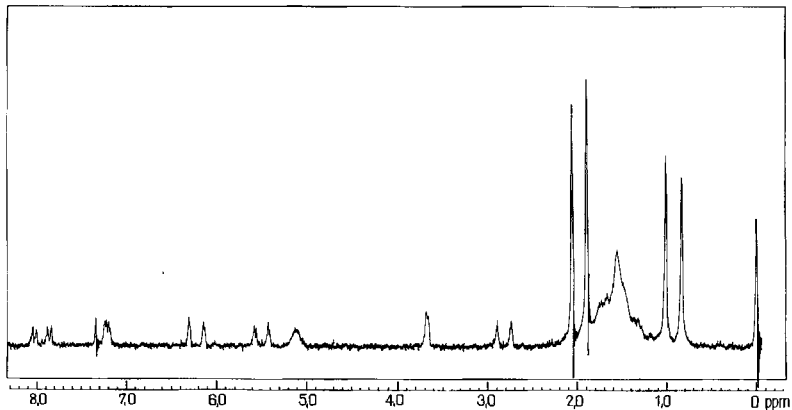


Fig. 2. PR.-Spektrum von *O*-Acetyl-cinobufagin (**6**)

Die Haftstelle der (gegenüber dem Cinobufagin) zusätzlichen HO-Gruppe im Cinobufaginol (**1**) lässt sich durch Vergleich der PR.-Spektren der Acetylverbindungen von Resibufogenin und Cinobufagin (Fig. 1 und Fig. 2) mit dem PR.-Spektrum der Di-acetylverbindung von **1** (Fig. 3) sicher ableiten.

Das PR.-Spektrum von **2** stimmt bis auf ein Zweiprotonen-Quartett bei 3,9–4,4 ppm mit demjenigen von **6** bezüglich Lage und Aufspaltung der Signale zwischen 2,5 und 8 ppm völlig überein. Damit ist die schon früher [2] vermutete Identität der Ringe D im *O*-Acetylcinobufagin (**6**) und Di-*O*-acetylcinobufaginol (**2**) bewiesen. Das oben erwähnte zusätzliche *AB*-Quartett zwischen 3,9 und 4,4 ppm, durch das sich das PR.-Spektrum von **2** von demjenigen von **6** unterscheidet, ist wie folgt zu inter-

pretieren: im PR.-Spektrum von O-Acetylresibufogenin (**4**) (Fig. 1) erscheinen die Methylgruppen an C-18 und C-19 bei 0,78 bzw. 1,0 ppm, in demjenigen von O-Acetylcinobufagin (**6**) (Fig. 2) bei 0,82 bzw. 1,0 ppm. Das PR.-Spektrum von **2** (Fig. 3)

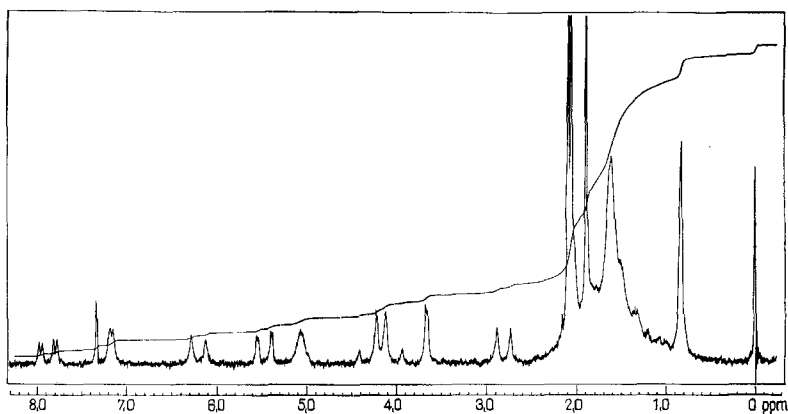


Fig. 3. PR.-Spektrum von Di-O-acetyl-cinobufaginol (**2**)

weist demgegenüber nur das Signal der C-18-Methylgruppe bei 0,82 ppm auf. In **4** und **6** bleibt die Lage des Signals der C-19-Methylgruppe also unverändert bei 1,0 ppm. Wenn im PR.-Spektrum von **2** das Signal der C-19-Methylgruppe fehlt und gleichzeitig ein AB-Quartett zwischen 3,9–4,4 ppm auftritt, so beweist dies, dass Cinobufaginol an C-19 eine Carbinolgruppe trägt. – Es bleibt somit nur noch die Haftstelle der schon im Cinobufaginol (**1**) vorhandenen Acetoxygruppe abzuklären. Der Vergleich der PR.-Spektren von **1** (Fig. 4) und **2** (Fig. 3) zeigt, dass diese Acetoxygruppe in **1** an C-16 haften muss. Das Signal des Protons an C-3, das in **1** bei etwa 3,96 ppm er-

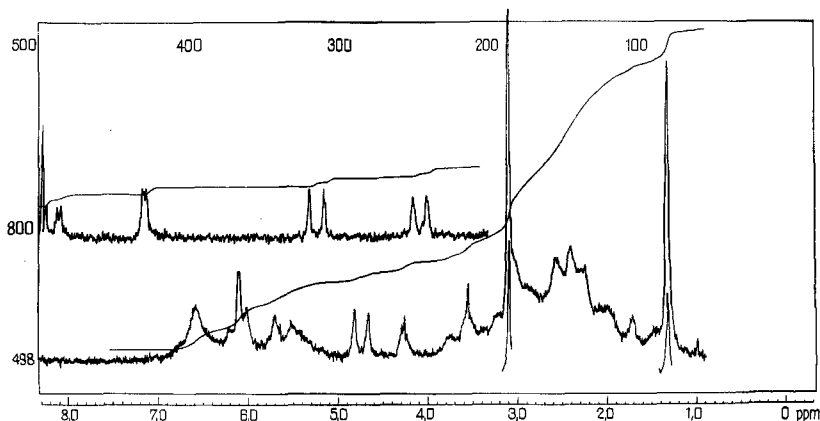


Fig. 4. PR.-Spektrum von Cinobufaginol (**1**)

scheint, ist in seiner Acetylverbindung **2** nach 5,08 ppm und das Zentrum des C-19-Quartetts von etwa 3,52 ppm nach etwa 4,2 ppm verschoben. Daraus geht eindeutig hervor, dass Cinobufaginol (**1**) zwei HO-Gruppen besitzt. Da ausserdem das Proton an C-16 sowohl in **1** wie auch in **2** bei etwa 5,45 ppm als Quartett in Erscheinung tritt,

können die angegebenen Strukturen des Cinobufaginols entsprechend Formel **1** und seines Di-O-acetylderivates gemäss Formel **2** als gesichert gelten.

Die PR.-Spektren wurden in der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel, mit einem VARIAN A-60 bzw. HR-100 Kernresonanzspektrographen in CDCl_3 mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Herrn Dr. G. ENGLERT und Herrn P. CASAGRANDE möchten wir auch an dieser Stelle für die Aufnahme dieser Spektren sowie ihre Hilfe bei deren Interpretation herzlich danken.

Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS danken wir bestens für die Unterstützung dieser Arbeit.

ZUSAMMENFASSUNG

Aufklärung der Konstitution von Cinobufaginol (= Substanz G aus *Ch'an Su*) mit Hilfe der Protonenresonanzspektroskopie.

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. ISELI, M. KOTAKE, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **48**, 1093 (1965).
- [2] P. HOFER & K. MEYER, *Helv.* **43**, 1495 (1960).
- [3] H. HENBEST, G. D. MEAKINS, B. NICHOLLS & K. TAYLOR, *J. chem. Soc.* **1957**, 1459; H. SCHRÖTER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **41**, 720 (1958).
- [4] K. MEYER, *Helv.* **35**, 2444 (1952); H. LINDE & K. MEYER, *Pharmaceut. Acta Helv.* **33**, 327 (1958); *Helv.* **42**, 807 (1959).
- [5] K. MEYER, *Pharmaceut. Acta Helv.* **24**, 222 (1949); J. P. RUCKSTUHL & K. MEYER, *Helv.* **40**, 1270 (1957); P. HOFER, H. LINDE & K. MEYER, *Helv.* **43**, 1955 (1960).

140. Zur Frage der Existenz von « γ -Sitosterol»

Nachweis von Cholesterol als Bestandteil des « γ -Sitosterols» einer *Digitalis*-Art

VON Horst Linde, Nedime Ergenç und Kuno Meyer

(4. III. 66)

Die Konstitution des β -Sitosterols (**4**) ist bekannt [1]. Man weiss ferner, dass sich Stigmasterol (**3**) vom β -Sitosterol nur durch die Doppelbindung C-22/C-23 unterscheidet (s. [1], S. 381 ff.); man kennt auch die absolute Konfiguration von C-24 [2].

1926 isolierten ANDERSON *et al.* [3] aus Maisöl ein Sterin, das sie « γ -Sitosterol» nannten. Dieses wird heute ganz allgemein als das Hauptsterin des Sojaöls bezeichnet [4]. DIRSCHERL *et al.* [5] haben es als das an C-24 Isomere des β -Sitosterols angesehen. 1941 erhielten VALENTINE JR. & BERGMANN [6] aus dem Schwamm *Cliona celata* ein neues Sterin, das Clionasterol, das nach BERGMANN *et al.* [7] das wahre an C-24 Isomere des β -Sitosterols sein soll.

Vor kurzem konnten zwei Arbeitskreise [8] mit Hilfe der Gas-Chromatographie zeigen, dass ANDERSON'S « γ -Sitosterol» [3] nicht einheitlich ist; sie haben es als ein Gemisch von Campesterol (**2**) (s. [1], S. 384 ff.) und β -Sitosterol (**4**) betrachtet.

« γ -Sitosterol» ist nicht nur aus pflanzlichem Material, sondern auch aus dem Giftsekret der japanischen Kröte (*Bufo formosus* BOULENGER) isoliert worden (HÜTTEL