

133. Umwandlung von C-Toxiferin I in die C-Alkaloide E und A und von Desoxy-calebassin in C-Calebassin

Die Einordnung der Calebassen-Alkaloide in Familien

31. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide¹⁾

von **Karl Bernauer, F. Berlage, H. Schmid** und **P. Karrer**

(22. V. 58)

UV.-Spektren und Farbreaktionen der Calebassen-Alkaloide sind Kriterien, mit deren Hilfe in die Fülle von Verbindungen eine gewisse Ordnung gebracht werden kann²⁾. Von denjenigen Alkaloiden, welche heute mit Sicherheit als C₄₀-Verbindungen gelten können³⁾⁴⁾, gibt es 4 Hauptgruppen gleicher UV.-Spektren und Farbreaktionen:

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| 1. C-Dihydro-toxiferin-Gruppe | 3. C-Calebassin-Gruppe ⁶⁾ |
| 2. C-Curarin-I-Gruppe ⁶⁾ | 4. B, C, D-Gruppe |

Durch die Umwandlung von C-Dihydro-toxiferin in C-Curarin I⁷⁾, C-Calebassin⁷⁾⁸⁾ und C-Alkaloid D⁹⁾ ist nachgewiesen, dass zwischen den Hauptalkaloiden dieser 4 Gruppen, an welche als C₂₀-Alkaloid¹⁰⁾ das C-Fluorocurarin angeschlossen ist¹¹⁾, enge chemische Beziehungen bestehen. Sie bilden eine «Familie», und dies vermutlich auch im Sinne der Biogenese. Damit stellt sich die Frage, ob weitere C₄₀-Calebassen-Alkaloide zu analogen Familien zusammengefasst werden können.

Wir haben dies experimentell durch Versuche an C-Toxiferin I geprüft. Von diesem Alkaloid, das in die Spektralgruppe des C-Dihydro-toxiferins gehört, standen uns einige Milligramme zur Verfügung, die wir für photochemische Umsetzungen benutzt haben.

Beim Belichten einer dünnen Schicht von festem C-Toxiferin-I-dichlorid entsteht C-Alkaloid E²⁾ entsprechend der Bildung von C-Curarin I aus C-Dihydro-toxiferin⁷⁾. Durch Eosinammonium sensibilisierte Photooxydation von C-Toxiferin-I-dichlorid in wässrig-methanolischer Lösung ergibt neben wenig

¹⁾ 30. Mitteilung: *Helv.* **41**, 683 (1958).

²⁾ J. KEBRLE, H. SCHMID, P. WASER & P. KARRER, *Helv.* **36**, 102 (1953).

³⁾ W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **39**, 913 (1956).

⁴⁾ K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **41**, 26 (1958).

⁵⁾ In diese Gruppe gehört ausser den in der Arbeit²⁾ angeführten Alkaloiden noch das C-Guaianin, nicht aber – trotz des sehr ähnlichen Spektrums – das Caracurin V.

⁶⁾ Vgl. dazu K. BERNAUER, E. BÄCHLI, H. SCHMID & P. KARRER, *Angew. Chem.* **69**, 59 (1957).

⁷⁾ K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **40**, 1999 (1957).

⁸⁾ H. ASMIS, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **39**, 440 (1956).

⁹⁾ H. ASMIS, E. BÄCHLI, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **37**, 1993 (1954).

¹⁰⁾ Vgl. W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **41**, 1257 (1958).

¹¹⁾ H. VOLZ & TH. WIELAND, *Liebigs Ann. Chem.* **604**, 1 (1957); A. ZÜRCHER, O. CEDER & V. BOEKELHEIDE, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 1500 (1958).

C-Alkaloid E hauptsächlich C-Alkaloid A²⁾, das in die Calebassin-Gruppe gehört. Die Identifizierung der Alkaloide erfolgte anhand ihrer Rc-Werte in den Gemischen C und D¹²⁾, ihrer Farbreaktionen und UV.-Spektrern; im Falle des C-Alkaloids A ferner durch Isomerisierung mit konz. Salzsäure und Aufnahme des sehr charakteristischen UV.-Spektrums der Iso-Verbindung⁶⁾.

Es besteht also kein Zweifel, dass das C-Toxiferin I und seine Folgeprodukte, die C-Alkaloide E und A eine Familie völlig analog zu der C-Dihydrotoxiferin-Familie bilden¹³⁾. Diese Zusammenhänge kommen auch in den Rc-Werten¹²⁾ zum Ausdruck, wie Tab. 1 zeigt.

Tabelle 1

	Rc		Rc
C-Dihydro-toxiferin I $C_{40}H_{46-48}N_4^{++}$	1,22	C-Toxiferin I $C_{40}H_{46-48}O_2N_4^{++}$	0,42
C-Curarin-I $C_{40}H_{44-46}ON_4^{++}$	1,00	C-Alkaloid E $C_{40}H_{44-46}O_3N_4^{++}$	0,36
C-Calebassin $C_{40}H_{48-50}O_2N_4^{++}$	0,80	C-Alkaloid A $C_{40}H_{48-50}O_4N_4^{++}$	0,23

Wir vermuten, dass sich eine dritte Familie von C₄₀-Alkaloiden vom C-Alkaloid H²⁾ (Rc = 0,71) ableitet, als dessen Folgeprodukte die C-Alkaloide G²⁾ (Rc = 0,65) und F²⁾ (Rc = 0,49) in Frage kommen. Wir können diese Frage jedoch zur Zeit experimentell nicht angehen, da wir keine genügende Menge von C-Alkaloid H besitzen.

Den Wert der geschilderten Zusammenhänge sehen wir darin, dass eine Konstitutionsermittlung – und zwar auf indirektem Wege – auch bei denjenigen Alkaloiden möglich sein wird, von denen nur wenige Milligramme erhältlich sind. In welcher Weise das geschehen kann, wird aus den folgenden, nur die Bruttoformeln betreffenden Überlegungen klar.

Von den drei Hauptalkaloiden sind die Summenformeln, abgesehen von gewissen Unsicherheiten bei den Wasserstoffwerten^{15a)}, bekannt (Tab.1). C-Toxiferin I ist früher wiederholt analysiert worden¹⁴⁾¹⁵⁾. Ihm kann die Formel $C_{40}H_{46-48}O_2N_4^{++}$ zugeteilt werden. Durch Analogieschlüsse ergeben sich die Formeln für die C-Alkaloide E und A mit 3 bzw. 4 Sauerstoffatomen (Tab. 1), die in guter Übereinstimmung zu früher veröffentlichten Pikratanalysen²⁾ stehen.

¹²⁾ Siehe H. SCHMID, J. KEBRLE & P. KARRER, *Helv.* **35**, 1864 (1952).

¹³⁾ Alkaloide einer Familie sollten zusammen auftreten; das in die Calebassin-Gruppe gehörende Toxiferin II, von H. WIELAND, K. BÄHR & B. WITKOP (*Liebigs Ann. Chem.* **547**, 156 (1941)) aus einer an C-Toxiferin I reichen Rinde isoliert, dürfte vielleicht mit C-Alkaloid A identisch sein.

¹⁴⁾ Siehe die unter ¹³⁾ zitierte Arbeit.

¹⁵⁾ H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **30**, 1162 (1947).

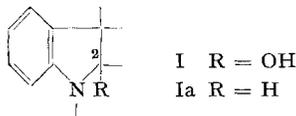
^{15a)} Anmerkung bei der Korrektur: Die wasserstoffärmeren Alternativformeln in der Tabelle für C-Dihydro-toxiferin I, C-Calebassin, C-Toxiferin I und C-Alkaloid A können nach unseren neuesten Ergebnissen gestrichen werden (vgl. 34. Mitteilung über Calebassin-Alkaloide, dieses Heft, Abh. Nr. 155).

Unsere obigen Überlegungen erfassen nur einen Teil der Calebassen-Alkaloide. Es ist aber denkbar, dass weitere Alkaloide an die drei Familien angeschlossen werden. Ganz sicher ist, dass noch weitere analoge Familien existieren. Wir denken an die «Stammalkaloide» C-Iso-dihydro-toxiferin¹⁴⁾ und C-Alkaloid 2¹⁷⁾, an das nicht eingeordnete Guaianin¹⁸⁾, das in die C-Curarin-I-Gruppe gehört, an C-Alkaloid S¹⁶⁾ und an die Reihe der tertiären Caracurine¹⁹⁾.

Andere Calebassen-Alkaloide wiederum stehen dem geschilderten System sicher ferner, so z. B. die C₂₀-Verbindungen C-Mavacurin, C-Alkaloid Y und C-Fluorocurin, die ihrerseits eng miteinander verwandt sind²⁰⁾.

Über den Umfang der Strukturänderungen, die bei der Umwandlung der Stammalkaloide in die Folgealkaloide eintreten, vor allem bei den Photoreaktionen, ist bis jetzt wenig bekannt. Um so interessanter ist eine neuerdings von uns gemachte Beobachtung: Desoxy-calebassin, das bei der Reduktion von C-Calebassin mit Zinkstaub und Eisessig in sehr guter Ausbeute entsteht²¹⁾⁴⁾ und sich von diesem lediglich dadurch unterscheiden dürfte, dass es statt Hydroxylgruppen in den 2-Stellungen H-Atome trägt (Formeln I und Ia), lässt sich durch Photooxydation in C-Calebassin zurückverwandeln. Die Reaktionsbedingungen sind die gleichen wie bei der Umwandlung von C-Dihydrotoxiferin in C-Calebassin: man belichtet Desoxy-calebassin-dichlorid in Methanol-Wasser in Gegenwart von Eosinammonium. Der Identitätsnachweis wurde durch Rc-Werte, Farbreaktionen, UV.-Spektren, Isomerisierung zum Iso-calebassin⁶⁾ und IR.-Spektrum des Pikrates geführt.

Hier wird also durch Photooxydation eine einfache Hydroxylierung bewirkt.



Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. C-Alkaloid E aus C-Toxiferin I. Man lässt die methanolische Lösung von 5,0 mg C-Toxiferin-I-dichlorid (aus dem Pikrat durch Ionenaustausch erhalten) in einer PETRI-Schale von 5,6 cm Durchmesser verdunsten, wobei man darauf achtet, dass das Alkaloid einen gleichmässigen Belag am Boden der Schale bildet. Man belichtet die Schicht insgesamt 32 Std. mit einer 200-Watt-Lampe²²⁾ und kontrolliert die Reaktion durch Papierchromatogramme von Zeit zu Zeit entnommener Proben. Das Reaktionsprodukt trägt man auf einen mit Methanol gewaschenen Bogen von WHATMAN-1-Papier auf und chro-

¹⁶⁾ H. MEYER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **39**, 1208 (1956).

¹⁷⁾ TH. WIELAND & H. MERZ, *Chem. Ber.* **85**, 731 (1952).

¹⁸⁾ E. GIESBRECHT, H. MEYER, E. BÄCHLI, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **37**, 1974 (1954).

¹⁹⁾ H. ASMIS, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **37**, 1983 (1954).

²⁰⁾ H. BICKEL, E. GIESBRECHT, J. KEBRLE, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **37**, 553 (1954); H. BICKEL, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **38**, 649 (1955). – V. FRITZ & TH. WIELAND, *Liebigs Ann. Chem.* **611**, 268 (1958).

²¹⁾ H. VOLZ & TH. WIELAND, *Naturw.* **44**, 376 (1957).

²²⁾ Versuchsordnung wie in der Arbeit ⁷⁾, S. 2001.

matographiert es während 30 Std. mit Gemisch C (1% Methanol)¹²). Anhand ausgeschnittener Rand- und Mittelstreifen legt man die mit Cer(IV)-sulfat-Reagens blau anspritzende Zone fest, die nach Ausschneiden mit Methanol eluiert wird. Das Eluat zeigt (wie C-Alkaloid E) das typische UV.-Spektrum der C-Curarin-I-Gruppe (Maxima bei 260 und 292, Minima bei 230 und 288 $m\mu$ in Wasser). Hinsichtlich der Rc-Werte in den Gemischen C und D¹²) und der Farbreaktion mit Cer(IV)-sulfat stimmt es genau mit C-Alkaloid E überein.

2. *C-Alkaloid A aus C-Toxiferin I*. 4,6 mg C-Toxiferin-I-dichlorid (aus Pikrat durch Ionenaustausch) werden zusammen mit 8,9 mg Eosinammonium in 3 ml Methanol + 1 ml Wasser gelöst und in einem Reagensglas von 20 mm \varnothing dem durch Chloroform filtrierten Licht der Labortauchlampe 581 (*Quarzlampengesellschaft* Hanau) während 6 Std. 20 Min. ausgesetzt²³). Während des Belichtens rührt man schwach mit dem Vibromischer. Die Reaktionslösung wird dann durch eine Säule von Amberlit IRA 400 (Cl⁻-Form) gegeben, die den Farbstoff zum grössten Teil zurückhält, und anschliessend i.V. eingedampft. Die papierchromatographische Kontrolle ergibt folgendes Bild: Das C-Toxiferin I ist vollständig verschwunden; man findet statt dessen einen Fleck, der nach Rc-Wert und violetter Farbreaktion mit Cer(IV)-sulfat (charakteristische Verblässung über orange nach olivgrün) dem C-Alkaloid A, und einen zweiten (kleinen) Fleck, der nach Rc-Wert und blauer Cer-Reaktion dem C-Alkaloid E entspricht. – Nun trägt man die ganze Substanz auf zwei mit Methanol gewaschene WHATMAN-1-Bogen von 15 cm Breite auf und chromatographiert 50 Std. mit Gemisch C (1% Methanol)¹²). Nach dieser Zeit sind die C-Alkaloide A und E gut voneinander getrennt. Man schneidet die Zonen aus und eluiert mit Methanol. Das Eluat der C-Alkaloid-A-Zone wird mit Methanol auf 100 ml aufgefüllt. Aus den Extinktionen bei 250 und 300 $m\mu$ (Indolin-Maxima) errechnet sich eine Ausbeute an C-Alkaloid-A-dichlorid von ca. 0,7 mg. Diese Substanz chromatographiert man ein zweites Mal mit Gemisch C, eluiert mit Wasser und nimmt die UV.-Spektren der wässrigen Lösung auf. Diese zeigt Maxima bei 252 und 300 $m\mu$, Minima bei 226 und 274 $m\mu$. Auf Zusatz von 1 Tropfen 1-n. Natronlauge auf 3 ml Lösung liegen die Maxima bei 264 und 312 $m\mu$, die Minima bei 232 und 280 $m\mu$. Einen Teil der neutralisierten Spektrallösung bringt man i.V. zur Trockne und erwärmt den Rückstand mit 1 Tropfen konz. HCl auf dem siedenden Wasserbad. Es tritt Rotorangefärbung ein. Die mit Wasser verdünnte Lösung zeigt Maxima bei 254, 315 und 450 $m\mu$, Minima bei 242, 300 und 362 $m\mu$.

Von dem Methanoleluat der C-Alkaloid-E-Zone wird gleichfalls ein UV.-Spektrum aufgenommen (Maximum bei 258, Schulter bei 295 $m\mu$, Minimum bei 236 $m\mu$).

3. *C-Calebassin aus Desoxy-calebassin*. 19,8 mg Desoxy-calebassin-dichlorid (aus Pikrat durch Ionenaustausch) werden zusammen mit 21,2 mg Eosinammonium in 4 ml Methanol + 2 ml Wasser gelöst. Man belichtet 11 Std. 50 Min. lang; Versuchsordnung wie bei 2. Während des Belichtens scheidet sich ein Niederschlag aus, den man durch Zugeben von Methanol zur Mischung wieder in Lösung bringt. Die Reaktionslösung gibt man durch eine Säule von Amberlit IRA 400 (Cl⁻-Form), die den Sensibilisator weitgehend zurückhält. Das Chlorid wird 30 Std. an WHATMAN-1-Papier mit Gemisch C (1% Methanol)¹²) chromatographiert. Die Calebassin-Zone wird ausgeschnitten und mit Methanol eluiert. Das Eluat fällt man als Pikrat, das nach sorgfältigem Waschen sofort aus Aceton-Wasser kristallisiert. Man saugt ab und wäscht das Kristallinat zweimal mit Aceton. Nach 8 Std. Trocknen bei 80°/0,001 Torr; 2,0 mg. Das Pikrat zeigt das gleiche IR.-Spektrum wie authentisches C-Calebassin-dipikrat. Daraus gewonnenes Chlorid verhält sich papierchromatographisch wie authentisches Calebassin-dichlorid, ebenso bei den Farbreaktionen. UV.-Spektrum in abs. Methanol: Maxima bei 252 und 302 $m\mu$, Minima bei 226 und 272 $m\mu$; nach Zusatz von 1 Tropfen 1-n. NaOH pro 3 ml Spektrallösung, Maxima bei 262 und 310 $m\mu$, zweites Minimum bei 286 $m\mu$. Eine Probe des Chlorids wird mit 1 Tropfen konz. HCl auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dabei tritt Rotorangefärbung ein. Eine verdünnte wässrige Lösung des Isomerisates zeigt Maxima bei 254, 318 und 450 $m\mu$, Minima bei 238, 294 und 360 $m\mu$.

²³) Versuchsordnung wie in der Arbeit ⁷), S. 2002.

Zusammenfassung

C-Toxiferin I liefert bei der Bestrahlung bei Gegenwart von Sauerstoff als Hauptprodukt C-Alkaloid E; wird die Bestrahlung bei Gegenwart von Eosinammonium ausgeführt, so bildet sich als Hauptprodukt C-Alkaloid A. Durch Bestrahlung bei Gegenwart von Sauerstoff kann Desoxy-calebassin mit guter Ausbeute in C-Calebassin übergeführt werden.

Es wird darauf hingewiesen, dass sich mehrere Calebassenalkaloide zu Familien zusammenfügen lassen, deren Glieder durch konstitutionelle und genetische Beziehungen miteinander verbunden sind.

Zürich, Chemisches Institut der Universität

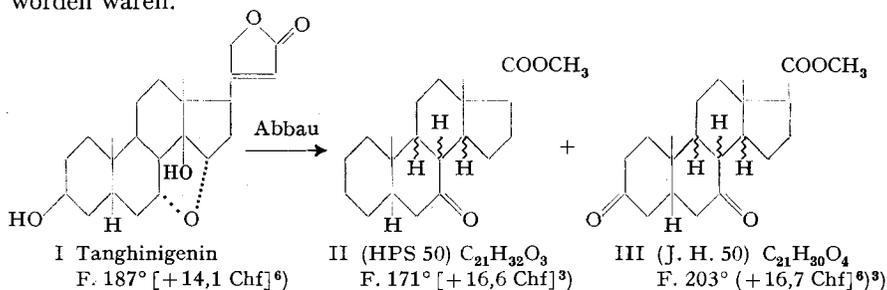
134. 7-Keto-5 β -ätiansäure-Derivate

Über Gallensäuren und verwandte Stoffe, 51. Mitteilung¹⁾

von R. Jungmann²⁾, H. P. Sigg, O. Schindler und T. Reichstein

(23. V. 58)

Tanghinigenin besitzt nach SIGG und Mitarbeitern³⁾ vermutlich die Formel I, in der lediglich die genaue Lage des Oxydringes nicht sicher bewiesen ist. Durch Abbau erhielten die genannten Autoren daraus zwei substit. Ätiansäure-methylester, denen die hypothetischen Formeln II und III zugeteilt wurden⁴⁾. Diese zwei Ester waren nämlich verschieden von zwei isomeren Estern, die LARDON⁷⁾ aus 3 α ,7 α ,12 α -Trihydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (IV) über den Ketoester VII auf anscheinend eindeutigen Weg erhalten hatte und denen die Formeln VIII und IX mit normalem Steringerüst zugeschrieben worden waren.



¹⁾ 50. Mitteilung: A. LARDON & T. REICHSTEIN, *Helv.* **41**, 904 (1958).

²⁾ Auszug aus der Diss. R. JUNGSMANN, Basel 1958.

³⁾ H. P. SIGG, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 1721 (1955).

⁴⁾ Formeln XXI und XXIII der damaligen Arbeit³⁾. Ester III wurde bereits früher⁶⁾ erhalten.

⁵⁾ H. HELFENBERGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **35**, 1503 (1952).

⁶⁾ H. P. SIGG, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 166 (1955).

⁷⁾ A. LARDON, *Helv.* **30**, 597 (1947).