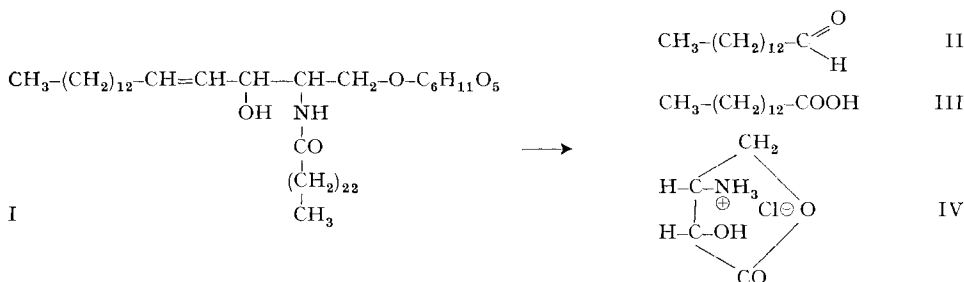


274. Beiträge zur Kenntnis der Struktur des Kerasins und des Nervons¹⁾von J. Kiss²⁾, D. Bánfi und J. Kóbor

(3. XI. 60)

Aus dem Nervengewebe wurden die folgenden Cerebrogalactoside isoliert: Cerebron (Phrenosin), Cerebronsulfonsäure, Kerasin, Nervon und Oxyneron³⁾. Diese Verbindungen sind Derivate des 1,3-Dihydroxy-2-amino-4-*trans*-octadecens, die eine langkettige, gesättigte bzw. ungesättigte Monocarbonsäure amidartig gebunden enthalten und bei denen eine alkoholische Hydroxylgruppe durch einen Galactopyranose-Rest glykosidartig verschlossen ist. Bei der hydrolytischen Spaltung mittels ca. 10-proz. methanolischer Schwefelsäure⁴⁾ entsteht daraus das Sphingosin (Smp. des O,O,N-Triacetylderivates 101–102°). Da die Reaktionsbedingungen ziemlich energisch sind, sind verschiedene Nebenreaktionen, z. B. eine Isomerisierung am Allylkohlenstoffatom-3, in Betracht zu ziehen⁵⁾.



Wir haben Kerasin (I) nach der früher angegebenen Methode⁶⁾ mit Ozon abgebaut. Aus den petroläther-löslichen Abbauprodukten konnten Myristaldehyd (II) und Myristinsäure (III) isoliert werden. Der in Petroläther schlechtlösliche Anteil ergab durch Salzsäurehydrolyse dasselbe D-*erythro*-3-Amino-2-hydroxy- γ -butyrolactonhydrochlorid (IV) vom Smp. 218–220° (Zers.), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +47,2^\circ$, wie es auch beim Ozonabbau des Triacetylsphingosins (vom Smp. 101–102°) entsteht⁶⁾.

¹⁾ Vorgetragen an der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, Bern, 28. Februar 1959. Die Versuche wurden im Jahre 1954–1955 ausgeführt. Veröffentlicht laut besonderem Beschluss des Redaktionskomitees.

²⁾ Adresse: Forschungslaboratorium der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co., AG., Basel.

³⁾ E. KLENK, Zuckerhaltige Lipide in: Physiologische Chemie, von B. FLASCHENTRÄGER, S. 382. Springer Verlag 1951; S. J. THANNHAUSER & N. F. BONCODDO, Federation Proc. 12, 280 (1953); J. biol. Chemistry 215, 211 (1955).

⁴⁾ H. THIERFELDER, Z. physiol. Chem. 44, 366 (1905); H. E. CARTER und Mitarb. J. biol. Chemistry 170, 269 (1947).

⁵⁾ H. E. CARTER, O. NALBANDOV & P. A. TAVORMINA, J. biol. Chemistry 192, 197 (1951); E. F. JENNY & C. A. GROB, Helv. 36, 1454 (1953).

⁶⁾ J. KISS, G. FODOR & D. BÁNFI, Helv. 37, 1471 (1954); J. KISS & F. SIROKMÁN, *ibid.* 43, 334 (1960).

Die Konfiguration an C-2 und C-3 des Lactons IV ist identisch mit der Konfiguration an C-3 und C-2 des 1,3-Dihydroxy-2-amino-4-*trans*-octadecen-Skeletts im Kerasin, vorausgesetzt dass während der Salsäurehydrolyse des Ozonabbauproduktes keine Konfigurationsänderung eintritt.

Der Galactose-Rest sitzt im Kerasin, wie im Phrenosin⁷⁾, an der primären alkoholischen Hydroxylgruppe des Sphingosingerüsts. Denn nach Hydrierung von Pentaacetylkerasin nach CARTER⁷⁾ mit Pd-Kohle haben wir neben Dihydrosphingosin-Derivaten als Hydrogenolyseprodukte Essigsäure und Sphingin-Derivate isoliert.

KLENK & HÄRLE⁸⁾ haben die katalytische Hydrierung von Kerasin und Nervon in Gegenwart von Pd-Katalysator studiert. Da aber unter diesen Bedingungen mit der hydrogenolytischen Spaltung der Allyl-Hydroxylgruppe zu rechnen ist⁹⁾, haben wir die Hydrierung mittels RANEY-Nickel durchgeführt. Kerasin und Nervon geben dabei nur Dihydrokerasin vom Smp. 186°, $[\alpha]_D^{20} = +5,3^\circ$, was durch Schwefelsäurehydrolyse bewiesen wurde, bei der Dihydrosphingosin, aber kein Sphingin, entsteht. Damit wurde bewiesen, dass unter diesen Hydrierbedingungen keine hydrogenolytische Spaltung stattfindet.

Experimentelles. – *Ozonabbau des Kerasins (I).* 10 g Kerasin wurden in 100 ml reinem Chloroform gelöst und bei Zimmertemperatur mit 5-proz. Ozon behandelt. Nach 2 Std. wurde das Gemisch im Vakuum eingedampft und mit 100 ml Wasser bei 90° mit einem Vibro-Mischer 1 Std. gerührt. Nach Abkühlen wurde das Wasser abdekantiert und die fettartige Substanz mit 2mal 150 ml Petroläther (Sdp. 40–70°) in der Wärme extrahiert. Die warme Petrolätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und nach Abfiltrieren auf Zimmertemperatur abgekühlt. Die ausgeschiedene Substanz wurde abgenutscht und die Lösung bei 0° stehengelassen. Es schieden sich 0,6 g nadelförmige Kristalle vom Smp. 48–51° aus, welche aus Petroläther umkristallisiert wurden. Smp. 51–52°. Die Substanz erwies sich als identisch mit der Tetradekansäure. S-Benzylisothiuroniumsalz: Smp. 106–107°.

$C_{22}H_{38}O_2N_2S$ (394,61) Ber. C 66,95 H 9,72 N 7,10% Gef. C 66,83 H 9,74 N 7,22%

Die Petroläthermutterlauge wurde im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende gelbe Öl, welches FEHLING'sche Lösung in der Wärme reduziert, wurde in 20 ml Eisessig gelöst und mit 3 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin im Dampfbad einige Min. erwärmt. Nach Eindampfen wurde die Substanz mit 40 ml Alkohol ausgekocht und in der Wärme filtriert. Nach Abkühlen schieden sich gelbrote Kristalle aus, welche noch 2mal aus Alkohol umkristallisiert wurden. Ausbeute 0,82 g. Smp. 106–107°, keine Smp.-Depression mit authentischem Myristaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon.

$C_{20}H_{32}O_4N_4$ (392,48) Ber. C 61,20 H 8,22 N 14,27% Gef. C 61,16 H 8,18 N 16,61%

Der im Petroläther schlechtlösliche Teil des Ozonabbauproduktes wurde mit 2N methanolischer Chlorwasserstoffsäure 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde danach mit 50 ml Wasser verdünnt, auf ca. 80 ml eingedampft und 3mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die Wasserschicht wurde eingedampft und der Rückstand 3mal mit je 50 ml abs. Alkohol extrahiert. Aus dem Alkoholextrakt schieden sich beim Einengen im Vakuum farblose Kristalle ab, die abfiltriert und mit wenig kaltem Alkohol ausgewaschen wurden (0,32 g). Durch Lösen in 30 ml warmem abs. Alkohol und Zugabe von 30 ml Äther erhielt man farblose, glänzende Prismen vom Smp. 218–220° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +47,22^\circ$ ($c = 0,5$; Wasser).

$C_4H_8O_3NCl$ Ber. C 31,29 H 5,25 N 9,13 Cl 23,09%
(153,57) Gef. „ 31,18 „ 5,34 „ 9,06 „ 22,88%

⁷⁾ H. E. CARTER & F. L. GREENWOOD, J. biol. Chemistry 199, 283 (1952); J. PRYDE & W. R. HUMPHREIS, Biochem. J. 18, 661 (1924).

⁸⁾ E. KLENK & R. HÄRLE, Z. physiol. Chem. 189, 243 (1930).

⁹⁾ Vgl. H. E. CARTER, F. J. GLICK, W. P. NORRIS & G. E. PHYLLIPS, J. biol. Chemistry 170, 285 (1947).

Dihydrokerasin aus Kerasin bzw. Nervon. 10 g Kerasin wurden in 1,5 l Isopropylalkohol in der Kälte suspendiert und in einem Schüttelautoklav mit 5 g RANEY-Nickel-Katalysator bei 40° und 40 Atü. hydriert. Nach 2 Std. wurde die warme Lösung filtriert und eingedampft. Der Rückstand konnte aus Alkohol umkristallisiert werden. Ausbeute 8,3 g. Smp. 186°. $[\alpha]_D^{20} = +5,31^\circ$ ($c = 1$; Pyridin).

$C_{48}H_{95}O_8N$ (814,30) Ber. C 70,80 H 11,76 N 1,72% Gef. C 70,63 H 11,82 N 1,85%

Nervon wurde unter ähnlichen Verhältnissen hydriert. 3,0 g Nervon gaben 2,83 g Dihydrokerasin von Smp. 186°. $[\alpha]_D^{20} = +5,38^\circ$.

Dihydrokerasin gibt mit Kerasin in verschiedenen Mischungsverhältnissen keine Smp.-Depression¹⁰⁾.

Hydrolyse des Dihydrokerasins. 5,0 g Dihydrokerasin wurden in 200 ml Methanol in Gegenwart von 2,5 g konz. Schwefelsäure 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde danach i. V. auf ca. 50 ml eingedampft und auf 0° gekühlt. Die ausgeschiedenen Fettsäuren wurden durch Ausschütteln mit Petroläther (Sd. 30–60°) abgetrennt. Die Methanollösung wurde i. V. vom Petroläther befreit und unter Eiskühlung mittels 1N methanolischem Kaliumhydroxyd neutralisiert. Das ausgeschiedene Kaliumsulfat wurde abgenutscht, die Methanollösung i. V. auf ca. 15–20 ml eingedampft und unter Eiskühlung mit 20-proz. wässriger Natriumhydroxydlösung stark alkalisch gemacht. Das ausgeschiedene Dihydrosphingosin wurde in peroxydfreiem Äther aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die Ätherlösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Es blieb 1,52 g feste Substanz zurück, welche aus Äther umkristallisiert wurde. Smp. 76–82°. $[\alpha]_D^{20} = +3,92^\circ$ ($c = 0,5$; Dioxan).

$C_{38}H_{79}O_2N$ (301,52) Ber. C 71,68 H 13,05 N 4,64% Gef. C 71,59 H 12,94 N 4,58%

Die Äthermutterlauge wurde i. V. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand (1,16 g) wurde in 5 ml abs. Pyridin gelöst und mit 5 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 24 Std. wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgenutscht und aus wenig Aceton umkristallisiert. Ausbeute 0,82 g. Smp. 102–103°. $[\alpha]_D^{20} = +18,2^\circ$ ($c = 1$; Chloroform). Die Substanz erwies sich als identisch mit dem aus O,O,N-Triacetylspingosin durch katalytische Hydrierung hergestellten Produkt; Misch-Smp. 102–103°.

$C_{24}H_{46}O_5N$ (427,36) Ber. C 67,39 H 10,61% Gef. C 67,45 H 10,70%

Hydrogenolyse des Pentaacetylkerasins. 5,0 g Kerasin wurden in einem Gemisch von 20 ml abs. Pyridin und 20 ml Essigsäureanhydrid 1 Std. auf 100° erwärmt. Die Lösung wurde i. V. eingedampft; der Rückstand wurde in 100 ml Chloroform aufgelöst und mit 1N Salzsäure, 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser neutral gewaschen. Die über Natriumsulfat getrocknete Lösung wurde eingedampft und die zurückbleibende amorphe Substanz (5,32 g) in 150 ml 80-proz. Alkohol in Gegenwart von 2,0 g 5-proz. Pd-Tierkohle in einem Schüttelautoklaven bei 20° und 20 Atü. hydriert. Nach 4 Std. wurde die Lösung filtriert und abdestilliert. Aus dem Destillat konnte die bei der Hydrogenolyse entstandene Essigsäure in Form ihres S-Benzyl-isothiuroniumsalzes vom Smp. 148° isoliert werden.

Der feste Destillationsrückstand wurde in 100 ml Methanol gelöst und mit 6 g konz. Schwefelsäure 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde danach i. V. auf 50–60 ml eingedampft und die ausgeschiedenen Fettsäuren mit Petroläther extrahiert. Die Methanollösung wurde i. V. von Petroläther befreit und mit 1N methanolischer Natronlauge neutralisiert; das ausgeschiedene Kaliumsulfat wurde abgenutscht und mit wenig Methanol ausgewaschen. Die Methanollösung wurde auf ca. 15 ml eingedampft, mit 5N Natronlauge stark alkalisch gemacht und das ausgeschiedene Basengemisch mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösung gab nach dem Neutralwaschen und Trocknen über Magnesiumsulfat 1,26 g Basengemisch, welches nach der Methode von CARTER & GREENWOOD⁷⁾ acetyliert und aufgearbeitet wurde. Es konnten 0,32 g Diacetylspinghin vom Smp. 108° isoliert werden.

$C_{22}H_{43}O_3N$ (369,6) Ber. C 71,4 H 11,76 N 3,79% Gef. C 71,52 H 11,93 N 3,78%

¹⁰⁾ G. FODOR & J. KISS, Nature 171, 651 (1953).

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden beim Ozonabbau von Kerasin Myristaldehyd, Myristinsäure und *D-erythro*-3-Amino-2-hydroxy- γ -butyrolacton-hydrochlorid isoliert.

Der Galactose-Rest befindet sich im Kerasin auch an der primären Hydroxylgruppe des Sphingosingerüsts, weil Pentaacetylkerasin bei der katalytischen Hydrierung nach CARTER neben Dihydrosphingosin-Derivaten auch Sphinginderivate gibt.

Die Galactose-Bindungsart im Nerven und im Kerasin ist gleich, weil beide durch Hydrierung, übereinstimmend mit den Versuchen von KLENK & HÄRLE, Dihydrokerasin vom Smp. 186° geben.

Organisch-chemisches Institut der Universität Szeged (Ungarn)

275. Zur Kenntnis des Isostrychanols

45. Mitteilung über Calebassen Alkaloide¹⁾

von **Ch. Weissmann, H. Schmid** und **P. Karrer**

(6. X. 60)

In einer vorhergehenden Arbeit²⁾ haben wir über die Herstellung des pentacyclischen Ketons I, des Strychanons, aus Dihydro-desoxy-isostrychnin, und über einige seiner Umsetzungen berichtet. Strychanon (I) lieferte mit Natriumborhydrid den sekundären Alkohol II, das Strychanol, der sich durch OPPENAUER-Oxydation in Strychanon (I) zurückverwandeln liess. Mit Aluminiumamalgam in verdünnter wässriger Säure bildete sich ein mit II isomeres Reduktionsprodukt III (Isostrychanol) der Summenformel $C_{18}H_{24}N_2O$ und mit $[\alpha]_D = +80^\circ$ (Methanol), das durch Oxydation nach OPPENAUER nicht mehr in I übergeführt werden konnte. In der vorliegenden Arbeit werden Bildung und Eigenschaften dieses Isostrychanols studiert.

Isostrychanol (III) zeigt im IR. (KBr oder Nujol) keine Carbonylbande. Entscheidend für seine Strukturbestimmung waren die Beobachtungen, dass es sich mit Natriumborhydrid zu einer um zwei Wasserstoffatome reicheren Verbindung $C_{18}H_{26}N_2O$, dem Dihydro-isostrychanol (V), reduzieren liess, und dass dieses Reduktionsprodukt V nach OPPENAUER wieder zum Isostrychanol III zurückoxydiert werden konnte. Somit muss in III eine maskierte Carbonylgruppe vorliegen. Die Umwandlung von Strychanon (I) in Isostrychanol (III) beruht daher auf einer

¹⁾ 44. Mitteilung: *Helv.* 43, 1218 (1960).

²⁾ CH. WEISSMANN, O. HESHMAT, K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 43, 1165 (1960).