

## 89. Zur Kenntnis des C-Calebassins und Isocalebassins.

24. Mitteilung über Calebassenalkaloide<sup>1)</sup>

von K. Bernauer, H. Schmid und P. Karrer.

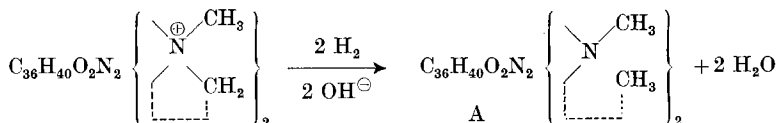
(14. III. 57.)

Wir haben unlängst mitgeteilt, dass das farblose Calebassin,  $C_{40}H_{50}O_2N_4^{++}$  (I), unter dem Einfluss starker Säure in eine von uns Isocalebassin (II) genannte leuchtend gelbe Verbindung gleicher Summenformel übergeht<sup>2)</sup>, die in gewisser Hinsicht reaktionsfähiger ist als Calebassin selbst. So wird u. a. Isocalebassin beim Hydrieren in alkalischem Medium in eine tertiäre Base verwandelt, worauf schon hingewiesen wurde<sup>2)</sup>.

Das Studium dieser Tertiärisierung und des dabei entstehenden Produktes versprach Aufschluss über diejenigen Gruppierungen zu geben, die sich bei der Hydrierung von den beiden quartären Zentren des Isocalebassins<sup>3)</sup> lösen müssen. Wir haben in die Reaktion die Verbindung  $C_{40}H_{50}O_2N_4J_2 \cdot HJ$ , Isocalebassinjodid-hydrojodid, eingesetzt, die beim Erwärmen des Calebassinjodids mit konz. Salzsäure und Kristallisation des Isomerisates aus verdünnter, NaJ-haltiger Salzsäure entsteht (vgl. experimenteller Teil).

Entsprechend einem zweifachen *Emde*-Abbau verbraucht Isocalebassinjodid-hydrojodid in 0,01-n. Natronlauge sehr rasch 2 Mole Wasserstoff. Bricht man nun die Hydrierung ab, so findet man, dass die Tertiärisierung fast vollständig ist. Die andernfalls zu beobachtende weitere – nur langsame – Wasserstoffaufnahme beruht also auf wenig ins Gewicht fallenden Neben- bzw. Folgereaktionen.

Der hohe C-Methylwert, den man bei dem Reaktionsprodukt, der (amorphen) *Emde*-Base III findet (2 (C)– $CH_3$  Ber. 4,84%, 4 (C)– $CH_3$  Ber. 9,68%, Gef. 4,65%; vergleichsweise findet man beim Calebassinjodid 2,23% (C)– $CH_3$ ; 2(C)– $CH_3$  Ber. 3,88%), lässt schon vermuten, dass der Abbau nach A abläuft.



Dass dies tatsächlich der Fall ist, geht aus der nachstehenden Reaktionsfolge hervor (siehe Formelzusammenstellung): Calebassin-

<sup>1)</sup> 23. Mitteilung Helv. **40**, 705 (1957).

<sup>2)</sup> K. Bernauer, E. Bächli, H. Schmid & P. Karrer, Angew. Chem. **69**, 59 (1957).

<sup>3)</sup> Wir nehmen an, dass das Calebassin bzw. Isocalebassin aus zwei gleichen oder mindestens ähnlichen  $C_{20}$ -„Einheiten“ zusammengesetzt ist.

jodid (I) wird in Tetrahydro-calebassinjodid,  $C_{40}H_{54}O_2N_4J_2$  (IV), verwandelt<sup>4)</sup>, hierauf isomerisiert, und das resultierende Iso-tetrahydro-calebassinjodid-hydrojodid,  $C_{40}H_{54}O_2N_4J_2 \cdot HJ$  (V) wird der *Emde*-Hydrierung unterworfen. Die gebildete (amorphe) Tetrahydro-*Emde*-Base (VI) liefert bei der modifizierten Mikrochromsäureoxydation<sup>5)</sup> neben Essigsäure Propionsäure und Methyl-äthyl-essigsäure, die papierchromatographisch identifiziert wurden. (Calebassinjodid gibt nur Essigsäure, Tetrahydro-calebassinjodid neben Essigsäure Spuren von Propionsäure<sup>6)</sup>.) Eine der beiden Methylgruppen der Methyl-äthyl-essigsäure muss aus den N(b)-ständigen Methylengruppen des Iso-tetrahydro-calebassin (V) entstanden sein (Schema A); d. h. es sind zunächst zwei Partialstrukturen V und Va für Iso-tetrahydro-calebassin denkbar, wenn man berücksichtigt, dass Calebassin bzw. Isocalebassin<sup>7)</sup> und auch Tetrahydro- und Iso-tetrahydro-calebassin<sup>8)</sup> nur zwei C-Methylgruppen besitzen. Zwischen diesen beiden Möglichkeiten V und Va lässt sich eine Entscheidung treffen, da Isocalebassin zwei Äthylidengruppen besitzt, die beim Ozonisieren als Acetaldehyd auftreten, während Iso-tetrahydro-calebassin aus Tetrahydro-calebassin keinen Acetaldehyd mehr liefert (siehe Tab.). Es folgt zwangsläufig, dass V die richtige Partialformel für Iso-tetrahydro-calebassin ist.

Verbindung	Acetaldehyd
Calebassinchlorid <sup>9)</sup> . . . . .	+
Calebassinchlorid-A <sup>2)</sup> . . . . .	+
Isocalebassinchlorid . . . . .	+
Tetrahydro-calebassinchlorid <sup>9)</sup> . . . . .	—
Tetrahydro-calebassinchlorid-A <sup>2)</sup> . . . . .	—
Iso-tetrahydro-calebassinchlorid . . . . .	—

#### Ozonisierungsergebnisse

Da sich Calebassin und Isocalebassin bzw. Tetrahydro- und Iso-tetrahydro-calebassin beim Ozonisieren in verdünnter Essigsäure, unter Bedingungen also, unter denen keine Umwandlung der Alkaloide in die Isoverbindungen eintritt, analog verhalten, ist die Annah-

<sup>4)</sup> Vgl. *H. Schmid & P. Karrer*, *Helv.* **30**, 1162 (1947); wir haben dem Jodid als Ausgangsmaterial für die Hydrierung den Vorzug gegeben, weil es leichter zu reinigen ist (siehe experimenteller Teil).

<sup>5)</sup> Nach *H. Bickel, H. Schmid & P. Karrer*, *Helv.* **38**, 649 (1955).

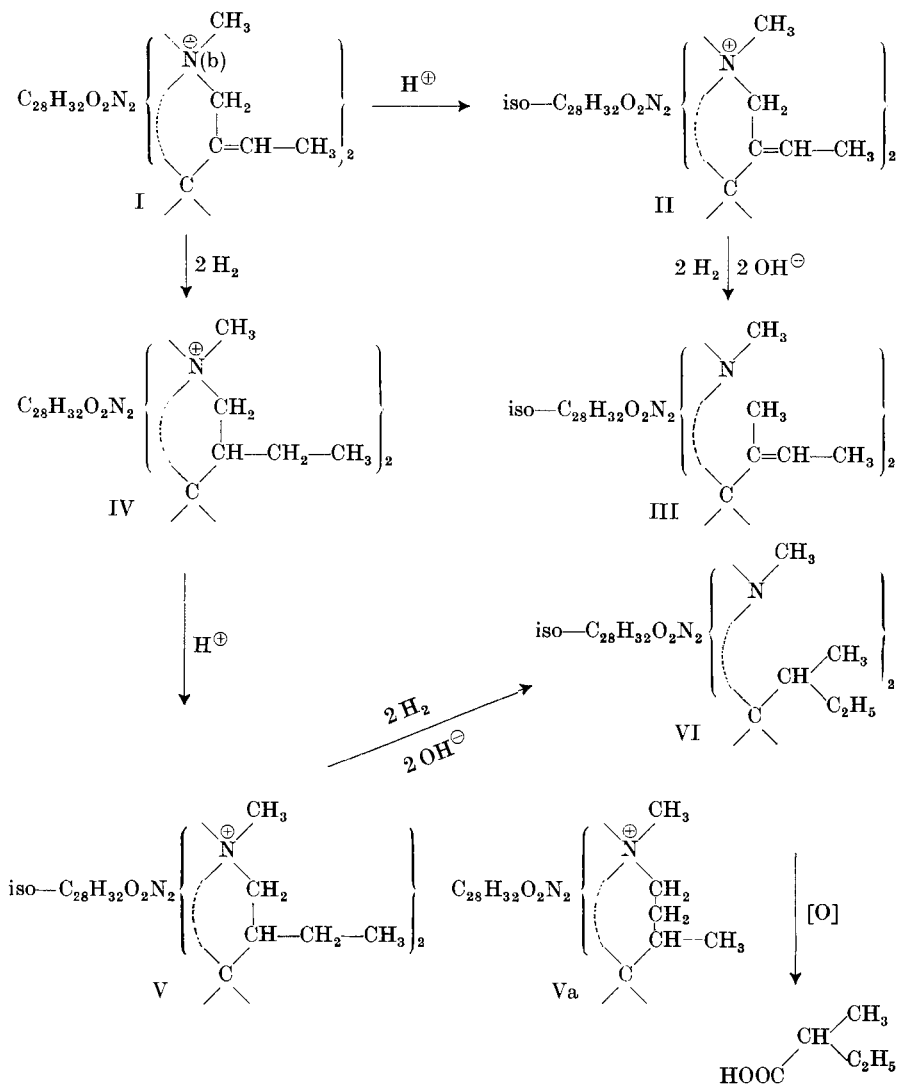
<sup>6)</sup> Der Nachweis der bei der Oxydation des Tetrahydro-calebassinjodids gebildeten Propionsäure gelang nicht in allen Versuchen. Es wird deshalb für die späteren Ableitungen von diesem Befund kein Gebrauch gemacht.

<sup>7)</sup> Es hat keinen Sinn, hinsichtlich der nach *Kuhn-Roth* erhaltenen C-Methylwerte zwischen Calebassin und Isocalebassin zu unterscheiden, da Calebassin unter der Säureeinwirkung bei dieser Bestimmung in Isocalebassin verwandelt wird.

<sup>8)</sup> Dies folgt aus einer direkten C-Methylbestimmung. Ferner sind im Calebassin und Isocalebassin keine Vinylgruppen enthalten (*Doewre-Test* negativ), die bei der Hydrierung Anlass zum Auftreten neuer C-Methylgruppen geben könnten.

<sup>9)</sup> Schon *Th. Wieland, K. Fritz & K. Hasspacher* haben diese Ozonisierungsergebnisse erhalten; *Liebigs Ann. Chem.* **588**, 1 (1954).

me berechtigt, dass die Isomerisierungsreaktion den hier betrachteten Molekelbereich nicht berührt. Daraus folgen für Calebassin und Tetrahydrocalebassin die Partialformeln I bzw. IV.



Die für Calebassin abgeleitete Teilformel wird unterstützt durch das Auftreten von  $\beta$ -Äthylpyridin bei der Schwefelschmelze von Calebassin<sup>10)</sup>. Möglicherweise liegen die hier betrachteten Strukturelemente daher in einem Piperidinring vor.

<sup>10)</sup> H. Wieland, B. Witkop & K. Bähr, Liebigs Ann. Chem. 558, 144 (1947).

Das Auftreten des in Klammer gesetzten Teilstückes von I in Calebassin überrascht nicht, da gleiche Anordnungen bereits für die Curare-Alkaloide Mavacurin und Fluorocurin<sup>5)</sup>, sowie für C-Curarin<sup>11)</sup>, das C-Alkaloid T<sup>1)</sup> und auch für Tetraphyllicin<sup>12)</sup> aus *Rauwolfia*-Arten sichergestellt ist. Es ist bemerkenswert, dass Calebassin ebenso wie Curarin trotz der zum N(b)-Stickstoff allylständigen Doppelbindung höchstens in bescheidenem Masse einen *Emde*-Abbau eingeht. Auch beim Mavacurin, das einen *Emde*-Abbau erleidet, wird nicht die in Allylstellung zur Äthylidenseitenkette stehende C-N(b)-Bindung gelöst, wohl aber beim Hydrofluorocurin. Die Ursache, weshalb der *Emde*-Abbau nicht beim Calebassin (I) und Tetrahydro-calebassin (IV), sondern nur bei ihren Isomerisierungsprodukten II und V glatt und in der erwarteten Richtung vonstatten geht, ist zur Zeit noch nicht bekannt.

Dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* danken wir für die Unterstützung dieser Untersuchung verbindlichst.

### Experimenteller Teil.

1. Isocalebassinjodid-hydrojodid. 140 mg Calebassinjodid werden 2 Min. mit 0,5 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure auf siedendem Wasserbad erwärmt. Die rote Lösung wird im Stickstoffstrom eingetrocknet und der Rückstand aus 5 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Salzsäure unter Zusatz von 45 mg Natriumjodid umkristallisiert. Nach Stehen in Eis saugt man ab und wäscht mit wenig eiskalter 0,1-n. Salzsäure. Nach einer weiteren Umkristallisation aus 0,1-n. Salzsäure wird die Substanz zuerst im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure, dann 3 Std. bei 70°/0,03 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und KOH getrocknet: 57 mg leuchtend gelber Prismen ( in der Aufsicht häufig als gleichseitige Dreiecke erscheinend).

C <sub>40</sub> H <sub>50</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub> J <sub>2</sub> ,HJ	Ber. C 48,00	H 5,14	N 5,14	J 38,09%
(1000,61)	Gef. „ 49,28	„ 5,44	„ 5,28	„ 35,42% <sup>13)</sup>

Durch Einengen der Mutterlaugen können noch etwa 50 mg etwas weniger reiner Substanz gewonnen werden.

2. *Emde*-Abbau des Isocalebassinjodid-hydrojodids. a) In 10 cm<sup>3</sup> 0,01-n. Natronlauge werden 6,82 mg Isocalebassinjodid-hydrojodid bei 20°/714 mm Wasserstoffdruck mit Platinkatalysator aus 80 mg Oxyd (*Heraeus*) hydriert. 2 Mol. (0,350 cm<sup>3</sup>) Wasserstoff sind nach 40 Min. verbraucht, worauf der Versuch abgebrochen und die Lösung mit 1-n. Salzsäure angesäuert und filtriert wird. Das wieder alkalisch gemachte Filtrat wird erschöpfend mit Chloroform ausgeschüttelt, wobei es fast völlig entfärbt wird. Nach Trocknen mit Natriumsulfat engt man die Chloroformlösung weit ein, fällt mit Äther und zentrifugiert. Der (amorphe) Niederschlag wird mit Äther gewaschen und wiegt nach dreistündigem Trocknen bei 70°/0,001 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 4 mg.

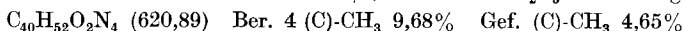
b) In 2,6 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Natronlauge + 10 cm<sup>3</sup> Wasser werden 8,84 mg Isocalebassinjodid-hydrojodid bei 20°/710 mm Wasserstoffdruck mit Platinkatalysator aus 51 mg Oxyd (*Heraeus*) hydriert. 2 Mol. (0,456 cm<sup>3</sup>) Wasserstoff sind nach 26 Min. verbraucht. Nach 230 Min. und einer Wasserstoffaufnahme von 0,70 cm<sup>3</sup> ist die Reaktion fast zum Stillstand gekommen. Aufarbeitung wie unter a) ergibt 5 mg Substanz.

<sup>11)</sup> *W. v. Philipsborn, H. Schmid & P. Karrer, Helv. 38, 1067 (1955).*

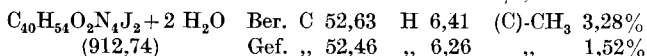
<sup>12)</sup> *C. Djerassi, M. Gorman, S. C. Pakrashi & R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. 78, 1259 (1955).*

<sup>13)</sup> Die Substanz verliert beim Trocknen Jodwasserstoffsäure

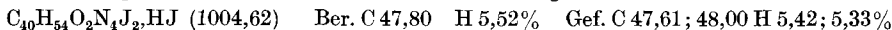
Zur Analyse wird die *Emde*-Base aus einem grösseren Ansatz folgendermassen behandelt: Trocknen des Chloroformextraktes mit Natriumsulfat; Eindampfen der filtrierten Lösung i. V.; Lösen des Rückstandes in reinem Methanol und Eindampfen der methanolischen Lösung i. V. Das Aufnehmen in Methanol und Eindampfen der Lösung wird zweimal wiederholt. Schliesslich wird 3 Std. bei 70°/0,001 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und KOH getrocknet.



3. Tetrahydro-calebassinjodid. 350 mg Platinoxid (nach *Adams*) werden in 10 cm<sup>3</sup> Wasser aushydriert, das Metall völlig alkalifrei gewaschen, wieder in 10 cm<sup>3</sup> Wasser suspendiert und erneut bis zur Volumenkonstanz unter Wasserstoff geschüttelt. Erst dann werden 56,3 mg Calebassinjodid zugegeben und bei 18°/711 mm Wasserstoffdruck hydriert. Nach 265 Min. sind 3,30 cm<sup>3</sup> Wasserstoff verbraucht (2 Mol. = 3,18 cm<sup>3</sup>). Der Versuch wird abgebrochen, obgleich die Wasserstoffaufnahme noch langsam weitergeht. Man filtriert vom Katalysator ab und wäscht mit viel Methanol nach. Das Filtrat wird i. V. bei 40° eingedampft. Der gelbliche Rückstand liefert beim Umkristallisieren aus abs. Methanol 30 mg farbloser Nadelchen. Zur Analyse wird eine Probe noch einmal aus Aceton-Wasser, dann aus Wasser umkristallisiert und 4 Std. bei 56°/0,2 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.



4. Iso-tetrahydro-calebassinjodid-hydrojodid. 15 mg Tetrahydro-calebassinjodid-hydrojodid werden 2 Min. mit 0,2 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure auf sied. Wasserbad erwärmt. Die rote Lösung bringt man im Stickstoffstrom zur Trockne und kristallisiert den Rückstand aus 0,1-n. Salzsäure unter Zusatz von Natriumjodid um. Das Kristallisat wiegt nach dreistündigem Trocknen bei 70°/0,02 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 6,7 mg. Die Mutterlauge liefert nach Einengen und Stehen im Eisschrank noch 3,6 mg.



5. *Emde*-Abbau des Iso-tetrahydro-calebassinjodid-hydrojodids. In 10 cm<sup>3</sup> 0,01-n. Natronlauge werden 7,66 mg Iso-tetrahydro-calebassinjodid-hydrojodid mit Platinkatalysator aus 134 mg Oxyd (*Heræus*) bei 20°/715 mm Wasserstoffdruck hydriert. Nach 88 Min. und einem Wasserstoffverbrauch von 0,460 cm<sup>3</sup> (2 Mol. = 0,390 cm<sup>3</sup>) wird der Versuch abgebrochen, die Lösung angesäuert, filtriert, wieder alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird mit 0,1-n. Salzsäure ausgeschüttelt, anschliessend mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der minimale dabei erhaltene Rückstand wird zur Blindprobe nach <sup>5)</sup> mit Chromsäure oxydiert und liefert dabei nur Spuren von Essigsäure. — Die saure, wässrige Schicht, die die *Emde*-Base enthält, macht man wieder alkalisch und schüttelt sie mit Chloroform aus. Die mit Natriumsulfat getrocknete Chloroformlösung wird eingedampft und der Rückstand direkt in die Chromsäureoxydation eingesetzt. Im Chromatogramm ist neben Essigsäure und wenig Propionsäure Methyl-äthyl-essigsäure nachzuweisen.

6. Ozon-Abbau des Calebassinchlorids. Calebassinchlorid, aus 31,8 mg Calebassinjodid an der Chloridform von Amberlit IRA 400 erhalten, wird durch wiederholtes Lösen in Wasser und Eindampfen der Lösung i. V. von Spuren anhaftender org. Lösungsmittel befreit, schliesslich in 3 cm<sup>3</sup> 2-proz. Essigsäure gelöst und 1 Std. unter Eiskühlung ozonisiert. Die Lösung färbt sich zunächst rotbraun und wird dann farblos. Durch Einleiten von Stickstoff unter weiterer Kühlung wird die Lösung von Ozon befreit (Kontrolle mit Kaliumjodidstärkepapier). Dann erwärmt man auf 95° und leitet den austretenden Stickstoff durch eine Lösung von 100 mg p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid in 2 cm<sup>3</sup> Wasser. Das p-Nitrophenylhydrazon, das nach einiger Zeit in der Vorlage ausfällt, wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet: 4,7 mg. Zur Reinigung wird es im Hochvakuum sublimiert und anschliessend aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Nach zweistündigem Trocknen bei 56° im Hochvakuum schmilzt die Substanz bei 125–128° (korr.) und gibt mit authentischem Acetaldehyd-p-nitrophenylhydrazon keine Depression.

Der Ozon-Abbau der anderen in der Tab. (theoret. Teil) angeführten Substanzen wurde analog ausgeführt.

## Zusammenfassung.

Unter dem Einfluss starker Säure lässt sich das farblose Calebassin in das gelbe Isocalebassin der gleichen Summenformel überführen. Calebassinjodid lässt sich katalytisch zum Tetrahydro-calebassinjodid hydrieren, letzteres durch Säure zum Iso-tetrahydro-calebassin-hydrojodid isomerisieren. Die letztgenannte Verbindung erleidet bei der Hydrierung in 0,01-n. NaOH einen *Emde*-Abbau, wobei eine Tetrahydrobase entsteht, die bei der modifizierten Chromsäureoxydation neben Essigsäure Propionsäure und Methyl-äthyl-essigsäure liefert. Eine der beiden Methylgruppen der Methyl-äthyl-essigsäure muss aus der N(b)-ständigen Methylengruppe des Iso-tetrahydro-calebassins, die andere aus der Äthyliden-Seitenkette stammen, welche im Calebassin und Isocalebassin durch Ozonabbau nachgewiesen ist. Diese Ergebnisse erlauben Aussagen über die Struktur jenes Ringes zu machen, welcher das N(b)-Stickstoffatom und den Äthylidenrest enthält. Die Stellung der Äthylidengruppe gegenüber dem N(b)-Stickstoff ist dieselbe wie in den Curare-Alkaloiden Mavacurin, Fluorocurin, C-Curarin, dem C-Alkaloid T und dem Tetraphyllicin.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 90. Die Methylierungs- und Äthylierungsprodukte des Tetrahydro-carbazols

von F. Berlage und P. Karrer.

(14. III. 57.)

Schon im Jahre 1900 hat *G. Plancher*<sup>1)</sup> durch Einwirkung von Methyljodid auf Tetrahydro-carbazol (I) eine Verbindung erhalten, der er die Konstitution des 9,11-Dimethyl- $\Delta^{9,10}$ -carbazoleniniumjodids (II) zuerteilte. Später haben *G. Plancher*, *B. Cecchetti* & *E. Ghigi*<sup>2)</sup> ein entsprechendes Diäthylderivat III hergestellt.

Obwohl die genannten Autoren beachtenswerte Gründe für die vorgeschlagenen Konstitutionsformeln beibrachten, waren diese bisher wohl noch nicht ganz gesichert, insbesondere fehlte auch ihre Kontrolle durch Aufnahme der Absorptionsspektren. Da im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über Calebassen-curare-alkaloide genaue Kenntnisse über die chromophoren Systeme von partiell hydrierten Carbazol- und  $\beta$ -Carbolin-Derivaten erwünscht waren, haben wir die

<sup>1)</sup> *G. Plancher*, Gazz. chim. ital. **30**, II 559 (1900). Weitere Literaturangaben siehe bei <sup>2)</sup>.

<sup>2)</sup> Gazz. chim. ital. **59**, 334 (1929).