

GERHARD HABERMEHL und GERTRAUDE HAAF

**Cycloneosamandarin, ein neues Nebenalkaloid aus
*Salamandra maculosa*¹⁾**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt
(Eingegangen am 17. März 1965)

Aus dem Hautdrüsensekret von *Salamandra maculosa maculosa* wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie ein neues Nebenalkaloid vom Schmp. 282° isoliert. Nach dem IR-Spektrum ist es ein γ -Lacton und ein Aldehydammoniak. Danach und nach seinem Massenspektrum dürfte es zum Cycloneosamandion in derselben Beziehung stehen wie das Samandarin zum Samaron. Für das neue Alkaloid, das wir daher Cycloneosamandarin nennen, ist die Konstitution und Konfiguration 5 sehr wahrscheinlich.

In dem Hautdrüsensekret der Balkanform des Feuersalamanders (*Salamandra mac. mac.*) sind neben dem Hauptalkaloid Samaron²⁾ und neben O-Acetyl-samandarin³⁾, Samandarin⁴⁾ und Cycloneosamandion⁵⁾ papierchromatographisch drei weitere Alkaloide in geringer Menge nachgewiesen worden³⁾. Von diesen konnte jetzt eines durch präparative Dünnschichtchromatographie nach Halpaap⁶⁾ an SiO₂ kristallisiert und rein dargestellt werden⁷⁾.

Das neue Alkaloid, das wir auf Grund der nachfolgend beschriebenen Feststellungen *Cycloneosamandarin* nennen, besitzt im Lösungsmittel Cyclohexan/Diäthylamin (9: 1) auf SiO₂-Papier (Schleicher & Schüll, Nr. 289) den R_F-Wert 0.73. Die freie, aus Äthanol kristallisierte Base schmilzt außergewöhnlich hoch bei 281–282°; ihr Hydrochlorid zersetzt sich oberhalb von 350°.

Auf eine Elementaranalyse mußte wegen der geringen zur Verfügung stehenden Substanzmenge ebenso verzichtet werden wie auf die Messung von NMR-Spektren. Aus dem Massenspektrum (Abbild. 1) ergibt sich jedoch für die neue Base ein Molekulargewicht von 345. Sie ist also offenbar ein Isomeres des Samandaridins (4), C₂₁H₃₃NO₃ (M = 345.5), das im übrigen einen ähnlich extrem hohen Schmelzpunkt

¹⁾ Auszug aus der Diplomarb. G. Haaf, Techn. Hochschule Darmstadt, 1965. XV. Mitteil. der von C. Schöpf und Mitarbb. begonnenen Reihe „Über Samandarin und verwandte Alkaloide“; XIV. Mitteil.: G. Habermehl und S. Göttlicher, Chem. Ber. 98, 1 (1965).

²⁾ E. Wölfel, C. Schöpf, G. Weitz und G. Habermehl, Chem. Ber. 94, 2361 (1961). In der in Mitteleuropa heimischen Subspezies *S. m. taeniata* ist das Hauptalkaloid das Samandarin; vgl. hierzu I. c.³⁾.

³⁾ G. Habermehl, Liebigs Ann. Chem. 679, 164 (1964).

⁴⁾ G. Habermehl, Chem. Ber. 96, 143, 840 (1963).

⁵⁾ G. Habermehl und S. Göttlicher, Chem. Ber. 98, 1 (1965).

⁶⁾ H. Halpaap, Chemie-Ingenieur-Technik 35, 488 (1963).

⁷⁾ Dieses Alkaloid wurde bereits früher auch aus *Salamandra maculosa taeniata* in geringer Menge erhalten, damals aber nicht näher untersucht; Dissertat. O. W. Müller, Techn. Hochschule Darmstadt 1958. Ob weitere früher aufgefundene Nebenalkaloide⁸⁾ mit den oben erwähnten identisch sind, ist noch nicht untersucht worden.

⁸⁾ C. Schöpf, Experientia (Basel) 17, 285 (1961).

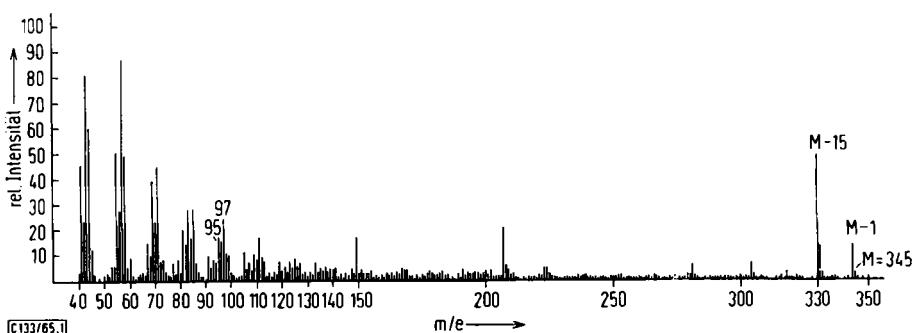


Abbildung. 1. Massenspektrum von Cycloneosamandarinidin

(287°) zeigt. Daß die neue Base aber nicht mit Samandarinidin identisch ist, beweist neben der starken Depression des Misch-Schmelzpunktes die Verschiedenheit der IR- und der Massenspektren ebenso wie der höhere R_F -Wert der neuen Base (R_F Samandarinidin: 0.20).

Mit dem Samandarinidin gemeinsam hat die neue Base jedoch den γ -Lactonring. Dies geht einmal aus der Bande bei 1780/cm im IR-Spektrum der Base wie auch des Hydrochlorids (Abbildung. 2 und 3) hervor⁹⁾, zum anderen zeigt das Massenspektrum die auch beim Samandarinidin auftretenden Signale der Massenzahlen 95 und 97, die in den Massenspektren der übrigen Salamanderalkaloide fehlen. Wie diese zeigt auch das Massenspektrum der neuen Base das Signal M-15 (330), der Abspaltung einer Methylgruppe entsprechend.

Vom Samandarinidin unterscheidet sich die neue Base durch das Fehlen der für den Oxazolidinring charakteristischen Bande¹⁰⁾ bei 830/840/cm im IR-Spektrum; sie besitzt jedoch die aus dem IR-Spektrum des Cycloneosamandions¹¹⁾ bekannten Banden bei 1040–1190/cm, die von einer Aldehydammoniakgruppierung herrühren. Das Vorliegen einer solchen Gruppierung wird auch durch das Massenspektrum des

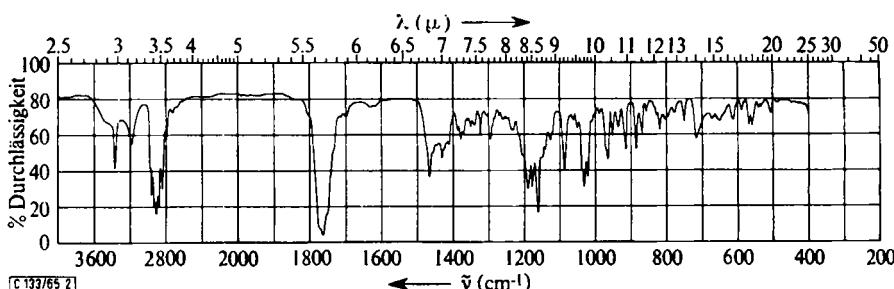


Abbildung. 2. IR-Spektrum des Cycloneosamandarinidins (in KBr)

⁹⁾ L. J. Bellamy, The Infrared Spectra of Complex Molecules, S. 132 f., J. Wiley & Sons, Inc., New York 1958.

¹⁰⁾ G. Habermehl, Chem. Ber. 96, 2029 (1963).

¹¹⁾ C. Schöpf und O. W. Müller, Liebigs Ann. Chem. 633, 127 (1960).

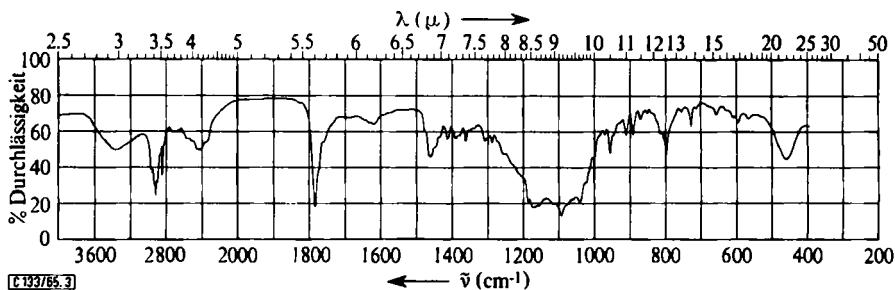
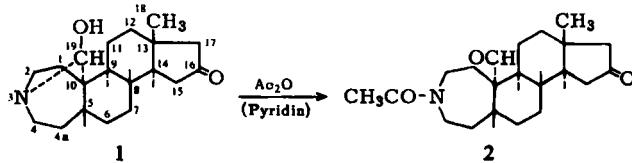


Abbildung 3. IR-Spektrum des Cycloneosamandarinhydrochlorids (in KBr)

Cycloneosamandaridins bestätigt, in dem sich das für die Aldehydammoniakgruppierung charakteristische Bruchstück der Masse 44 (NCHOH) findet. Dieses Bruchstück tritt auch im Massenspektrum des Cycloneosamandions, nicht aber in den Massenspektren der übrigen Salamanderalkaloide auf.

Unabhängig davon konnte die Aldehydammoniakgruppierung auch noch auf einem zweiten Weg nachgewiesen werden. Bei der Acetylierung des Cycloneosamandions (1) mit Acetanhydrid in Pyridin wird die Aldehydammoniakgruppierung geöffnet¹¹); dabei entsteht in quantitativer Ausbeute die N-Acetyl-Verbindung der offenen Form, das *N*-Acetyl-neosamandion (2)¹².



Die neue Base lässt sich nun in der gleichen Weise acetylieren, wobei eine nicht basische *N*-Acetyl-Verbindung vom Schmp. 208° (R_f 0.17) entsteht. Ihr IR-Spektrum (Abbild. 4) zeigt, wie zu erwarten, außer der Carbonylbande des γ -Lactonrings bei 1773/cm eine weitere bei 1650/cm für die *N*-Acetylgruppe und eine dritte bei 1735/cm,

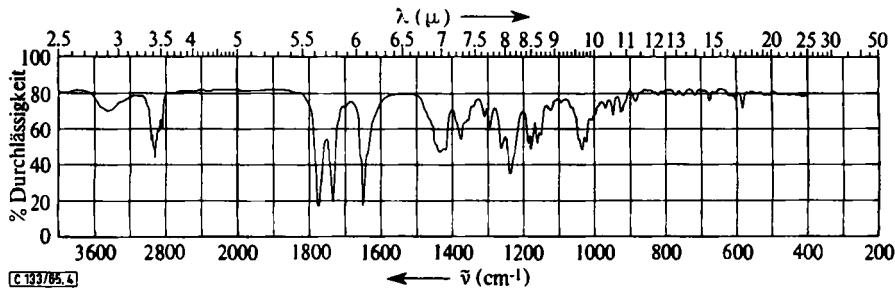
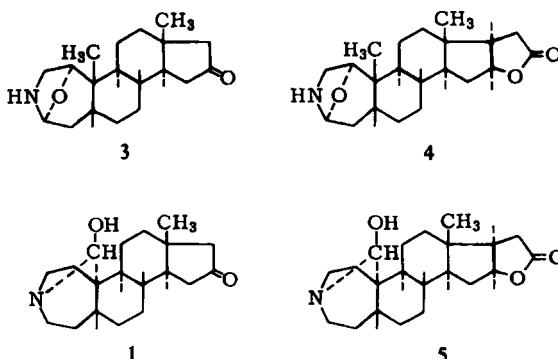


Abbildung 4. IR-Spektrum des *N*-Acetyl-neosamandaridins (in KBr)

¹²⁾ Die Vorsilbe „Cyclo“ bezieht sich auf das Vorliegen der inneren Aldehydammoniakgruppierung. In den Verbindungen der tautomeren, offenen Form, die nur in Derivaten beständig ist, entfällt diese Silbe; vgl. hierzu l. c.^[11].

die nach ihrer Lage nur einer in der Acetyl-Verbindung nunmehr frei vorliegenden Aldehydgruppe zugeordnet werden kann⁹⁾. Es fehlen dafür die im Spektrum der nicht acetylierten Base der Aldehydammoniakgruppierung zugeordneten Banden bei 1040 – 1199/cm.



Die bisher aufgefundenen Salamanderalkaloide besitzen sämtlich das gleiche C,N-Grundgerüst (mit Ausnahme der Konfiguration an C-10); damit und auf Grund der geschilderten experimentellen Ergebnisse nehmen wir für das *Cycloneosamandarinidin* die Strukturformel 5 an. Danach würde also die neue Base zum Cycloneosamandion (1) im gleichen Verhältnis stehen wie das Samandarinidin (4) zum Samandaron (3).

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. C. Schöpf danken wir für die freundliche Unterstützung der Arbeit, der Vereinigung von Freunden der Technischen Hochschule Darmstadt für finanzielle Unterstützung bei der Beschaffung der Tiere. Fräulein U. Dreher und Fräulein I. Rudolph sei für die eifrige Mithilfe beim Entgiften der Tiere, Fräulein M. Kirnberger für die Aufnahme der IR-Spektren gedankt. Herrn Dr. Nickels, Fa. Atlas, Meß- und Analysentechnik, Bremen, danken wir für die Aufnahme des Massenspektrums.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Cycloneosamandarinidin: Aus 8.0 g Rohbasengemisch wurden — wie bereits früher³⁾ beschrieben — die ketonischen Alkaloide als Semicarbazone aus verd. essigsaurer Lösung ausgefällt. Aus dem Filtrat der Fällung wurden durch Alkalisieren und Ausäthern 3.2 g Basengemisch erhalten, die in methanolischer Lösung auf 8 SiO₂-Platten (20 × 20 cm, 25 g SiO₂, „HF₂₅₆ + 364 Merck“ je Platte) aufgetragen und mit Cyclohexan/Diäthylamin/Methanol (95 : 5 : 15) 4 mal entwickelt⁶⁾ wurden. Nach dem Trocknen der Platten wurden die 7 im UV-Licht als alkaloid-führend erkannten Zonen mechanisch abgetrennt und mit Chloroform/Methanol (9 : 1) eluiert. Diese Fraktionen wurden papierchromatographisch (SiO₂-Papier, Schleicher & Schüll, Nr. 289; Lösungsmittel: Cyclohexan/Diäthylamin 9 : 1, absteigend) auf ihre Einheitlichkeit untersucht.

Aus der Fraktion vom *R_f*-Wert 0.73 hinterblieben nach dem Abdampfen 42 mg eines gelblichen Öls, aus dem durch Anreiben und Umkristallisieren aus Äthanol 14 mg *Cycloneosamandarinidin* in farblosen Kristallen vom Schmp. 281 – 283° erhalten wurden. Der Misch-Schmp. mit Samandarinidin vom Schmp. 287° lag bereits bei 263° (Sintern ab 254°).

Cycloneosamandarinidin-hydrochlorid: Das *Hydrochlorid* wurde aus der ätherischen Lösung der Base durch Zugabe von ätherischer *HCl* erhalten. Nach Anreiben und Umkristallisieren aus Aceton schmolz die Substanz ab 350° (Zers.).

N-Acetyl-neosamandarin: 1.97 mg *Cycloneosamandarin* wurden in 20 µl (Mikroliter-spritze) Pyridin gelöst und mit 20 µl *Acetanhydrid* versetzt. Nach 20stdg. Stehenlassen unter Wasserausschluß bei Raumtemperatur wurde im Vakuumexsikkator zur Trockne gebracht. Beim Versetzen mit wenig Wasser wurden feine, farblose Kristalle erhalten, die noch 2mal mit Wasser durchgerieben und jeweils abzentrifugiert wurden. Nach dem Trocknen i. Vak. verblieben 2.10 mg *N-Acetyl-neosamandarin* vom Schmp. 208°; *R_F*-Wert 0.17 auf SiO₂-Papier mit Cyclohexan/Diäthylamin (9 : 1) als Lösungsmittel.

Die *IR-Spektren* wurden mit einem Gitterspektrophotometer, Modell 125, der Fa. Perkin-Elmer gemessen.

[133/65]