

## Die Konstitution der Salamander-Alkaloide<sup>1</sup>

Von CL. SCHÖPF\*

Die zum 70. Geburtstag von PAUL KARRER im Jahre 1959 an der Universität Zürich gestiftete PAUL-KARRER-Vorlesung hat zunächst den Sinn, dem um die organische Chemie so hoch verdienten, immer noch unermüdlich tätigen Forscher eine Freude zu bereiten. Man pflegt in einem solchen Falle eine wissenschaftliche Arbeit zu widmen, und diese wird den zu Ehrenden um so mehr erfreuen, je näher sie seinen eigenen Interessengebieten steht und je deutlicher sie erkennen lässt, dass sie in dem Geiste und mit den Zielen durchgeführt ist, die ihn selbst bei seinen Arbeiten bewegten, je mehr er also an dieser Arbeit erkennt, dass sein Wirken in der Wissenschaft weiterlebt.

Nun sind die vielfältigen Arbeiten von PAUL KARRER, über die in der ersten PAUL-KARRER-Vorlesung<sup>2</sup> von A. STOLL ein Überblick gegeben wurde, so gut wie ausschliesslich der Erforschung von *Naturstoffen* gewidmet. Die Beschäftigung mit den Naturstoffen des Tier- und Pflanzenreiches hat aber noch etwas von dem ursprünglichen Reiz und kann noch die Begeisterung erwecken, die in früheren Zeiten wohl ein Entdeckungsreisender empfunden haben mag, wenn er in bislang unerforschte und unbekannte Gebiete der Erde vordrang. Sicher fand er dabei vieles, was mit bereits Bekanntem nahe verwandt war; er konnte aber auch damit rechnen, dass er auf neue, analogielose Dinge stossen und so reinste Entdeckerfreuden erleben würde.

Die Freude an dem unmittelbaren Erleben der vielfältigen Wunder der Natur, die mit der Erforschung der Naturstoffe verknüpft ist und die man aus den Veröffentlichungen von PAUL KARRER herausfühlt, stand auch bei den meisten Arbeiten des Darmstädter Instituts für Organische Chemie Pate. Darin darf ich wohl eine Beziehung zu dem Lebenswerk von PAUL KARRER sehen und damit eine Begründung dafür, dass gerade mir als erstem Nichtschweizer der Vorzug zugefallen ist, diese PAUL-KARRER-Vorlesung halten zu dürfen.

Im folgenden wird nun über die Konstitutionsermittlung von Alkaloiden berichtet, die aus dem Tierreich stammen und nach der üblichen Auffassung der Alkaloide, die man als komplizierte stickstoffhaltige Pflanzenstoffe zu definieren pflegt, eigentlich gar nicht so genannt werden dürften. Es handelt sich um giftige, in Hautdrüsen erzeugte basische Stoffwechselprodukte des unregelmässig schwarz-gelb gefleckten *Feuer-* oder

*Erdsalamanders* (*Salamandra maculosa* Laur.) und des damit sehr nahe verwandten, wesentlich kleineren, tief blauschwarzen *Alpensalamanders* (*Salamandra atra* Laur.). Wir wissen heute, dass die nahe Verwandtschaft dieser beiden Salamandra-Arten sich auch darin ausdrückt, dass sie in ihren Hautdrüsen die gleichen Alkaloide erzeugen.

Dass der Feuersalamander, dessen auffällige schwarzgelbe Fleckenfärbung<sup>3</sup> schon die Phantasie der Alchimisten erregte, ein giftiges Tier ist, war schon lange allgemein bekannt. ZALESKY zitiert in einer ausführlichen, bis in das Mittelalter und Altertum zurückreichenden Zusammenfassung früherer Angaben über die Giftigkeit dieses Tieres<sup>4</sup> unter anderem einen Bericht über eine Frau, die sich ihres Mannes dadurch zu entledigen versuchte, dass sie einen Salamander in seiner Suppe mitkochte. Der Versuch misslang, vermutlich deshalb, weil das in den Hautdrüsen in grösserer Menge vorhandene Eiweiss beim Kochen gerann, den Giftstoff einhüllte und so seinen Übertritt in die Suppe verhinderte.

Dass das Gift in den Hautdrüsen ein *Alkaloid* ist, hat 1866 als erster ZALESKY<sup>4</sup> erkannt. Er beobachtete, dass der mit Alkohol in Lösung gebrachte Giftstoff sich in verdünnter Salzsäure löst, dass mit Platinchlorwasserstoffsäure, Quecksilberchlorid und Phosphormolybdänsäure Niederschläge auftreten, und dass mit Ammoniak aus der sauren Lösung ein Niederschlag ausfällt, der mit Essigsäure wieder in Lösung geht. Für die nicht kristallisiert erhaltene Base prägte er den Namen *Samandarin*. In den Jahren 1898 bis 1900 nahm dann FAUST<sup>5</sup> die Untersuchung des Alkaloids wieder auf. Er hielt die auch von ihm nur amorph erhaltene

\* Darmstadt (Deutschland).

<sup>1</sup> Nach der am 15. Juni 1960 in der Aula der Universität Zürich gehaltenen zweiten PAUL-KARRER-Vorlesung. Der Vortrag ist zum Teil gekürzt, Ergebnisse der letzten Zeit sind in die vorliegende Fassung eingearbeitet worden.

<sup>2</sup> A. STOLL, Exper. 16, 85 (1960).

<sup>3</sup> Das Verhältnis von gelben zu schwarzen Hautpartien wechselt je nach der Herkunft der Tiere sehr stark. Die gelbe Farbe wird wie TH. KAUFFMANN und K. VOGT gezeigt haben (Chem. Ber. 92, 2855 (1959)), durch in Guanin eingelagertes D-Lactoflavin hervorgerufen, dessen intensiv zitronengelbe Farbe durch die Gegenwart von Spuren von Carotinoiden ein wenig nach orangegelb verschoben ist.

<sup>4</sup> S. ZALESKY, *Medizinisch-chemische Untersuchungen* (herausgegeben von Dr. F. HOPPE-SEYLER, Berlin 1866), 1. Heft, p. 85.

<sup>5</sup> S. FAUST, Arch. exp. Path. Pharmac. 41, 229 (1898); 43, 84 (1900).

Base irrtümlich für ätherunlöslich; ein kristallisiertes Sulfat lieferte keine brauchbaren Analysenwerte. Vier Jahre später untersuchte NETOLITZKY<sup>6</sup> den Giftstoff in den Hautdrüsen des Alpensalamanders, des bereits erwähnten nahen Verwandten des Feuersalamanders. Er stellte fest, dass auch hier ein Alkaloid die Giftigkeit dieses Tieres bewirkt, fand richtig, dass die Base in Äther löslich ist, hielt sie deshalb für verschieden von dem angeblich in Äther unlöslichen Samandarin von FAUST und nannte sie «Samandatrין». Tatsächlich sind die Alkaloide des Feuer- und des Alpensalamanders aber identisch, so dass sich der spätere Name «Samandatrין» erübrigt.

Die Untersuchung der Alkaloide wurde dann erst ein Vierteljahrhundert später von den Pharmakologen GESSNER und CRÄMER<sup>7</sup> wieder aufgenommen. Die Autoren gewannen das «Rohgift» des Feuersalamanders durch Aussaugen der Hautdrüsen mit einem unter Vakuum stehenden Glasröhrchen<sup>8</sup>. Die zunächst rahmartige milchigweisse Masse erstarrt dabei schnell zu zähen gummiartigen Brocken, deren Aufarbeitung einige Schwierigkeiten bereitet.

Um die chemische Erforschung der Salamanderalkaloide voranzutreiben, wandte sich GESSNER, der als Pharmakologe naturgemäss zunächst an der pharmakologischen Wirkung dieser Basen interessiert war, im Jahre 1930 an uns und überliess uns die Rückstände von Extrakten aus dem Rohgift. Es gelang bald, das darin enthaltene *Hauptalkaloid*, für das wir die Bezeichnung *Samandarin* übernahmen, kristallisiert darzustellen und seine Zusammensetzung zu bestimmen. Wir arbeiteten daraufhin eine bequeme Aufarbeitungsmethode für das Rohgift aus, die darin besteht, dass man die durch Aussaugen gewonnenen Rohgiftbrocken in Pepsin-Salzsäure einträgt, das im Laufe mehrerer Tage die Hauptmenge des Eiweisses in Lösung gehen lässt. Dabei scheidet sich ein erheblicher Teil des Samandarins bereits kristallisiert als Hydrochlorid aus der Lösung aus<sup>9a</sup>. Die restliche Base und die Nebenalkaloide lassen sich aus der alkalisch gemachten Lösung mit Äther ausschütteln; ein Nebenalkaloid, das Cycloneosamandion, geht erst aus stark alkalischer Lösung in den Äther.

Das Hauptalkaloid, das Samandarin, lässt sich leicht durch Kristallisation rein erhalten. Die Nebenalkaloide Samandaron, Samandaridin und Cycloneosamandion lassen sich in Form kristallisierter Salze abtrennen. Eine weitere Auftrennung der Nebenalkaloide liess sich schliesslich durch Craig-Verteilung zwischen Chloroform und wässriger Säure erreichen, wobei die einzelnen Fraktionen papierchromatographisch auf die darin enthaltenen Basen geprüft wurden.

Die Tabelle I gibt eine Übersicht über die bisher aus dem Rohgift des Feuersalamanders isolierten Basen, ihre Summenformeln<sup>10</sup> und die durch übliche Reaktionen und durch die IR-Spektren nachgewiesenen Funktionen des Stickstoffatoms und der Sauerstoffatome. In der Tabelle sind die Alkaloide in zwei Gruppen eingeteilt, nämlich in solche, die einen im IR-Spektrum leicht an charakteristischen Banden im Bereich von 11,5–12,5 erkennbaren *Oxazolidinring* enthalten, für den weiter unten der Nachweis erbracht

<sup>6</sup> F. NETOLITZKY, Arch. exp. Path. Pharmac. 51, 118 (1904).

<sup>7</sup> O. GESSNER und K. CRÄMER, Arch. exp. Path. Pharmac. 152, 229 (1930). – O. GESSNER und P. MÖLLENHOFF, Arch. exp. Path. Pharmac. 167, 648 (1932).

<sup>8</sup> Die Tiere werden zunächst mit Kohlendioxid narkotisiert; dann wird das Rohgift ausgesaugt. Sie überstehen das ohne jeden Schaden, wenn man dafür sorgt, dass der beim Absaugen über das Tier verschmierte Anteil des Rohgiftes durch Abduschen so rasch entfernt wird, dass er nicht durch die Haut resorbiert werden und so das Tier vergiften kann. Die Tiere sind nach C. PHISALIX, C. R. Acad. Sci. 109 (II), 405 (1889), und nach unseren eigenen Erfahrungen gegen ihr eigenes Gift nicht immun. Ob und in welcher Zeit das Gift in den Hautdrüsen wieder regeneriert wird, ist noch nicht geprüft.

<sup>9</sup> Veröffentlichungen über Salamanderalkaloide aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt: <sup>a</sup> C. SCHÖPF und W. BRAUN, Liebigs Ann. 514, 69 (1934). – <sup>b</sup> C. SCHÖPF und K. KOCH, Liebigs Ann. 552, 37 (1942). – <sup>c</sup> C. SCHÖPF und K. KOCH (mitbearb. von W. CONTZEN), Liebigs Ann. 552, 62 (1942). – <sup>d</sup> C. SCHÖPF, H.-K. BLÖDORN, D. KLEIN und G. SEITZ, Chem. Ber. 83, 372 (1950). – <sup>e</sup> C. SCHÖPF und D. KLEIN (mitbearb. von E. HOFMANN), Chem. Ber. 87, 1638 (1954). – <sup>f</sup> C. SCHÖPF und O. W. MÜLLER, Liebigs Ann. 633, 127 (1960). – <sup>g</sup> E. WÖLFEL, C. SCHÖPF, GERDA WEITZ und G. HABERMEHL, Chem. Ber. 94, im Druck (1961) (aus dem Institut für Organische Chemie und dem E.-Zintl-Institut – Lehrstuhl für Struktur-forschung – der Technischen Hochschule Darmstadt).

<sup>10</sup> Bei den nur in verschwindender Menge vorliegenden Nebenalkaloiden B und C reichte die bisher erhaltene Menge noch nicht zur Analyse aus.

Tab. I. Übersicht über die Alkaloide des Feuersalamanders (*S. maculosa* Laur.)

Bezeichnung	Summenformel	Schmelzpunkt	Funktion des Stickstoffs und der Sauerstoffatome	Zahl der Kohlenstoffringe
Alkaloide mit Oxazolidin-Ring				
Samandarin	C <sub>19</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub>	188°	>NH –O– >CHOH	3
Samandaron	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>2</sub>	190°	>NH –O– >CO (5,75 μ)	3
Samandaridin	C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>3</sub>	290°	>NH –O– –CO–O–	3
Nebenalkaloid A	C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>2</sub>	191°	>NH –O– >CO (α,β-unges.)	?
Alkaloide ohne Oxazolidin-Ring				
Cycloneosamandion	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>2</sub>	119°	>N—C—OH >CO (5,72 μ) bzw. >NH >C=O (5,85 μ)	3
Nebenalkaloid B	?	282°	— (evtl. Lakton)	?
Nebenalkaloid C	?	197°	— (kein CO)	?

wird, und in solche, die diese Atomgruppierung nicht enthalten.

Das Hauptalkaloid, das etwa zwei Drittel des Basengemisches ausmacht, das *Samandarin*, ist eine gesättigte sekundäre Base, die schön kristallisierte Salze liefert. Es besitzt neben dem bereits erwähnten, den sekundären Stickstoff und ein Sauerstoffatom enthaltenden Oxazolidinring eine sekundäre Hydroxygruppe. Oxydation mit Chromsäure liefert glatt das entsprechende Keton, das *Samandaron*, das das Samandarin als Nebenalkaloid im Rohgift begleitet. Beide Basen machen zusammen etwa drei Viertel der Gesamtalkaloide aus. Im restlichen Alkaloidgemisch sind nur noch *Samandaridin* und *Cycloneosamandion* in etwas grösserer Menge enthalten. Ersteres enthält zwei Kohlenstoffatome mehr als Samandarin und besitzt neben dem im IR-Spektrum leicht erkennbaren Oxazolidinring eine Lactongruppe; letzteres ist ein Isomeres des Samandarons. Beide Nebenalkaloide konnten noch nicht experimentell mit dem Hauptalkaloid verknüpft werden. Beim Cycloneosamandion ist es, wie weiter unten noch ausgeführt wird, überhaupt fraglich, ob es dasselbe Grundgerüst besitzt wie Samandarin. Die übrigen in der Tafel aufgeführten Nebenalkaloide sind noch nicht näher untersucht; die Angaben über die funktionellen Gruppen der Nebenalkaloide A, B und C beruhen bisher ausschliesslich auf deren IR-Spektren.

Allen vier näher untersuchten Alkaloiden ist gemeinsam, dass sie *drei Kohlenstoffringe* enthalten, wie sich leicht ableiten lässt, wenn man die funktionellen Gruppen der mit Ausnahme des Nebenalkaloids A gesättigten Alkaloiden sich durch Wasserstoff ersetzt denkt und die Formeln der so abgeleiteten Grundkohlenwasserstoffe mit den Formeln der entsprechenden Alkane vergleicht.

Die *Alkaloidmengen*, die ein Feuersalamander in seinen über die ganze Oberseite des Tieres verteilten, am Hinterkopf zu dicken Paketen, den sogenannten Parotiden, gehäuften Hautdrüsen als passiv giftiges Tier<sup>11</sup> mit sich umherträgt, sind sehr erheblich. Ein Tier – die Männchen unserer Breiten wiegen durchschnittlich 15 g, die Weibchen 18 g – liefert etwa 32 bis 35 mg, aus Spanien stammende Feuersalamander vom Durchschnittsgewicht 18 g lieferten sogar bis 42 mg Alkaloidgemisch<sup>9a</sup>. Rechnet man die ersten beiden Zahlen auf menschliche Maßstäbe um, dann müsste ein Mensch von 80 kg Gewicht in seiner Haut etwa 150 bis 180 g Gesamtalkaloide und davon bis zu 100 g Samandarin mit sich umhertragen, wobei das Samandarin ein starkes Krampfgift ist, das etwa ein Drittel der Giftigkeit des Strychnins besitzt<sup>12</sup>.

Die ersten Ergebnisse über die *Konstitution des Samandarins* und damit auch des Samandarons wurden durch den Hofmannschen Abbau erzielt. Er lieferte zusammen mit den weiteren Umwandlungen der dabei erhaltenen Abbauprodukte zunächst den Beweis für das Vorliegen der in Figur 1 in der Teilformel (1) unter-

halb der gestrichelten Linie wiedergegebenen Atomgruppierung.

Als sekundäre Base gibt Samandarin beim Schütteln mit überschüssigem Methyljodid und Sodalösung in quantitativer Ausbeute ein N-Methyl-jodmethylat (2)<sup>13</sup>, das sich mit guter Ausbeute in eine einheitliche des-Base (3) überführen lässt. Sie enthält noch alle Kohlenstoffatome des N-Methyl-jodmethylats, was beweist, dass der sekundäre Stickstoff im Samandarin einen Ring schliesst. Die in (3) neu entstandene Doppelbindung lässt sich in üblicher Weise, zum Beispiel durch katalytische Hydrierung zur gesättigten Dihydro-des-base, nachweisen.

Die des-Base zeigt nun die charakteristischen Eigenschaften eines *Enoläthers*. Während sie gegen Alkali beständig ist, wird sie schon durch verdünnte Säuren rasch und quantitativ in eine um 1 H<sub>2</sub>O reichere, gesättigte «Oxydihydro-des-base» (4) übergeführt<sup>9a, 14</sup>. Bei diesem Übergang verschwindet die Doppelbindung und es tritt statt dessen eine Carbonylgruppe und eine

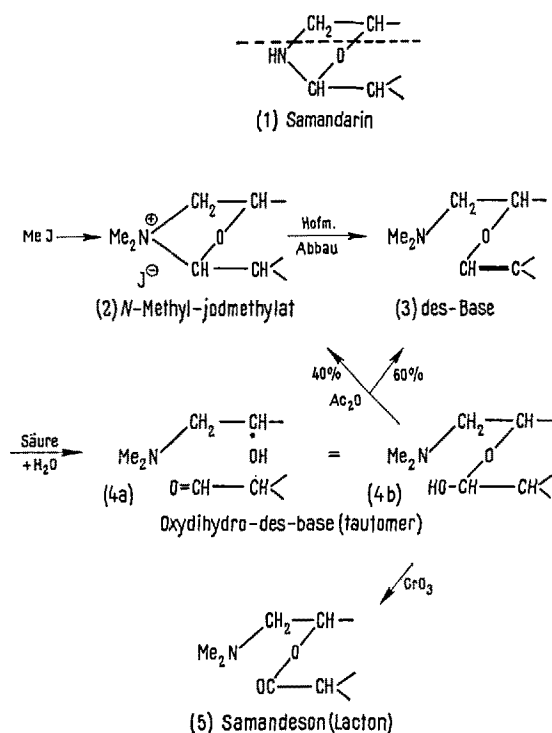


Fig. 1. Nachweis einer Aldehydammoniak-Gruppierung im Samandarin.

<sup>11</sup> Normalerweise macht der Feuersalamander von seinem Gift keinen Gebrauch; nur in der Todesangst, etwa beim Angriff eines jungen, unerfahrenen Hundes, wird aus den Hautdrüsen das Rohgift ausgepresst, das dann das Tier mit einem weisslichen Schleim überzieht.

<sup>12</sup> Von O. GESSNER intravenös an der Maus geprüft.

<sup>13</sup> Alle in dieser Zusammenfassung erwähnten Verbindungen sind, falls nicht das Gegenteil vermerkt ist, kristallisiert erhalten worden.

<sup>14</sup> Die Dihydro-des-base zeigt dagegen als normaler Äther diese Empfindlichkeit gegen verdünnte Säure nicht.

neue Hydroxygruppe auf<sup>9c, 15</sup>; (4) kann auch tautomer als inneres Halbacetal (4b) reagieren und liefert zum Beispiel mit methanolischer Salzsäure wie ein Zucker einen Methyläther (4b; MeO- statt HO-). Auch bei der Oxydation mit Chromsäure reagiert die Oxydihydrodes-base tautomer als inneres Halbacetal; sie geht dabei in ein Lacton, das Samandeson (5)<sup>9a, c</sup> über<sup>16</sup>. Die bei der Einwirkung von Säure auf die Enoläthergruppierung der des-Base (3) neu entstandene Carbonylgruppe muss dementsprechend eine Aldehydgruppe sein.

Die Doppelbindung der des-Base kommt beim Hofmannschen Abbau durch Austritt des Stickstoffs mit einem  $\beta$ -ständigen Wasserstoffatom zustande, was auf zweierlei Weise möglich ist. Entweder steht im Samandarin der Stickstoff entsprechend der Teilformel (1) an dem Kohlenstoffatom, das auch den Äthersauerstoff trägt, oder er greift am benachbarten Kohlenstoffatom an; in beiden Fällen kann beim Hofmannschen Abbau eine des-Base mit den Eigenschaften eines Enoläthers resultieren.

Die Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten wurde durch die Beobachtung erbracht, dass die Oxydihydrodes-base (4) mit der sicher nachgewiesenen Atomgruppierung (4b') beim Erwärmen mit Essigsäureanhydrid nicht nur unter Rückbildung der Enoläthergruppierung Wasser zur des-Base (3) abspaltet, sondern daneben auch zu 40% die quartäre Ausgangsverbindung (2), zunächst natürlich in Form des Acetats, zurückliefert<sup>9c</sup>. Das ist nur in der Weise möglich, dass ein primär entstehendes Acetat mit der Atomgruppierung (4c') den tertiären Stickstoff der des-Base analog alkylert wie Essigsäuremethylester und andere Methyl-ester Trimethylamin zu Tetramethyl-ammoniumsalzen alkylert<sup>17</sup>. Aus dieser Rückbildung des quartären Salzes folgt mit Sicherheit, dass im Samandarin das Äthersauerstoffatom und der sekundäre Stickstoff im Sinne der Formel (1) an demselben Kohlenstoffatom angreifen, mit anderen Worten, dass das Samandarin ein innerer Aldehydammoniak ist.

Die geschilderten, in der Figur 1 wiedergegebenen Umsetzungen enthalten nur den Beweis für die in (1) unterhalb der gestrichelten Linie wiedergegebene Atomgruppierung. Dass diese zu dem in (1) formulierten Oxazolidinring zu ergänzen ist, geht aus weiteren in Figur 2 wiedergegebenen Umsetzungen hervor.

Obwohl Samandarin keine Carbonylgruppe besitzt, reagiert es doch in einer, wie wir heute wissen, für Oxazolidine charakteristischen Reaktionsweise glatt mit Methyl- und Phenyl-magnesium-halogeniden zu Methyl- bzw. Phenyl-samandiol<sup>9a</sup>, Verbindungen, in denen der Äthersauerstoff des Samandarins unter Anlagerung eines Methyl- bzw. Phenylrestes in eine neue Hydroxygruppe übergegangen ist. Analog den Grignard-Verbindungen reagiert Lithiumalanat, das das Äthersauerstoffatom unter Anlagerung von zwei Wasserstoffatomen zu Samandiol (6) aufspaltet<sup>9c</sup>. Da dieses zu einem Diketon, dem Samandion (7), oxydier-

bar ist, muss der Äthersauerstoff in eine sekundäre Hydroxygruppe übergegangen sein; Samandiol (6) enthält beide Sauerstoffatome als sekundäre Hydroxygruppen.

Im Gegensatz zu Samandarin, das gegen Blei(IV)-acetat beständig ist, verbraucht nun das nur um 2 Wasserstoffatome reichere Samandiol<sup>18</sup> davon glatt 1 Mol unter Abspaltung von 1 Mol Formaldehyd<sup>9c</sup>. Die bei der Reduktion des Samandarins mit Lithiumalanat neu entstandene Hydroxygruppe muss danach einer durch Blei(IV)-acetat angreifbaren Atomgruppierung angehören. Man könnte an die Gruppen  $\text{HO}-\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$  oder  $-\text{NH}-\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$  denken, die beide 1 Mol Formaldehyd liefern müssten. Sie sind aber ausgeschlossen weil Samandiol keine primäre Hydroxygruppe enthält. So bleibt nur die Annahme, dass der Formaldehyd einer Atomgruppierung  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$  entstammt, neben der das Kohlenstoffatom stehen muss, das die im

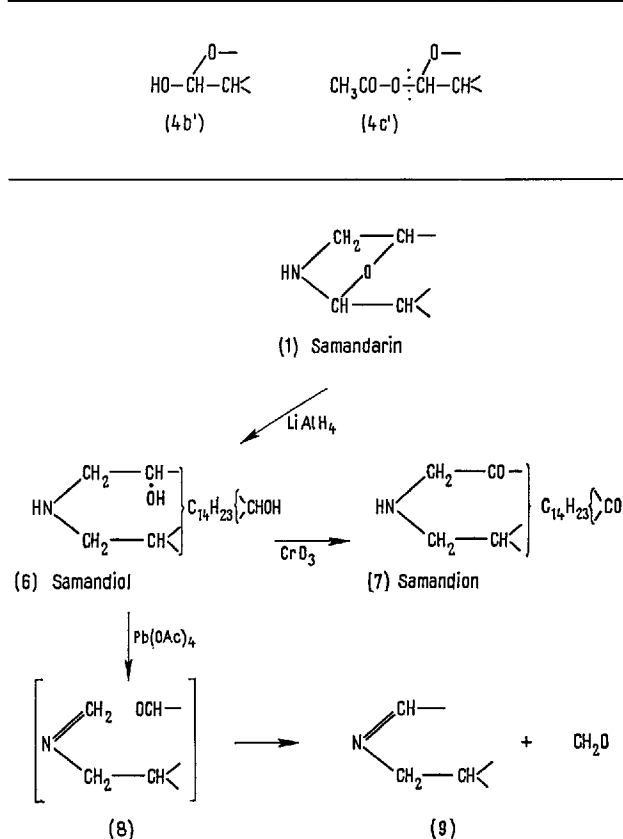


Fig. 2. Nachweis des Oxazolidinringes im Samandarin.

<sup>15</sup> Die ursprüngliche Hydroxygruppe des Samandarins ist an diesen Umsetzungen nicht beteiligt; mit Samandaron<sup>9a</sup> und mit dem beim Ersatz der ursprünglichen Hydroxygruppe des Samandarins durch Wasserstoff entstehenden Desoxysamandarin<sup>9c</sup> lassen sich dementsprechend die gleichen Umsetzungen durchführen.

<sup>16</sup> Bei der Oxydation wird natürlich gleichzeitig auch die ursprüngliche Hydroxygruppe des Samandarins zur Ketogruppe oxydiert.

<sup>17</sup> R. WILLSTÄTTER und W. KAHN, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 2757 (1902).

<sup>18</sup> Methyl- und Phenylsamandiol verhalten sich analog<sup>9d</sup>.

Samandiol neu gebildete und dessen Empfindlichkeit gegen Blei(IV)-acetat bedingende sekundäre Hydroxygruppe trägt. Samandiol enthält demnach die Atomgruppierung  $\text{-NH-CH}_2\text{-CHOH-}$ ; der Abbau führt zunächst zu (8), einer Schiffschen Base des Formaldehyds, in der die neu entstandene Aldehydgruppe diesen unter Bildung des Spaltstücks (9) verdrängt. In ihm lässt sich die  $\text{C=N}$ -Doppelbindung durch katalytische Hydrierung und durch die Bildung eines gelben Dihydrochinazoliniumsalzes bei der Einwirkung von *o*-Aminobenzaldehyd<sup>19</sup> nachweisen<sup>9d</sup>.

Die Kombination der durch die geschilderten Umsetzungen nachgewiesenen Atomgruppierungen führt zur Teilformel (1) für das Samandarin. Es enthält demnach einen Oxazolidinring, der sich auch im IR-Spektrum durch charakteristische Banden verrät<sup>20</sup>. Weiter führen die geschilderten Abbauwege nicht; sie sagen insbesondere nichts aus über die im Samandarin vorliegenden 3 Kohlenstoffringe und die 2 C-Methylgruppen, auf deren Gegenwart die Ergebnisse von C-Methylbestimmungen hinwiesen.

Auskunft über die Art und Verknüpfung der drei Kohlenstoffringe des Samandarins gab die *Dehydrierung* des Samandiols mit Selen bei 320–340°<sup>9e</sup>. Sie lieferte ein öliges Gemisch von Kohlenwasserstoffen, aus dem mit Trinitrobenzol oder 2,4,7-Trinitrofluorenon jeweils 35% einer schön kristallisierten, bei 133° bzw. 146° scharf und konstant schmelzenden Molekülverbindung erhalten wurden<sup>21</sup>. Ihre Zerlegung ergab in beiden Fällen jedoch keinen einheitlichen Kohlenwasserstoff, sondern wiederum ein Gemisch von mindestens zwei Kohlenwasserstoffen, aus dem einer beim Stehen auskristallisierte und aus Methanol in einheitlichen Kristallen gewonnen werden konnte<sup>22</sup>. Die Analyse ergab die Summenformel  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}$ <sup>23</sup>, die einem Naphthalin mit angegliedertem, nicht dehydrierbarem 5- oder 7-Ring entspricht. Sein in Figur 3 wieder gegebenes UV-Spektrum ist das charakteristische durch drei Bandengruppen ausgezeichnete Absorptionsspektrum eines *Naphthalinkohlenwasserstoffes*, das allerdings gegenüber dem in Figur 3 gleichfalls wieder gegebenen Spektrum des unsubstituierten Naphthalins als Ganzes nach längeren Wellen verschoben ist.

Alle Versuche, den kristallisierten Kohlenwasserstoff auf chemischem Wege weiter abzubauen, scheiterten an den zu geringen zur Verfügung stehenden Mengen. Trotzdem gelang die Konstitutionsaufklärung durch Vergleich seines UV-Absorptionsspektrums mit dem anderer alkylsubstituierter Naphthalinkohlenwasserstoffe.

In der Literatur sind die UV-Spektren zahlreicher Mono-, Di-, Tri-, Tetra- und Penta-alkyl-naphthaline beschrieben, und man kann aus dem grossen Material folgende Gesetzmässigkeiten ableiten: Alkylreste verschieben das Spektrum des unsubstituierten Naphthalins als Ganzes nach längeren Wellen. Je mehr Alkylreste am Naphthalinring stehen, um so grösser ist der

Betrag dieser Verschiebung. Er hängt dabei praktisch nicht von der Grösse des Alkylrestes ab – das Spektrum «merkt» nicht, ob nach der Methylengruppe Wasserstoff oder ein weiterer Alkylrest kommt –, wohl aber sehr stark von der Stellung des Alkylsubstituenten und

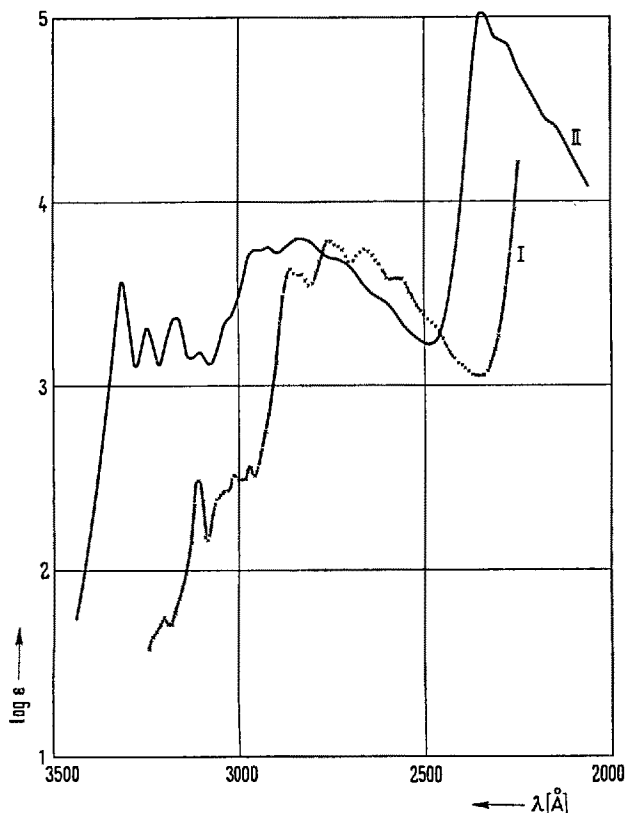


Fig. 3. UV-Absorptionsspektren des Naphthalins (I) und des kristallisierten Dehydrierungskohlenwasserstoffs (II) aus Samandiol.

<sup>19</sup> C. SCHÖPF und FR. OECHLER, *Liebigs Ann.* 523, 1 (1936). Eine analoge Abspaltung von Formaldehyd wird bei der Perjodat-spaltung des Hydroxyprolins (H. E. CARTER und H. E. NEVILLE, *J. biol. Chem.* 170, 301 (1947), und H. E. CARTER und Y. H. LOO, *J. biol. Chem.* 174, 723 (1948)) sowie bei der Perjodat-Spaltung von 3-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin beobachtet (F. C. PENNINGTON, M. JELLINEK und R. D. THURN, *J. org. Chem.* 24, 565 (1959), und F. C. PENNINGTON, L. J. MARTIN, R. E. REID und T. W. LAPP, *J. org. Chem.* 24, 2030 (1959)), die zu Indolen führt.

<sup>20</sup> Sie werden in analoger Weise von anderen, später aufgefundenen Oxazolidin-Alkaloiden gezeigt.

<sup>21</sup> Das Verhältnis Trinitroverbindung/Kohlenwasserstoff ist in der ersten Molekülverbindung 1:1, in der zweiten, tief blutrot gefärbten, aber 2:1.

<sup>22</sup> Für den Kohlenwasserstoff hatten wir\* als Schmelzpunkt 123° angegeben, das heisst die Temperatur, bei der die letzte Spur fester Substanz sich auflöste. Tatsächlich liegt, wie aus der Synthese des Kohlenwasserstoffs hervorgeht, sein Schmelzpunkt aber bereits bei 118–120° nach einem charakteristischen, unter dem Schmelzpunktmikroskop gut beobachtbaren Umwandlungspunkt bei 92°. Die zu hohe Schmelzpunktangabe für den Dehydrierungskohlenwasserstoff muss darauf beruhen, dass er noch eine geringe Menge einer hochschmelzenden Verunreinigung enthält, deren Gegenwart sich aber weder in der Analyse noch im Absorptionsspektrum verriet.

<sup>23</sup> Die mit der üblichen Genauigkeit durchgeführten CH-Bestimmungen schlossen allerdings die homologe Formel  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}$  nicht völlig aus.

bei mehreren Alkylsubstituenten von ihrer gegenseitigen Stellung am Naphthalinring. Ein eingehender Vergleich des UV-Spektrums des kristallisierten Dehydrierungskohlenwasserstoffs mit den Spektren substituierter Naphthaline ergab nun, dass in ihm ein in den Stellungen 1,2,5,6-tetra-alkylsubstituiertes Naphthalin vorliegen muss<sup>9c</sup>. Auch die Reihenfolge der Intensitäten der vier Absorptionsbanden der langwelligen Bandengruppe wies auf das Vorliegen eines derartig substituierten Naphthalins hin. Nimmt man nun am Naphthalinring in 1,2-Stellung eine Substitution durch je eine Methylgruppe an, dann bleiben bei Annahme der Summenformel  $C_{16}H_{16}$  gerade noch 3 Kohlenstoff- und 6 Wasserstoffatome für einen angegliederten 5-Ring, der die der 1,2-Stellung gleichwertige 5,6-Stellung einnehmen muss. Es konnte so ausschliesslich aus der Analyse und dem UV-Spektrum für den kristallisierten Dehydrierungskohlenwasserstoff die Konstitution (10) des *1,2-Dimethyl-5,6-cyclopenteno-naphthalins* abgeleitet werden<sup>24</sup>. Sie ist inzwischen durch die in Figur 4 kurz wiedergegebene Synthese<sup>25</sup> und den Vergleich der beiden Kohlenwasserstoffe, deren UV- und IR-Spektren übereinstimmen, bewiesen worden.

Wie bereits erwähnt, ist der kristallisierte Dehydrierungskohlenwasserstoff begleitet von öligen Kohlenwasserstoffen, deren chromatographische Trennung nicht gelang, die sich aber zum Beispiel durch fraktionierte Destillation mit Wasserdampf teilweise trennen liessen. Alle so gewonnenen Fraktionen stimmen aber in ihren Absorptionsspektren, insbesondere in der Lage und Höhe der Maxima so nahe überein, dass auch in diesen öligen Anteilen 1,2,5,6-tetra-alkylsubstituierte Naphthalinkohlenwasserstoffe vorliegen müssen.

Aus der Konstitution des kristallisierten Dehydrierungskohlenwasserstoffs folgt, dass im Samandarin zwei carbocyclische 6-Ringe und ein 5-Ring enthalten sein müssen. Der letztere verrät sich auch im IR-Spektrum des Samandarons, dessen bei  $5,75\ \mu$ , also relativ kurzwellig liegende Carbonylbande auf die Stellung der Ketogruppe in einem Cyclopentanring hinweist.

Nachdem nunmehr einerseits die Atomgruppierung (1), andererseits die Atomgruppierung (11) nachgewiesen war, lag die Arbeitshypothese nahe, dass das Samandarin ein mit den Steroiden verwandtes Alkaloid ist, in dem das Kohlenstoffgerüst den Ringen B, C und D der Steroide entspricht, während die Atomgruppierung (1) einen modifizierten Ring A darstellt. Macht man diese Annahme, die noch besonders dadurch nahegelegt wird, dass in den Hautdrüsen der Kröten, die denen des Feuersalamanders entsprechen, das heisst, mit ihnen im biologischen Sinne homolog sind, ja bekanntlich Verbindungen mit dem Steroidgerüst gebildet werden, so ergeben sich für das Samandarin noch drei durch die Formeln (12) bis (14) wiedergegebene Konstitutionsmöglichkeiten, die alle den bisher mitgeteilten Ergebnissen Rechnung tragen. Sie

lassen insbesondere auch verstehen, warum bei der Dehydrierung ein Gemisch von zwar immer in 1,2,5,6-Stellung, aber durch Substituenten verschiedener Grösse substituierten Naphthalinkohlenwasserstoffen entsteht. Zwischen diesen drei Möglichkeiten auf chemischem Wege zu entscheiden, gelang nicht. Zahlreiche Oxydationsversuche am Samandarin und seinen Umwandlungsprodukten, insbesondere auch solchen des bereits erwähnten Desoxysamandarins<sup>15</sup>, in dem die Hydroxygruppe im 5-Ring durch Wasserstoff ersetzt ist, führten nicht zum Ziel.

So blieb als letzte Möglichkeit die *röntgenographische Strukturanalyse*, die von Herrn Prof. E. WÖLFEL durchgeführt wurde<sup>9g</sup>. Sie gelang mit den aus Methanol in Einkristallen gezüchteten monoklinen, isotypen Modifikationen des Samandarinhydrochlorids, -hydrobromids und -hydrojodids, die jeweils 2 Moleküle des

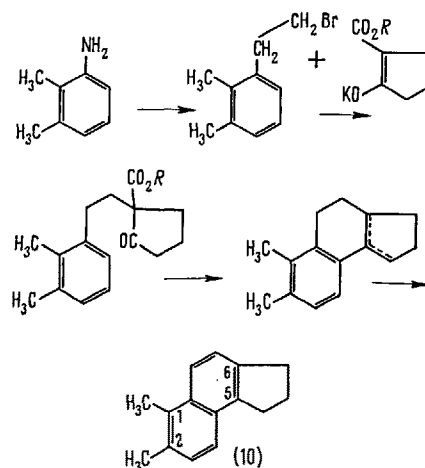
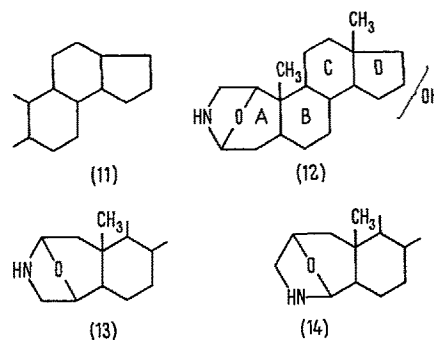


Fig. 4. Synthese des kristallisierten Dehydrierungskohlenwasserstoffs.



<sup>24</sup> Mit der einzigen, durch das UV-Spektrum und die Analyse nicht eindeutig auszuschliessenden Unsicherheit, dass vielleicht ein Wasserstoffatom eines der beiden Methylreste oder der Methylen- gruppen durch Methyl substituiert sein könnte.

<sup>25</sup> K. W. SCHRANZ, Dissertation, Darmstadt, im Druck (1961).

Salzes und 2 Moleküle Kristallmethanol in der Elementarzelle enthalten.

Die aus Weissenberg- und Drehkristallaufnahmen erhaltenen Gitterkonstanten und die Dichten der drei Salze sind in Tabelle II zusammengestellt. Aus Lauesymmetrie und Intensitätsstatistik ergibt sich die Raumgruppe  $P2_1$ .

Unter Benutzung gefilterter (Ni-Filter)  $\text{Cu K}\alpha$ -Strahlung wurden von allen drei Salzen Weissenberg-Aufnahmen um die  $b$ -Achse ( $2_1$ -Achse) hergestellt und die Intensitäten mit Hilfe von Intensitäts-Schwärzungsskalen visuell geschätzt.

Die Lage der Halogenionen wurde aus Patterson-Projektionen längs der  $2_1$ -Achse ermittelt. Mit Hilfe der so erhaltenen  $x$ - und  $z$ -Parameter ( $x = 0,020$ ;  $z = 0,120$ ) wurden nun für das Hydrobromid und das Hydrojodid je zwei Fourierprojektionen längs der  $2_1$ -Achse gerechnet. Die Vorzeichen der Strukturamplituden wurden nach zwei Verfahren bestimmt, und zwar (1) mit Hilfe der Punktlage des Schweren Atoms und (2) nach der Methode des isotypen Ersatzes, wobei die erste Methode die besseren Ergebnisse lieferte. Es wurden 19 Maxima gefunden, durch die die beiden Sechsringe, der Fünfring sowie der Siebenring mit der Sauerstoffbrücke festgelegt werden konnten.

Die weiteren Untersuchungen wurden am Hydrobromid durchgeführt. Durch eine Reihe von Fourier-synthesen, bei denen nunmehr die Vorzeichen der Strukturamplituden der ( $h0l$ )-Reflexe unter Berücksichtigung der  $\text{Br}^-$ -Punktlage und der Punktlagen der neu hinzugekommenen Atome berechnet worden waren, wurden die Punktlagen der einzelnen Atome vervollständigt und verbessert, bis eine gute Übereinstimmung zwischen den beobachteten und berechneten ( $h0l$ )-Reflexen erreicht war. Die 8. und letzte Fourier-synthese ist in Figur 5 dargestellt. In ihr sind alle Atome gut aufgelöst; Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Brom lassen sich durch die verschiedenen Elektronendichte deutlich unterscheiden. Das Maximum bei  $c/2$  ist dem Kristallmethanol zuzuordnen.

Mit dieser zweidimensionalen Projektion sind die letzten Einzelheiten der *Konstitution* des Samandarins geklärt. Die in Figur 5 eingezeichneten Verbindungslinien zwischen den Atomschwerpunkten lassen erkennen, dass das durch Dehydrierung nachgewiesene und jetzt durch die röntgenographische Strukturanalyse bestätigte Cyclopentano-dekalin-System (11) tatsächlich den Ringen B, C und D der Steroide entspricht und dass an ihm an den für Steroide charakteristischen Stellen zwei Methylgruppen stehen. Sie lassen weiter erkennen, dass das durch die Umsetzungen der Figuren 1 und 2 nachgewiesene Oxazolidinsystem einem durch Einschiebung einer  $\text{NH}$ -Gruppe zum Siebenring erweiterten Ring A der Steroide entspricht. Die Verknüpfung des Oxazolidinrings mit dem Rest des Moleküls entspricht dabei der Formel (12). Die sekundäre Hydroxygruppe des Samandarins, die nach dem IR-

Spektrum des entsprechenden Ketons, des Samandarons, im Ring D stehen muss, findet sich überraschenderweise nicht an C-17, sondern an C-16, also an einer Stelle, an der bisher wenigstens bei Steroiden Sauerstoff nur dann gefunden wurde, wenn gleichzeitig noch eine Seitenkette an C-17 vorhanden ist. Die Formel (12a) gibt die ermittelte Konstitution in der üblichen Schreibweise wieder. In der Figur 5 ist das Molekül (12a) von unten gesehen und erscheint so als Spiegelbild von (12a).

Um schliesslich auch die *Konfiguration* des Samandarins aufzuklären, wurden für dreidimensionale Fourier-synthesen Weissenberg-Aufnahmen von vier Schichtlinien gemacht und die Intensitäten photometrisch bestimmt. Die Übereinstimmung zwischen den beobachteten und berechneten 1424 Strukturamplituden war mit einem  $R_1$ -Faktor von 0,25 nach der zweiten dreidimensionalen Fourier-synthese befriedigend. Die Ergebnisse dieser Rechnungen<sup>26</sup> sind in Figur 6 in einer schnittweisen Projektion der dreidimensionalen Elektronendichte längs der  $b$ -Achse dargestellt, wobei Atome mit den grössten  $y$ -Parametern gegenüber ihren Nachbaratomen voll gezeichnet sind; darunterliegende Atome erscheinen verdeckt. Die Bindungslänge in Å sowie die Winkel zwischen den benach-

Tab. II. Gitterkonstanten und Dichten der Samandarinhydrohalogenide

	a	b	c	$\beta$	$\gamma$
Samandarinhydrochlorid	12,83 Å	6,15 Å	12,47 Å	93°	1,25 g/cm <sup>3</sup>
Samandarinhydrobromid	12,98 Å	6,28 Å	12,43 Å	95°	1,36 g/cm <sup>3</sup>
Samandarinhydrojodid	13,10 Å	6,50 Å	12,53 Å	97°	1,48 g/cm <sup>3</sup>

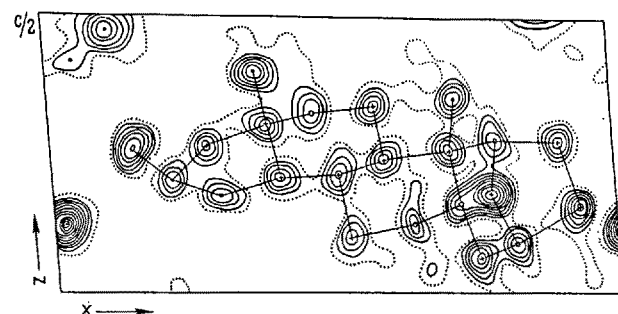


Fig. 5. Zweidimensionale Fourierprojektion  $\rho(xz)$  von Samandarinhydrobromid. Die punktierten Linien entsprechen der Elektronendichte 0, die ausgezogenen Linien geben die Elektronendichte in einem relativen Maßstab an.

<sup>26</sup> Die Rechnungen wurden im Institut für praktische Mathematik der Technischen Hochschule Darmstadt durchgeführt, deren Leiter, Herrn Prof. Dr. A. WALTHER, auch an dieser Stelle bestens gedankt sei. Eine einzige dreidimensionale Fourier-synthese erforderte einen Aufwand von rund 36 000 Lochkarten und 300 000 Rechenoperationen bei 43stündiger Rechenzeit an der IBM 650.

barten Atomen sind schliesslich in Figur 7 angegeben, die auch erkennen lässt, wie im Kristall das Bromion und das Kristallmethanol durch Wasserstoffbrücken mit dem Stickstoffatom und der Hydroxygruppe des Samandarins in Beziehung stehen.

Aus der Figur 6 ist nun die *Konfiguration* des Samandarins abzulesen. Der das Oxazolidinsystem enthaltende Ring A im Samandarin ist mit dem Ring B in *cis*-, dieser mit Ring C in *trans*-, und letzterer mit Ring D gleichfalls in *trans*-Stellung verknüpft. Das Grundgerüst des Samandarins entspricht demnach in seiner räumlichen Anordnung dem der Gallensäuren, das heisst des Koprostans bzw. des  $5\beta$ -Androstans. Die Hydroxygruppe an C-16 steht auf derselben Seite der Molekülebene wie die angulären Methylgruppen, ist also  $\beta$ -ständig. Die Konfiguration des Samandarins wird danach durch die räumliche Formel (12b) wiedergegeben, die der ebenen Schreibweise (12c) entspricht. Die zugrunde liegende sauerstofffreie Verbindung, das Saman  $C_{16}H_{33}N$ , das bisher aus Samandarin noch nicht präparativ erhalten werden konnte, ist als 3-Aza-A-homo- $5\beta$ -androstan zu bezeichnen.

Schliesslich hat sich auch die *absolute Konfiguration* des Samandarins auf Grund der Rotationsdispersionskurve des entsprechenden Ketons, des Samandarons, festlegen lassen<sup>26</sup>. Ketone der Steroidreihe, die die Ringe C und D in der normalen *trans*-Verknüpfung tragen und deren Carbonylgruppe im Ring D an C-15, C-16 oder C-17 steht, unterscheiden sich in charakteristischer Weise zunächst dadurch, dass der Cotton-effekt beim C-16-Keton wesentlich grösser ist als bei den isomeren C-15- und C-17-Ketonen<sup>27</sup>. Der Cotton-effekt der Rotationsdispersionskurve des Samandarons entspricht nun wie zu erwarten in seiner Grösse dem eines C-16-Ketons der Steroidreihe. Die absolute Konfiguration der Umgebung der Ketogruppe drückt sich weiter in dem Vorzeichen des Cotton-effekts aus; entgegengesetzt konfigurierte Atomgruppierungen zeigen entgegengesetztes Vorzeichen<sup>28</sup>. Nun ist der Cotton-effekt des Samandarons ebenso negativ wie der eines C-16-Ketons der Steroidreihe mit der «normalen», das heisst allen natürlichen Steroiden gemeinsamen absoluten Konfiguration an C-13. Damit ist, da die absolute Konfiguration der Steroide bekannt ist<sup>29</sup>, auch die absolute Konfiguration der Asymmetriezentren des Samandarons und Samandarins festgelegt. Sie entspricht der räumlichen Formel (12b). Da sie mit der der Steroide übereinstimmt, wäre es denkbar, dass Samandarin und Samandaron in den Hautdrüsen des Feuer- und des Alpensalamanders durch Ab- bzw. Umbau einer Steroidvorstufe entstehen.

Die Konstitution des *Samandaridins* ist noch nicht geklärt. Nach den bisher beobachteten Umsetzungen und nach dem IR-Spektrum gehören der sekundäre Stickstoff und ein nicht unmittelbar nachweisbares Sauerstoffatom einem Oxazolidinring an. Die beiden restlichen Sauerstoffatome bilden einen  $\gamma$ -Lactonring.

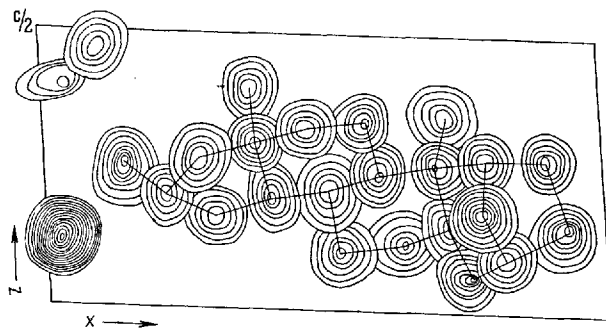
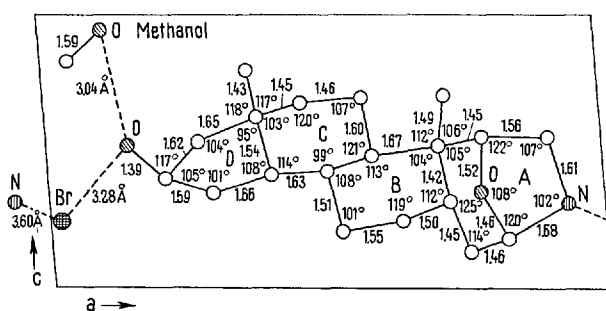


Fig. 6. Schrittweise Projektion des Samandarinmoleküls längs der b-Achse.





Ausserdem enthält Samandaridin 3 Kohlenstoffringe. Es liegt nahe, als Arbeitshypothese anzunehmen, dass Samandaridin das Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst des Samandarins enthält, an dem zwei weitere Kohlenstoffatome als Rest einer Steroidseitenkette an C-17 mit der sekundären Hydroxygruppe des Samandarins den  $\gamma$ -Lactonring bilden. Bewiesen ist dieser Zusammenhang aber noch nicht.

Im Gegensatz zu Samandin, Samandaron, Samandaridin und dem Nebenalkaloid A (Tabelle I), die alle den Oxazolidinring enthalten, besitzt das extrem basische *Cycloneosamandion*, ein Isomeres des Samandarons, ebenso wie zwei weitere, bisher nur in minimaler, zur Analyse nicht ausreichender Menge gewonnene Nebenalkaloide (B und C der Tabelle I) keinen Oxazolidinring. Von den beiden Sauerstoffatomen des *Cycloneosamandions* liegt eines in Form einer Ketogruppe in einem Fünfring vor; das zweite liegt ebenfalls als Carbonylgruppe vor, die aber mit einer sekundären NH-Gruppe einen sehr beständigen, offenbar sterisch besonders begünstigten inneren Ketonammoniak bildet. Dieser Ketonammoniakgruppierung entsprechend kann *Cycloneosamandion* tautomer sowohl als tertiäres als auch als sekundäres Amin reagieren. Immer dann, wenn es, wie beim Übergang in ein N-Methyljodmethyolat oder bei der Acetylierung zu einer nicht basischen N-Acetylverbindung als sekundäres Amin reagiert, tritt im IR-Spektrum die längerwellige Absorptionsbande der latenten Ketogruppe auf, die sich in diesen Derivaten dann auch chemisch nachweisen lässt.

Das Grundgerüst des *Cycloneosamandions*<sup>30</sup> enthält drei Kohlenstoffringe, darunter einen Fünfring, der die eine Carbonylgruppe trägt, und dieselbe Anzahl von C-Methylgruppen wie das isomere Samandaron. Man sollte danach eine nahe Verwandtschaft vermuten, und man ist versucht, auch für das *Cycloneosamandion* das Grundgerüst eines 3-Aza-A-homo-androstans anzunehmen. Überraschenderweise ist das aber nicht der Fall. Es gelingt leicht, den Sauerstoff der beiden sterisch offenbar nicht gehinderten Ketogruppen des *Cycloneosamandions* nach Wolff-Kishner durch Wasserstoff zu ersetzen und so die sauerstofffreie Grundsubstanz, das *Neosaman* C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>N, darzustellen<sup>9f</sup>. Dieses *Neosaman* ist aber nicht identisch mit 3-Aza-A-homo-5 $\alpha$ - oder - $\beta$ -androstane und gleichfalls nicht mit dem isomeren 4-Aza-A-homo-5 $\alpha$ - oder - $\beta$ -androstane, Verbindungen, die SHOPPEE<sup>31</sup> inzwischen im Rahmen seiner Arbeiten über Aza-A-homo-steroid<sup>32</sup> hergestellt hat. Die bisher als Arbeitshypothese in Betracht gezogene Konstitution<sup>9f</sup> kann demnach nicht richtig sein. Da auch die röntgenographische Strukturanalyse bisher noch nicht zu Ende geführt ist, bleibt die Frage nach der Konstitution dieses Nebenalkaloids noch offen. Ihre Beantwortung dürfte gerade wegen der offensichtlichen Abweichung von der Grundstruktur des Samandarins für die Frage der Biogenese der Samanderalkaloide von besonderem Interesse sein.

Völlig aufgeklärt ist demnach bisher nur die Konstitution, Konfiguration und absolute Konfiguration des *Samandarins* und *Samandarons*. Ihre Konstitution und Konfiguration lassen ihr und ihrer Umwandlungsprodukte chemisches Verhalten gut verstehen. Im Samandion (7) zum Beispiel sind die beiden Carbonylgruppen in ihrer Reaktionsfähigkeit so verschieden, dass es mit Semicarbazid nur ein Monosemicarbazon (an C-16) bildet. Die zweite Carbonylgruppe des Samandions an C-1 ist durch das benachbarte quartäre Kohlenstoffatom offenbar sehr stark gehindert. So gelang es bisher auch noch nicht, Samandion (7) nach Wolff-Kishner zum 3-Aza-A-homo-5 $\beta$ -androstane, dem «Saman» zu reduzieren. Die durch (12b) wiedergegebene Konfiguration des Samandarins lässt andererseits verstehen, dass der Hofmannsche Abbau nur in einer Richtung zur des-Base (3) erfolgt. In (12b) ist nämlich nur ein Wasserstoffatom – an C-4a – räumlich so angeordnet, dass es mit dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen 4 und 4a in einer Ebene und dabei in *trans*-Stellung zum Stickstoff steht. Nur dieses bietet also die für den glatten Verlauf des Hofmannschen Abbaus nötige sterische Voraussetzung<sup>33</sup>.

Die Konstitution der tierischen Alkaloide Samandin und Samandaron, die von den basischen Stoffwechselprodukten des Tierreichs allein die Bezeichnung «Alkaloid» verdienen<sup>34</sup>, ist bisher ohne Analogie bei den Pflanzenalkaloiden; der Besonderheit des Vorkommens entspricht die Einmaligkeit der Konstitution. Was bisher nämlich an pflanzlichen Steroidalkaloiden bekannt wurde, enthält, wie die Solanum- oder Holarrhena-Alkaloide immer das intakte Kohlenstoffgerüst der Steroide, an das im Ring A oder in der Seitenkette Stickstoff – vermutlich durch Umsetzung von Carbonylgruppen mit Ammoniak mit nachfolgender Reduktion – eingefügt ist. Im Samandin ist dagegen das Grundgerüst der Steroide durch Einschieben eines Stickstoffatoms zwischen den Kohlenstoffatomen 2 und 3 des Steroidgerüsts geändert.

Nimmt man an, dass Samandin und Samandaron in den Hautdrüsen nicht von Grund auf synthetisiert werden, sondern aus einer «angelieferten» Steroidvorstufe entstehen, dann ergibt sich die Frage, wie die Besonderheiten des Samandinmoleküls zustande

<sup>30</sup> Die Vorsilbe «Cyclo-» bezieht sich auf das Vorliegen der inneren Ketonammoniakgruppierung; die tautomere, «offene» Form des *Cycloneosamandions*, die nur in Derivaten beständig ist, wird von uns als «Neosamandion» bezeichnet<sup>9f</sup>.

<sup>31</sup> Privatmitteilung von C. W. SHOPPEE; die Veröffentlichung darüber erscheint demnächst im J. chem. Soc. London.

<sup>32</sup> C. W. SHOPPEE und J. C. P. SLY, J. chem. Soc. London 1958, 3458.

<sup>33</sup> Vgl. A. C. COPE, *Organic Reactions* (J. Wiley & Sons Inc., New York London 1960), vol. 11, p. 317.

<sup>34</sup> Was sonst an «tierischen Alkaloiden» in der Literatur beschrieben ist, steht immer einer Aminosäure ausserordentlich nahe, so dass das Kriterium einer gewissen Kompliziertheit der Konstitution fehlt; vgl. die Zusammenfassungen über tierische Alkaloide von D. ACKERMANN, Verh. physik.-med. Ges. Würzburg 50, 230 (1952), und von M. SCHENK, Z. angew. Chem. 40, 1081 (1927).

kommen können. Die eine, das Vorliegen eines Sauerstoffatoms an C-16 bei gleichzeitigem Fehlen der Steroidseitenkette an C-17, wäre verständlich, wenn die hypothetische Steroidvorstufe von vornherein Sauerstoff an C-16 tragen würde, wie das zum Beispiel beim Bufotalin aus den Hautdrüsen der Erdkröte der Fall ist, und wenn dann eine Seitenkette an C-17 bis zu einer Carboxylgruppe abgebaut würde. Die unmittelbare Vorstufe für den Ring D des Samandarons wäre dann eine  $\beta$ -Ketosäure (15), die ja leicht dekarboxyliert wird.

Die zweite Besonderheit, die Erweiterung des Ringes A zu einem 3-Aza-homo-Ringsystem, könnte als Fall einer «WOODWARD-Spaltung»<sup>35</sup> angesehen werden. WOODWARD hat erkannt, dass die Konstitutionen mancher Alkaloide in der Weise zusammenhängen, dass da, wo in dem einen Alkaloid ein an ein grösseres Ringsystem angegliederter Sechsring steht, in einem anderen statt dessen zwei Ketten aus je zwei Kohlenstoffatomen stehen, die durch Aufspaltung eines primär gebildeten Sechsrings entstanden sein könnten. Als Beispiel ist in Formel (16) der Ring E des Yohimbins wiedergegeben, der in dem im übrigen Teil des Moleküls gleich konstituierten Corynanthein (17) zu zwei Ketten aus je zwei Kohlenstoffatomen aufgespalten vorliegt. Der Oxydationszustand dieser Ketten kann dabei verschieden sein – statt Vinyl kann zum Beispiel auch wie in Emetin eine Äthylgruppe vorliegen – und häufig steht wenigstens eines der Enden der Ketten auf der Oxydationsstufe eines Aldehyds<sup>36</sup>.

Nimmt man nun für die Biogenese des Siebenrings A im Samandarin eine solche WOODWARD-Spaltung an, dann sollte die unmittelbare Vorstufe des Samandarins eine Verbindung sein, in der der Ring A eines Steroids (18) zu zwei Ketten aus je zwei Kohlenstoffatomen aufgespalten wäre (19). Sie müsste an C-1 eine  $\alpha$ -ständige Hydroxygruppe tragen, an C-2, dem Ende der einen C<sub>2</sub>-Kette, eine Aminogruppe aufnehmen und schliesslich an C-3, das heisst an der Stelle, an der alle bisher bekannten Steroide Sauerstoff tragen<sup>37</sup>, eine Aldehydgruppe besitzen. Eine solche Vorstufe der Konstitution (20) sollte mit grösster Leichtigkeit in das Oxazolidinsystem des Samandarins übergehen, das ja sterisch so begünstigt ist, dass es, einmal gebildet, sich gegen saure Hydrolyse als aussergewöhnlich beständig erweist.

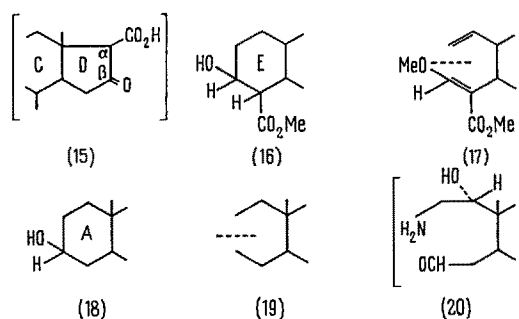
Der aus Konstitutionsvergleichen abgeleitete Begriff der «WOODWARD-Spaltung» muss nun meines Erachtens nicht so gedeutet werden, dass im Laufe der Biogenese zunächst immer ein Sechsring entsteht, der dann neben einem Sauerstoff tragenden Kohlenstoffatom aufgespalten wird. Es ist demnach ebenso gut denkbar, dass die Salamanderalkaloide nicht aus einer «fertigen» Steroidvorstufe, sondern über eine im Ring A zwischen den Kohlenstoffatomen 2 und 3 geöffnete Vorstufe entstehen, mit anderen Worten, dass die Synthese des Steroidgerüsts hier vor dem Schliessen des

Ringes A auf Abwege gerät, die möglicherweise auch den Aufbau der Seitenkette betreffen, die ja im Samandarin und dem Nebenalkaloid A kaum dem üblichen Schema entsprechen kann.

In der Konstitutionsermittlung der Salamanderalkaloide spiegelt sich eine Entwicklung der Naturstoffchemie wieder, die durch das immer stärker werdende Einbrechen physikalischer und rechnerischer Methoden in die organische Chemie gekennzeichnet ist. Ein Pessimist möchte fast auf den Gedanken kommen, dass der klassische Organiker – wenigstens soweit er sich mit Naturstoffen befasst – zum Aussterben verurteilt sei.

Ich glaube nicht, dass dieser Pessimismus berechtigt ist. Die Isolierung und Reindarstellung neuer Naturstoffe wird angesichts der unübersehbaren Fülle, zum Beispiel der Inhaltsstoffe tropischer Pflanzen und der oft höchst eigenartigen Stoffwechselprodukte niederer Lebewesen, noch auf lange Zeit die Arbeit des Organikers erfordern. Das Studium des chemischen Verhaltens kann ihm nicht von der Physik oder einer Rechentechnik abgenommen werden, und schliesslich wird die Synthese komplizierter Verbindungen wie auch ihre Verknüpfung untereinander immer sein ur-eigenes Betätigungsfeld bleiben.

So besteht meines Erachtens kein Anlass zu einer pessimistischen Einstellung gegenüber der geschilderten Entwicklung. Ihr Sinn liegt vielmehr darin, dass der sich mit Naturstoffen befassende Organiker heute viel rascher zum Ziele der Konstitutionsermittlung kommt als früher, und dass er dieses Ziel erreicht, ohne die oft unendlich mühevollen Vorarbeit der Darstellung grosser Mengen an Ausgangsmaterial, ja schliesslich sogar da, wo in früheren Zeiten die Unmöglichkeit der Beschaffung einer ausreichenden Menge an Ausgangsmaterial seiner Arbeit eine unübersteigbare Grenze gesetzt hätte.



<sup>35</sup> R. B. WOODWARD, *Nature* [London] 162, 155 (1948); *Angew. Chem.* 68, 15 (1956).

<sup>36</sup> Von einer solchen Aldehydgruppe aus können weitere Umwandlungen erfolgen, zum Beispiel Kondensationen mit einer genügend reaktionsfähigen Stelle des Moleküls eintreten, was die Biogenese vieler komplizierter Alkaloide verstehen lässt.

<sup>37</sup> Im Falle einiger Pflanzenalkaloide findet sich statt dessen an dieser Stelle Stickstoff.

So ist aus dem engen, steilen und steinigen Pfad, den die Pioniere der Naturstoffchemie gehen mussten, heute ein breiterer und freierer Weg geworden, der ein rasches Fortschreiten ermöglicht und zu vordem unerreichbaren Zielen führt. Dass aber auch heute noch ein grösser Arbeitsaufwand erforderlich ist, geht aus der Kompliziertheit der Rechnungen für eine Konstitutions- und Konfigurationsermittlung auf röntgenographischem Wege hervor. So wird auch in Zukunft kein Neuland erobert werden können ohne den unermüdlichen Fleiss, der in der Chemie in besonderem Masse unentbehrlich ist, und der auch einen charakteristischen Zug des Lebenswerkes des verehrten Forschers darstellt, dem diese Übersicht gewidmet ist.

**Summary.** Four alkaloids have been isolated from the skin gland of the 'Feuer- and Alpensalamander' (*Salamandra maculosa* and *atra* Laur.). The structure, stereochemistry and absolute configuration of the principal alkaloid, samandarin, have been elucidated by chemical, optical, and X-ray-crystallographic methods. The basic structure of samandarin is derived from 5 $\beta$ -androstan by the insertion between C-2 and C-3 of ring A of an NH group which, along with an oxygen bridge between C-1 and C-3, constitutes an oxazolidine ring; at C<sub>16</sub> there is a  $\beta$ -hydroxyl group. By virtue of its origin and constitution samandarin occupies a unique position among alkaloids.

## Brèves communications – Kurze Mitteilungen – Brevi comunicazioni – Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

### Das Zirkon-Alter granitischer Gesteine aus dem Gotthardmassiv

U<sup>238</sup>-Pb<sup>206</sup>-, U<sup>235</sup>-Pb<sup>207</sup>- und Pb<sup>207</sup>-Pb<sup>206</sup>-Alter von Zirkonen aus dem Fibbiagneis und dem Rotondogranit wurden mit Hilfe der Isotopenverdünnungsanalyse bestimmt.

Es ergaben sich die folgenden Alterswerte:

(1) Granitischer Glimmer-Alkalifeldspatgneis vom Stausee Lucendro, St. Gotthardpass (sogenannter Fibbiagneis). U<sub>ppm</sub>: 3413, Pb<sub>ppm</sub> (radiogen): 141.

Alter in Millionen Jahren

U <sup>238</sup> -Pb <sup>206</sup>	U <sup>235</sup> -Pb <sup>207</sup>	Pb <sup>207</sup> -Pb <sup>206</sup>
290 $\pm$ 15	305 $\pm$ 20	390 $\pm$ 60

(2) Biotitgranit vom Chüebodenhorn (sogenannter Rotondogranit). U<sub>ppm</sub>: 4507, Pb<sub>ppm</sub> (radiogen): 94.

Alter in Millionen Jahren

U <sup>238</sup> -Pb <sup>206</sup>	U <sup>235</sup> -Pb <sup>207</sup>	Pb <sup>207</sup> -Pb <sup>206</sup>
140 $\pm$ 8	140 $\pm$ 10	170 $\pm$ 70

Das konkordante Alter im Fibbiagneis stimmt überein mit der aus bisherigen feldgeologischen sowie petrographischen Gründen gebildeten Meinung, dass es sich hier um ein Gestein handle, das während der *herzynischen* Gebirgsbildung entstanden ist.

Das konkordante Alter des Rotondogranites zeigt, dass dieser nicht herzynisch, also nicht prätriadisch ist, wie es bis heute angenommen wurde, sondern dass ihm ein *post-triadisches*, *alpines* Alter zukommt. Es wird somit die von HAFNER<sup>1</sup> aus einigen geologischen und petrographischen Hinweisen vermutete Möglichkeit einer posttriadischen Entstehung bestätigt.

Die Aufbereitung der Mineralproben sowie die chemischen Analysen wurden am Institut für Kristallographie und Petrographie der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich, und die massenspektrometrischen Messungen am Physikalischen Institut der Universität Bern durchgeführt<sup>2</sup>.

Ausführliche Arbeiten erscheinen demnächst in den Schweizerischen Mineralogischen-Petrographischen Mitteilungen.

**Summary.** The ages of two zircon samples from crystalline basement rocks in the Gotthard massif have been measured by isotope dilution methods. The results of the Fibbiagneis can be interpreted as showing evidence of hercynian orogenic events 300 million years ago, thus substantiating or confirming earlier reports based on field geological and petrological work.

The Rotondo granite formerly grouped under hercynian rock types appears by its zircon age to belong to the young alpine granites. This result agrees with the work of HAFNER<sup>1</sup> which has shown by petrofabric studies that the Rotondo pluton is devoid of any mineral orientation in contrast to the other rocks of the Gotthard massif which have achieved a prominent foliation and lineation during the alpine orogeny.

M. GRÜNENFELDER und S. HAFNER

*Institut für Kristallographie und Petrographie, Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich (Schweiz), 13. April 1961.*

<sup>1</sup> S. HAFNER, Schweiz. Min. Petr. Mitt. 38, 255 (1958).

<sup>2</sup> Wir danken Herrn Dr. N. GRÖGLER, Bern, für seine wertvolle Hilfe.