

Dehydrierung aus Yohimbéalkaloiden¹ entsteht. Die erwähnten Reaktionen und das Absorptionsspektrum sprechen dafür, daß dem Sempervirin wahrscheinlich die Formel I zukommt.

Das Sempervirin ist demnach mit Yohimbéalkaloiden, deren bekanntester Vertreter das Yohimbin IV ist, nahe verwandt. Die Formel I wurde früher irrtümlicherweise dem Yobyrin zugeschrieben.

Versuche zur Synthese des Sempervirins werden in unseren Laboratorien durchgeführt.

R. GOUTAREL, M.-M. JANOT und V. PRELOG

Laboratoire de pharmacie galénique, Faculté de pharmacie, Paris, und Laboratorium für organische Chemie, Eidg. Technische Hochschule, Zürich, den 8. Dezember 1947.

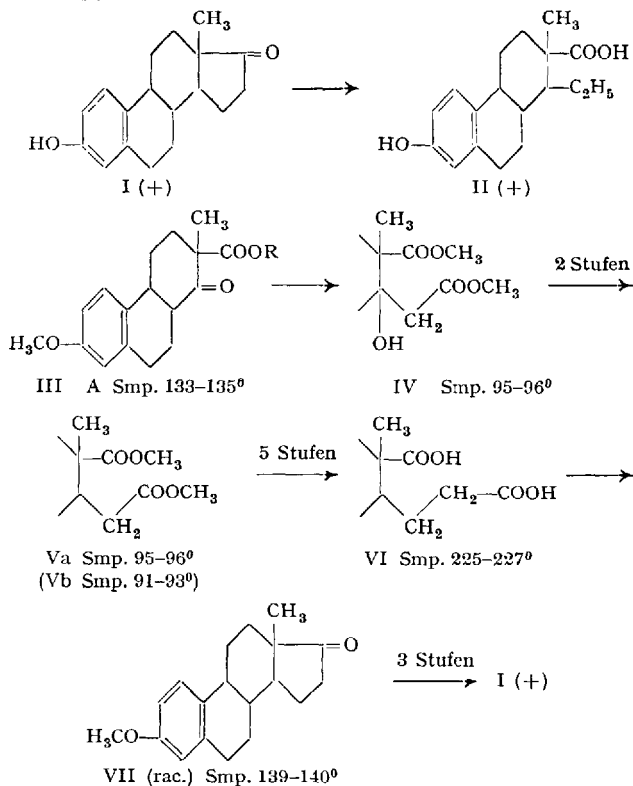
Résumé

En conclusion de quelques nouvelles réactions et de la mesure de son spectre d'absorption, la formule I est proposée pour la Sempervirine $C_{19}H_{16}N_2$, l'alcaloïde jaune de *Gelsemium sempervirens*.

¹ Siehe Note 2, S. 24, Kol. 2.

Die Totalsynthese des natürlichen Östrons¹

Die Totalsynthese des natürlichen Östrons wurde alsbald nach der Erkennung seiner Konstitution zu Beginn der dreißiger Jahre von verschiedenen Seiten in Angriff genommen, scheiterte aber bisher an der Schwierigkeit, von den 16 möglichen Stereoisomeren das richtige zu gewinnen.



Östron (I) konnte auf durchsichtigem Wege stufenweise in die Doisyinsäure (II) mit ebenfalls 4 Asymmetriezentren übergeführt² und ihre Konstitution auf-

¹ 73. Mitteilung «Über Steroide»; 72. Mitteilung siehe Helv. chim. Acta 30, 1876 (1947).

² J. HEER und K. MIESCHER, Helv. chim. Acta 29, 1895 (1946).

geklärt¹ werden. Für die Totalsynthese solcher Säuren erwies sich als entscheidend, daß es uns gelang, von den Ketoestern der Formel III, die, in Form eines öligen Gemisches verschiedener Racemate, bereits ROBINSON und WALKER² (Äthylester) sowie BACHMANN und Mitarbeiter³ (Methylester) erhalten hatten, 3 der 4 möglichen racemischen Methylester in kristallisierter einheitlicher Form zu gewinnen⁴. Das eine dieser Racemate, mit A bezeichnet (III, R = CH₃), konnten wir zur Doisyinsäure (II, rac.) aufbauen.

Im Verlauf seiner grundlegenden Arbeiten versuchte ROBINSON² bereits 1938 zum Östron zu gelangen, ausgehend vom Racematgemisch der Ketoester, die er mit Bromessigester nach REFORMATZKY umsetzte. Er scheiterte aber beim Versuch, aus dem verseiften Umsetzungsprodukt Wasser abzuspalten und eine entstandene Doppelbindung zu hydrieren.

Der Aufbau des Östrons gelang uns nun aber, ausgehend von unserem einheitlichen Ketoester A, indem wir abweichend von den englischen Autoren auf die Verseifung des «REFORMATZKY-Esters» IV verzichteten. Durch Wasserabspaltung und Hydrierung wurden daraus 2 stereoisomere, racemische Dimethylester Va und Vb vom Smp. 95-96° resp. 91-93° erhalten. Der höher schmelzende Ester sowie die entsprechende Dicarbonsäure vom Smp. 220° ergaben im Gemisch mit dem Dimethylester bzw. der freien (+)-7-Methyl-marrianolsäure⁵ keine Schmelzpunktniedrigung. Der Ester vom Smp. 95-96° wurde weiterhin durch Halbverseifung, Überführung ins Säurechlorid und Diazoketon, ARNDT-EISTERT-Reaktion des letzteren und Verseifung der veresterten Carboxylgruppen zur homo-Dicarbonsäure VI vom Smp. 225-227° aufgebaut. Ihre Cyclisierung führte zum racemischen Östron-methyläther (VII) vom Smp. 139-140° und dessen Spaltung zum racemischen Östron vom Smp. 248-250°.

Die Trennung des Östronracemats in die beiden Antipoden geschah über das *l*-Menthoxycetat. Die rechtsdrehende Form war in Methanol schwerer löslich. Das durch ihre Verseifung gewonnene (+)-Östron erwies sich mit natürlichem Östron als identisch, wie Schmelzpunkt, optische Drehung sowie Mischschmelzpunkt der freien Verbindungen, ihrer Methyläther und *l*-Menthoxycetate zeigten. Das totalsynthetische (+)-Östron stimmt auch in der östrogenen Wirksamkeit mit dem natürlichen Hormon völlig überein.

Ausgehend vom tiefer schmelzenden Dimethylester Vb wurde in analoger Weise ein zweites Östronracemat vom Smp. 125-127° erhalten, das sich in der Verknüpfung der Ringe C und D vom ersten unterscheidet; an kastrierten weiblichen Ratten war es in Dosen von 100 γ unwirksam.

Da (+)-Östron sowie sein Reduktionsprodukt Östradiol⁶ genuine Follikelhormone der Ovarien darstellen⁷, sind durch unsere Synthese erstmals 2 genuine Wirkstoffe der Steroidreihe totalsynthetisch zugänglich geworden. Bekanntlich gelang der Aufbau des Harnöstrogens Equi-

¹ J. HEER und K. MIESCHER, Helv. chim. Acta 28, 156 (1945). – J. HEER, J. R. BILLETER und K. MIESCHER, ib. 28, 1342 (1945). – J. HEER und K. MIESCHER, ib. 30, 550 (1947).

² R. ROBINSON und J. WALKER, J. chem. Soc. London 1938, 183.

³ W. E. BACHMANN, S. KUSHNER und A. C. STEVENSON, J. Am. chem. Soc. 64, 974 (1942).

⁴ G. ANNER und K. MIESCHER, Exper. 3, 279 (1947); Helv. chim. Acta 30, 1422 (1947).

⁵ J. HEER und K. MIESCHER, Helv. chim. Acta 28, 156 (1945).

⁶ E. SCHWENK und F. HILDEBRANDT, Naturw. 21, 177 (1933).

⁷ W. W. WESTERFELD, S. A. THAYER, D. W. MACCORQUODALE und E. A. DOISY, J. biol. Chem. 115, 435 (1936); 126, 181 (1938).

lenin bereits 1939¹. Daß es bloß 2 Asymmetriezentren aufweist und sich die Zahl der möglichen Stereoisomeren gegenüber Östron auf $\frac{1}{4}$ reduziert, erleichterte naturgemäß die Synthese.

Über die experimentellen Ergebnisse werden wir an anderem Orte ausführlicher berichten.

G. ANNER und K. MIESCHER

Forschungslaboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, den 9. Dezember 1947.

Summary

The total synthesis of *d*-œstrone, the natural œstrogenic hormone, is described.

¹ W. E. BACHMANN, W. COLE und A. L. WILDS, J. Am. chem. Soc. 61, 974 (1939); 62, 824 (1940).

A propos de la polyploïdie de

Saga pedo Pallas (Orthoptera—Tettigoniidae)

Dans une note parue ici même¹ et datée du 26 juin 1946, j'ai montré que *Saga pedo* devait être considérée comme un tétraploïde ($2N = 68$) par rapport aux

Or, le rapport théorique des circonférences de deux sphères dont l'une a un volume double de l'autre, est de $\frac{1}{\sqrt[3]{2}}$, soit environ $\frac{1}{1,4}$. La nature polyploïde de *S. pedo* reçoit ainsi une confirmation supplémentaire et un fait énigmatique, l'identité de taille de cellules à $4N$ avec des cellules à $2N$, est reconnu erroné. Je tenais à rectifier rapidement une erreur d'autant plus grave qu'elle tendait à infirmer une loi cytologique très générale.

Le 12 septembre 1946, E. GOLDSCHMIDT a publié une note sur la formule chromosomique de *S. gracilipes* et de *S. ephippigera*. Les résultats de cet auteur confirment les miens.

R. MATTHEY

Institut de zoologie et d'anatomie comparée, Université de Lausanne, le 29 novembre 1947.

Summary

Rectifying his previous report on the polyploidy of *Saga pedo* (Exper. 2, 260 1946), the author shows that the cells of *Saga pedo* are about twice as voluminous as those of the bisexual species *S. gracilipes* and *S. ephippigera*.

¹ E. GOLDSCHMIDT, Nature 158, 587 (1946).

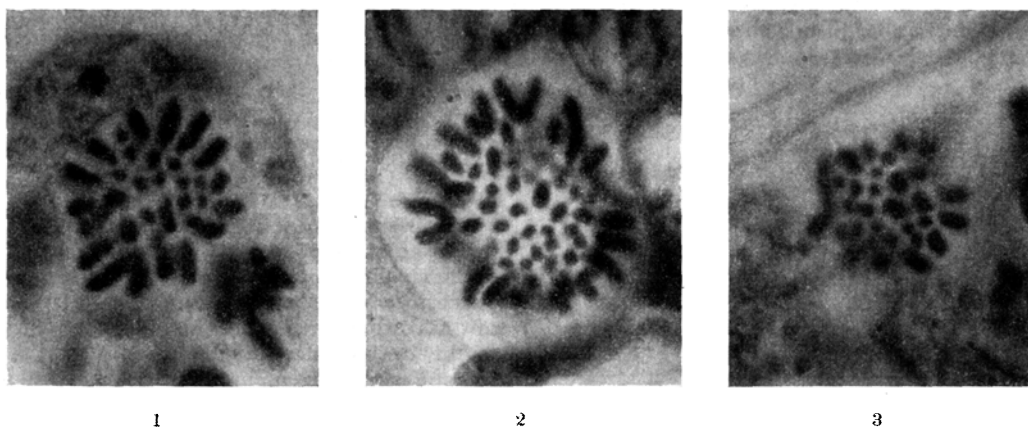


Fig. 1: Métaphase spermatogoniale de *S. ephippigera*. Fig. 2: Métaphase folliculaire de *S. pedo*. Fig. 3: Métaphase spermatogoniale de *S. gracilipes*. Agrandissement 1900 fois.

espèces bisexuées *S. gracilipes* Uvar. et *S. ephippigera* Fisch. Dans le dernier paragraphe de la note précitée, j'écrivais ceci: «Notons... que les cellules de *S. pedo* ont exactement la même taille que celles des espèces bisexuées». En reprenant mon matériel de *Saga*, je me suis aperçu que j'avais commis une erreur regrettable dans le calcul des grossissements utilisés: en réalité, la fig. 3 de ma note de 1946 est agrandie 2100 fois, comme l'indique la légende, alors que les figures 1, 2, 4 et 5 ont été reproduites à un grossissement de 2500 diamètres. Les photographies que je donne ici permettent une comparaison aisée: elles montrent que l'espèce parthénogénétique, *S. pedo*, possède des éléments cellulaires plus volumineux que ceux des espèces bisexuées. En mesurant avec soin le pourtour de ces cellules, je suis arrivé aux rapports suivants:

$$\frac{S. gracilipes}{S. pedo} = \frac{1}{1,8} ; \quad \frac{S. ephippigera}{S. pedo} = \frac{1}{1,2} .$$

¹ R. MATTHEY, Exper. 2, 260 (1946).

La formule chromosomique chez cinq espèces de Chiroptères

Abstraction faite de quelques données anciennes et sans valeur aucune (ATHIAS, 1912; VAN DER STRICHT, 1910; JORDAN, 1912; HANCE, 1917), nos connaissances sur les chromosomes des Chauves-souris se résument en la brève description que PAINTER¹ (1925) a consacrée à un *Molossidae*: *Nyctinomus mexicanus*. Ce mammifère possède 48 chromosomes à l'état diploïde et présente une digamétie mâle de type X-Y.

Le renouveau d'intérêt que rencontre la cytologie comparée depuis la découverte de l'effet de position et des mécanismes d'évolution chromosomique (WHITE, 1945; MATTHEY, 1945) nous a poussés à entreprendre une étude extensive des Chauves-souris et des Insectivores. Ce nouveau travail est donc dans la ligne des recherches que nous poursuivons depuis longtemps chez les Reptiles (MATTHEY, 1931-42), les Mammifères

¹ TH. S. PAINTER, Science 61, 423 (1925); Am. Nat. 31, 385 (1925).