

## 244. Über die Konstitution der Calebassen-Alkaloide C-Dihydro-toxiferin und C-Toxiferin-I und des Alkaloids Caracurin-V aus *Strychnos toxifera*. Synthetische Versuche mit WIELAND-GUMLICH-Aldehyd als Ausgangsstoff

36. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide<sup>1)</sup>

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

(10. X. 58)

C-Dihydro-toxiferin (I) ist von WIELAND, BÄHR & WITKOP erstmals aus Calebassencurare<sup>2)</sup>, seine Norverbindung (II) von ASMIS, WASER, SCHMID & KARRER aus der Rinde von *Strychnos toxifera*<sup>3)</sup> isoliert worden.

Zusammen mit C-Toxiferin-I<sup>4)</sup>, C-Alkaloid H<sup>5)</sup>, C-Iso-dihydro-toxiferin<sup>2)</sup>, Alkaloid 2<sup>6)</sup>, Caracurin-Va<sup>7)</sup> und Caracurin-VI<sup>8)</sup> gehört es in eine Gruppe von dimeren Alkaloiden mit gleichem, vermutlich  $\alpha$ -Methylen-indolin-Chromophor<sup>5)</sup> und (soweit bekannt) hoher negativer Drehung ( $[\alpha]_D \approx -600^\circ$ ).

C-Dihydro-toxiferin (I) zählt zu den stark toxischen C<sub>40</sub>-Alkaloiden<sup>9)</sup>. Es enthält 2 N-CH<sub>3</sub>-Gruppen und liefert bei der Ozonolyse Acetaldehyd<sup>3)</sup>. Bei der Dehydrierung mit Schwefel oder Zinkstaub hat man aus C-Dihydro-toxiferin (I) Isochinolin<sup>10)</sup>, aus seiner Norverbindung (II) mit Palladium in Spuren ein  $\beta$ -Carbolinderivat<sup>3)</sup> erhalten. Zinkstaubdestillation von I ergab  $\beta$ -Methyl- und  $\beta$ -Äthyl-indol<sup>10)</sup>.

In einer Reihe von Arbeiten, die in unserem Institut ausgeführt worden sind, hat sich herausgestellt, dass dem C-Dihydro-toxiferin innerhalb einer Gruppe bestimmter Calebassen-Alkaloide eine zentrale Stellung zukommt: durch Oxydation mit Luftsauerstoff in Pyridin-Essigsäure<sup>11)</sup> oder durch sensibilisierte Photooxydation<sup>12)</sup> kann es in C-Calebassin umgewandelt werden, durch Photooxydation in festem Zustand in C-Curarin-I<sup>12)</sup>; unter dem Einfluss von verdünnter Salzsäure geht es in C-Alkaloid D über<sup>7)</sup>. C-Calebassin

<sup>1)</sup> 35. Mitteilung W. ARNOLD, F. BERLAGE, K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **41**, 1505 (1958).

<sup>2)</sup> H. WIELAND, K. BÄHR & B. WITKOP, Liebigs Ann. Chem. **547**, 156 (1941).

<sup>3)</sup> H. ASMIS, P. WASER, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **38**, 1661 (1955).

<sup>4)</sup> H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **30**, 1162 (1947).

<sup>5)</sup> J. KEBRLE, H. SCHMID, P. WASER & P. KARRER, Helv. **36**, 102 (1953).

<sup>6)</sup> TH. WIELAND & H. MERZ, Chem. Ber. **85**, 731 (1952).

<sup>7)</sup> H. ASMIS, E. BÄCHLI, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **37**, 1993 (1954).

<sup>8)</sup> H. ASMIS, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **37**, 1983 (1954).

<sup>9)</sup> W. V. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **39**, 913 (1956).

<sup>10)</sup> H. WIELAND, B. WITKOP & K. BÄHR, Liebigs Ann. Chem. **558**, 144 (1947).

<sup>11)</sup> H. ASMIS, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **39**, 440 (1956).

<sup>12)</sup> K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **40**, 1999 (1957).

seinerseits liefert bei der Einwirkung von Ameisensäure-Essigsäureanhydrid<sup>13</sup>), C-Curarin-I, und bei Einwirkung von konz. Salzsäure<sup>14</sup>) das C<sub>20</sub>-Alkaloid C-Fluorocurarin, dessen Konstitution kürzlich teilweise aufgeklärt worden ist<sup>15</sup>).

Als höchst aufschlussreiche Reaktion erwies sich bei unseren Versuchen die Einwirkung verdünnter Mineralsäure auf C-Dihydro-toxiferin (I) und insbesondere auf seine Norverbindung II, wie wir unlängst schon in einer kurzen Notiz<sup>16</sup>) mitgeteilt haben.

Nor-dihydro-toxiferin (II) kann durch Hochvakuumdestillation von C-Dihydro-toxiferin-dichlorid erhalten werden. Erhitzt man es in 1-n. Schwefelsäure 5 Min. auf dem siedenden Wasserbad, so erhält man als Hauptprodukt (~40% Ausbeute) eine farblose, amorphe Verbindung III (in der Arbeit<sup>16</sup>) als Nor-hemi-dihydro-toxiferin bezeichnet) mit orangefarbener Cer(IV)-sulfat-Reaktion, gelber Zimtaldehyd-Salzsäure-Reaktion<sup>6</sup>) und einem Indolinspektrum. Durch sein IR.-Spektrum (Fig. 1) weist sich III als Aldehyd aus (Banden bei 3,56, 3,69 und 5,81  $\mu$ ; CCl<sub>4</sub>-Lösung).

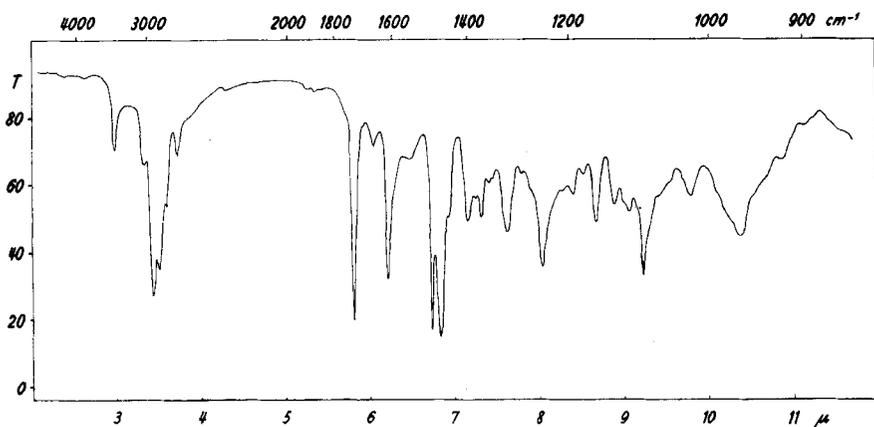
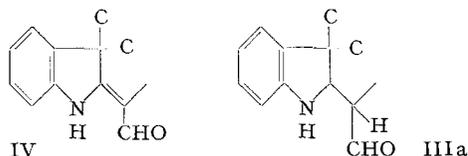


Fig. 1

IR.-Spektrum von 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyd (III) in CCl<sub>4</sub>

Angesichts der Ergebnisse am C-Fluorocurarin, für welches die Partialstruktur IV sichergestellt ist<sup>15</sup>), zogen wir für den Aldehyd III die Partialformel IIIa in Betracht.



<sup>13</sup>) H. VOLZ & TH. WIELAND, Liebigs Ann. Chem. **604**, 1 (1957).

<sup>14</sup>) A. ZÜRCHER, O. CEDER & V. BOEKELHEIDE, J. Amer. chem. Soc. **80**, 1500 (1958); H. FRITZ & TH. WIELAND, Liebigs Ann. Chem. **611**, 277 (1958).

<sup>15</sup>) W. v. PHILIPSBORN, H. MEYER, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **41**, 1257 (1958).

<sup>16</sup>) K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **41**, 1408 (1958).

Der Aldehyd III gleicht hinsichtlich des UV.-Spektrums und der Farbreaktionen dem Alkaloid Caracurin-VII aus *Strychnos toxifera*<sup>8)</sup>. Dieses zeigt jedoch im IR.-Spektrum keine Aldehydbanden. Wir mutmassten daher Maskierung der Aldehydgruppe und stiessen dadurch auf die Identität von Caracurin-VII und dem WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V)<sup>17)</sup>, dessen Aldehydgruppe nach F. A. L. ANET & SIR R. ROBINSON<sup>18)</sup> in einen Halbacetalring einbezogen ist.

Nunmehr lag die Annahme nahe, dass der Aldehyd III der 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyd ist<sup>17)</sup>. Um dies zu beweisen, führten wir III durch Reduktion mit Natriumborhydrid in den entsprechenden primären Alkohol VI über, welcher gut kristallisiert. Aus WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V) erhielten wir VI auf folgendem Weg (Formelübersicht): V wird durch Natriumborhydrid-Reduktion in das Glykol VII<sup>18)</sup> übergeführt. Die (allylständige) Hydroxylgruppe an C-Atom 18 in VII lässt sich mit Bromwasserstoff in Eisessig selektiv durch Brom ersetzen. Reduktion des (nicht isolierten) Bromids VIII mit Zinkstaub in Eisessig ergibt in 52% Ausbeute das O-Acetat des Alkohols VI. Nach Umesterung in 1-n. methanolischer Salzsäure erhält man VI selbst in 36% Ausbeute (bezogen auf VII). Die IR.-Spektren der aus dem Aldehyd III und aus WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V) erhaltenen Präparate von VI stimmen genau überein (Fig. 2), desgleichen die spez. Drehungen und die (allerdings etwas unscharfen) Smp. Die Mischprobe zeigt keine Smp.-Erniedrigung. Für den Aldehyd III ist damit die in der Formelübersicht angegebene Konstitution eines 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyds nachgewiesen.

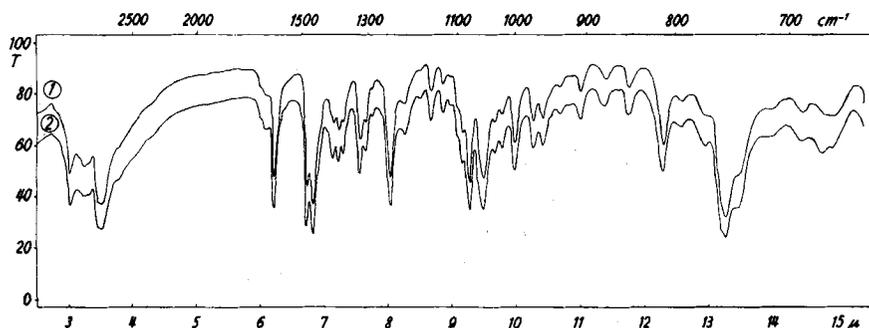


Fig. 2

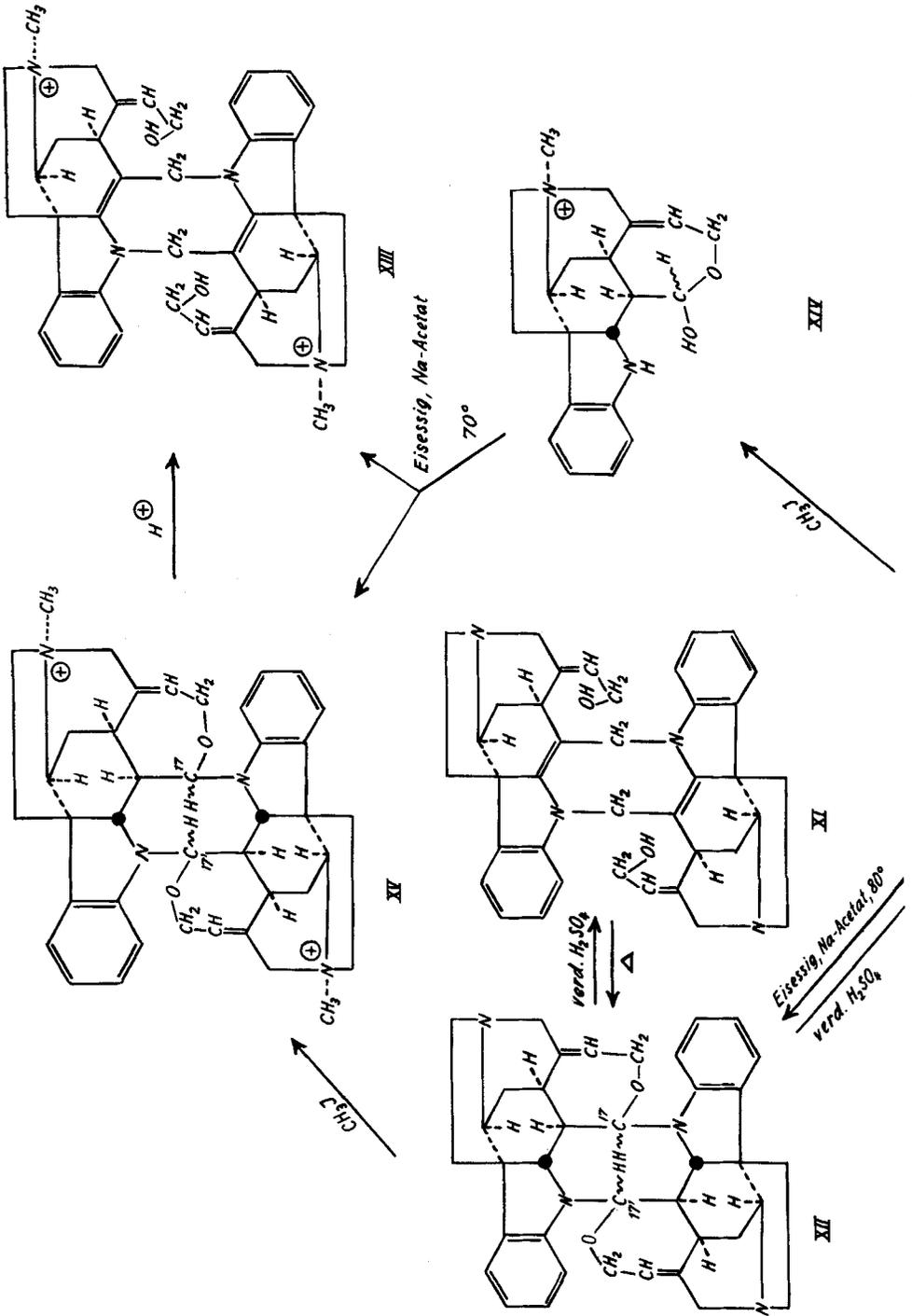
IR.-Spektrum des Alkohols VI in KBr

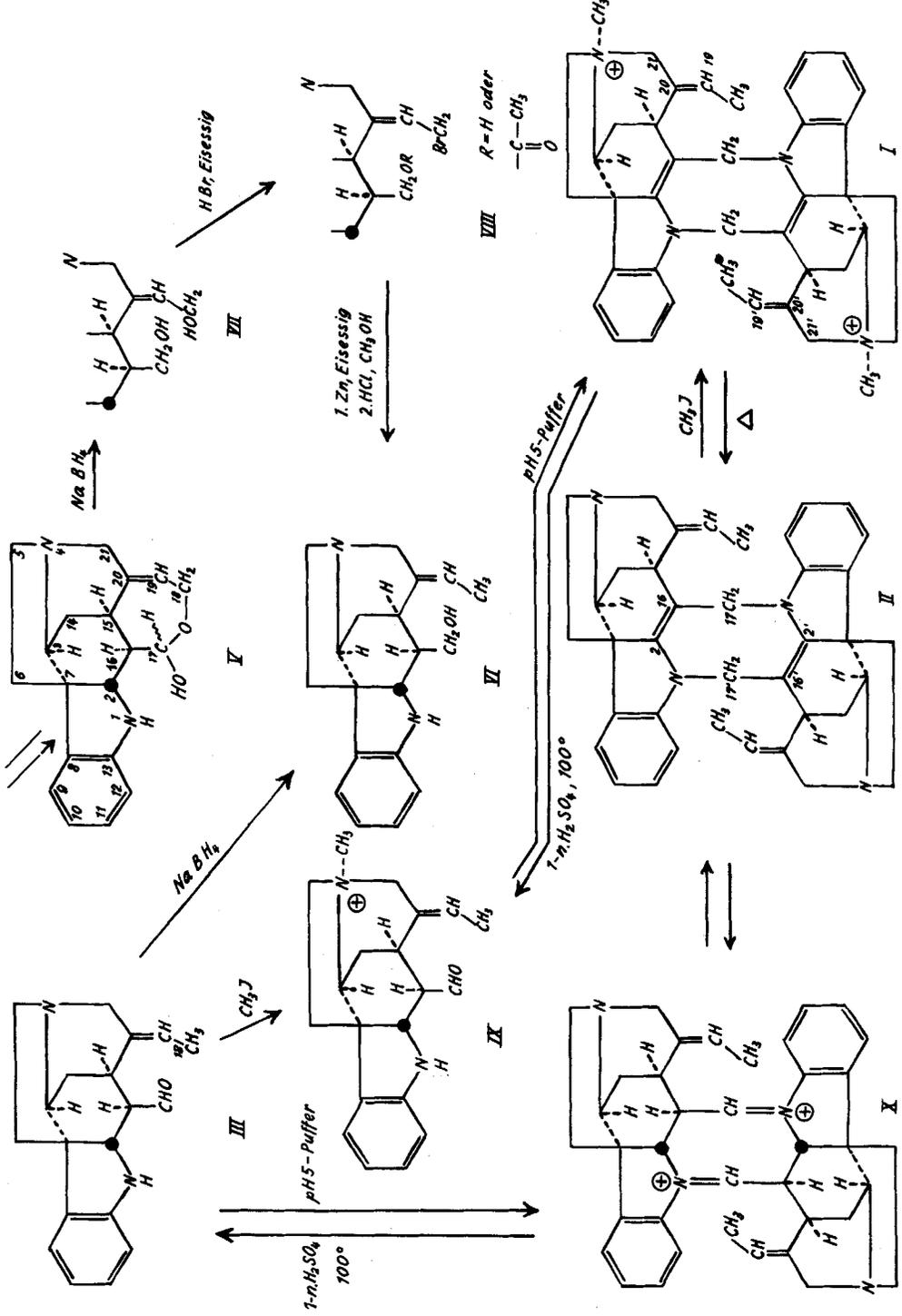
- ① aus III erhaltenes Präparat  
② aus V erhaltenes Präparat

Säureeinwirkung auf C-Dihydro-toxiferin (I) liefert die dem Aldehyd III entsprechende N<sub>(b)</sub>-Methoverbindung IX (Hemi-dihydro-toxiferin), welche bis jetzt nicht kristallisiert erhalten werden konnte. Beim Versuch, IX durch Chromatographie an Papierpulver zu reinigen, stellten wir fest, dass sich die

<sup>17)</sup> K. BERNAUER, S. K. PAVANARAM, W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **41**, 1405 (1958).

<sup>18)</sup> F. A. L. ANET & SIR R. ROBINSON, *J. chem. Soc.* **1955**, 2253.





Die Konfigurationsformeln sämtlicher auf dieser Tabelle aufgeführten Verbindungen entsprechen der absoluten Konfiguration des Strychnins, wie sie von A. F. PEERDEMAN (Acta crystallographica 9, 824 (1956)) angegeben wurde

Substanz teilweise in C-Dihydro-toxiferin zurückverwandelt. In guter Ausbeute gelingt die Rückumwandlung beim Erwärmen von IX im Acetatpuffer von pH 4–5 auf 70° unter Luftausschluss. (Bei einem «Kreisprozess»  $I \rightarrow IX \rightarrow I$  erhielt man C-Dihydro-toxiferin (I) als Pikrat in 65% Ausbeute zurück.)

Unterwirft man ein äquimolekulares Gemisch von III und IX diesen Reaktionsbedingungen, so entstehen nebeneinander C-Dihydro-toxiferin (I), Nor-dihydro-toxiferin (II) und als Produkt «gemischter» Kondensation  $N_{(b)}$ -Monometho-nor-dihydro-toxiferin. Zu Anfang unserer Untersuchungen diente uns dieses Experiment als Molekulargewichtstest für die Aldehyde III und IX<sup>16)</sup> 17).

Nor-dihydro-toxiferin (II) enthält dem IR.-Spektrum nach keine  $N_{(a)}$ -H-Gruppierung und ist sauerstofffrei<sup>3)</sup>; als Summenformel war zunächst  $C_{38}H_{40-42}N_4$  in Betracht zu ziehen. Daraus ergibt sich, dass die Spaltung in zwei Molekeln des Aldehyds III,  $C_{19}H_{22}ON_2$ , eine Hydrolyse ist, bei welcher pro  $C_{19}$

1. 1 Mol. Wasser angelagert,
2. eine Bindung C- $N_{(a)}$  gespalten und
3. eine Aldehydgruppe neu gebildet wird.

Es folgt daraus für Nor-dihydro-toxiferin eine Formel mit 40 H-Atomen und die Anwesenheit von zwei Doppelbindungen zusätzlich zu den beiden Äthylidendoppelbindungen. Diese zusätzlichen Doppelbindungen sind in zwei Vinylamingruppen enthalten und geben sich im IR.-Spektrum ( $CH_2Cl_2$ ) durch eine intensive  $\nu$  (C=C)-Bande<sup>19)</sup> bei  $6,05 \mu$  zu erkennen. Von den zwei verbleibenden Formulierungsmöglichkeiten für Nor-dihydro-toxiferin (II) mit 2–16- und 2'–16'- bzw. 16–17- und 16'–17'-Stellung<sup>20)</sup> der beiden Doppelbindungen ziehen wir auf Grund des UV.-Spektrums die erstere (Struktur II) vor<sup>21)</sup>.

Für C-Dihydrotoxiferin ergibt sich die Summenformel  $C_{40}H_{46}N_4^{++}$  und Konstitution I.

Die Spaltung des Nor-dihydro-toxiferins (II) dürfte über die Immoniumverbindung X oder eine äquivalente Verbindung ablaufen, die Rückreaktion  $III \rightarrow II$  desgleichen.

Ein  $\beta$ -Carbolinderivat<sup>3)</sup> und Isochinolin<sup>10)</sup> als Dehydrierungsprodukte sind nach Formel I nicht ohne weiteres zu erwarten. Dass diese Verbindungen gefunden worden sind, zeigt, welch tiefgreifende Veränderungen des Kohlenstoffgerüsts bei Dehydrierungen eintreten können.

Für Caracurin-Va (XI), welches bei milder Säureeinwirkung aus Caracurin-V (XII) entsteht<sup>7)</sup>, haben wir kürzlich schon die im Schema angegebene Formel vorgeschlagen, weil seine Umwandlung in Caracurin-VII<sup>7)</sup> (= WIELAND-GÜMLICH-Aldehyd (V)) völlig analog dem Übergang  $II \rightarrow III$  ist. Caracurin-Va (XI) ist inzwischen von uns noch einmal nach dem seinerzeit<sup>7)</sup> be-

<sup>19)</sup> N. J. LEONARD & V. W. GASH, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2781 (1954).

<sup>20)</sup> Wir verwenden die in Helv. **41**, 1409 (1958) eingeführte Numerierung.

<sup>21)</sup> Das UV.-Spektrum des Dihydro-toxiferins entspricht sehr gut einem  $\alpha$ -Methylenindolin-Chromophor (*loc. cit.*<sup>5)</sup>). Der alternative  $N_{(a)}$ -Vinyl-indolin-Chromophor scheint im UV. anders als I zu absorbieren, wie aus dem UV.-Spektrum des als Modell allerdings nicht ganz befriedigenden 10-n-Butyl-dehydro-strychnidins hervorgeht (A. BERTHO & K. H. LOEBMANN, Liebigs Ann. Chem. **588**, 182 (1954)). Versuche zur definitiven Lokalisierung der Doppelbindungen sind im Gange.

schriebenen Verfahren aus Caracurin-V hergestellt und in sein Chlormethylat übergeführt worden. Dieses ist, wie vermutet<sup>16)</sup>, mit C-Toxiferin-I-dichlorid (XIII) identisch, was durch sorgfältigen papierchromatographischen Vergleich und Photooxydation auf Papier<sup>12)</sup> zum C-Alkaloid E<sup>22)</sup> gezeigt wurde.

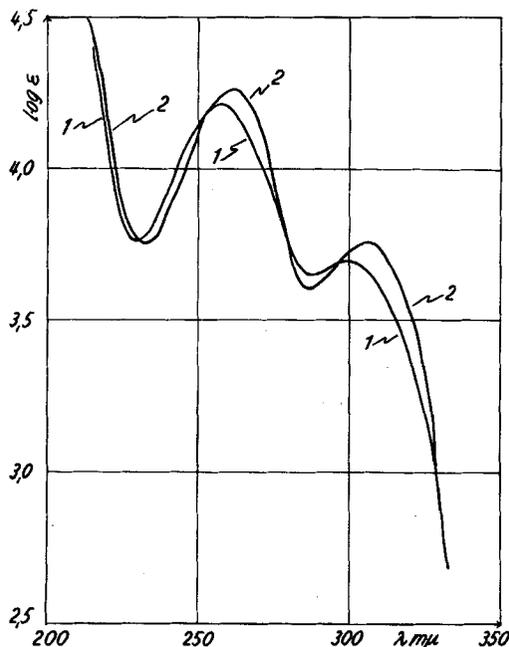


Fig. 3

UV.-Spektren von Caracurin-V-dihydrochlorid (MG = 657,66)

1 in Wasser ( $c = 6,13 \cdot 10^{-5}$ -m.)

2 in abs. Methanol ( $c = 6,19 \cdot 10^{-5}$ -m.)

Caracurin-V (XII) zeigt in wässriger und methanolischer Lösung ein Indolinspektrum (Fig. 3). Sein IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ) (Fig. 4) besitzt keine OH-Bande, dagegen starke Absorption im Ätherbereich. Nach diesen Befunden kommt für Caracurin-V die Konstitution XII in Betracht, die den gleichen siebengliedrigen Ring enthält wie der WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V). Andere noch denkbare Formeln mit Ätherringen erscheinen aus mechanistischen Gründen viel weniger wahrscheinlich.

Wir haben verschiedene Wege eingeschlagen, um Dihydro-toxiferin (I) aus dem WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V) aufzubauen. Der erste hier beschriebene Weg führt zu einem Dihydro-toxiferin I\*, welches sich vom natürlichen C-Dihydro-toxiferin (I) vermutlich durch Stereoisomerie an den 19–20- bzw. 19'–20'-Doppelbindungen unterscheidet<sup>23)</sup>.

<sup>22)</sup> K. BERNAUER, F. BERLAGE, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **41**, 1202 (1958).

<sup>23)</sup> Zur Vermeidung einer Doppelnummerierung erhalten Verbindungen, bei welchen diese Unsicherheit besteht, die gleichen römischen Ziffern wie die entsprechenden Verbindungen der natürlichen Reihe, jedoch mit einem Stern versehen.

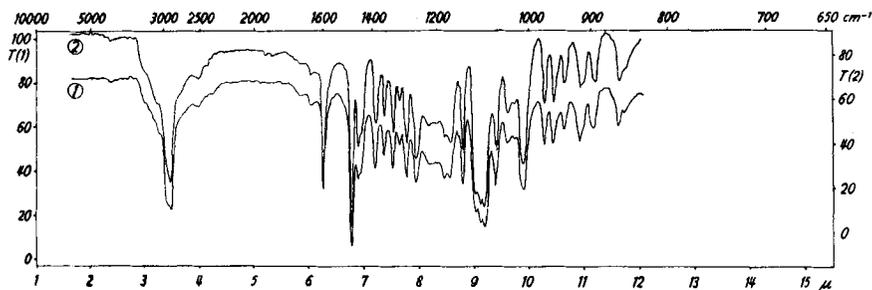


Fig. 4

IR.-Spektrum von Caracurin-V (XII) in  $\text{CHCl}_3$ 

- ① natürliche Verbindung  
② synthetische Verbindung

WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V) liefert beim Behandeln mit Bromwasserstoff/Eisessig/Phosphor in der Hitze, gefolgt von Reduktion mit Zinkstaub in der Kälte, in 10–14-proz. Ausbeute (bezogen auf verbrauchten Aldehyd (V)) einen amorphem, nicht völlig rein erhaltenen 18-Desoxy-aldehyd (III\*; IR.-Banden bei 3,53, 3,71 und 5,81  $\mu$ ;  $\text{CCl}_4$ ). Der synthetische Aldehyd wird durch kurze Behandlung mit Methyljodid in Benzol in seine  $\text{N}_\beta$ -Methoverbindung umgewandelt, die als Chlorid beim Erwärmen mit Acetatpuffer von pH 4,6 (s. o.) in 36-proz. Ausbeute ein kristallisiertes Dichlorid ergibt. Das synthetische Produkt besitzt dasselbe IR.-Spektrum (Fig. 5) und dieselbe spez.

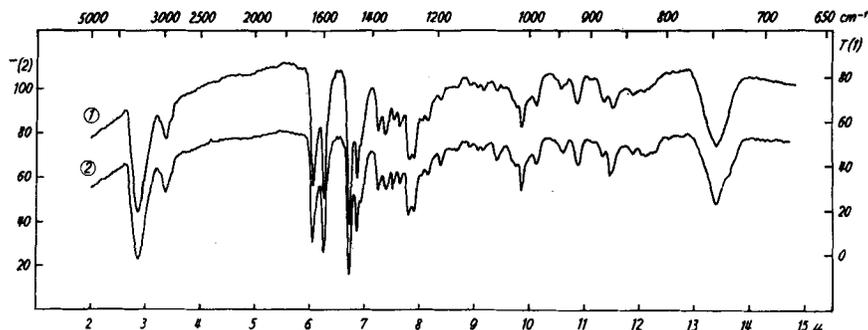


Fig. 5

IR.-Spektrum von C-Dihydro-toxiferin-dichlorid (I) bzw. I\* in KBr

- ① synthetische Verbindung (I\*)  
② natürliche Verbindung (I)

Drehung ( $[\alpha]_D = -599 \pm 4^\circ$ ; 50-proz. Alkohol) wie authentisches C-Dihydro-toxiferin-dichlorid<sup>24)</sup>. Auch in den Farbreaktionen mit Cer(IV)-sulfat und Eisen(III)-chlorid-Schwefelsäure, bei der Papierchromatographie, sowie in der Photooxydation auf dem Papier<sup>12)</sup> verhalten sich die beiden Präparate gleich.

<sup>24)</sup> H. WIELAND, K. BÄHR & B. WITKOP<sup>2)</sup> geben für unter verschiedenen Bedingungen getrocknetes C-Dihydro-toxiferin-dichlorid  $[\alpha]_D$ -Werte (50-proz. Alkohol) von  $-599^\circ$  bis  $-611^\circ$  an.

Ferner gibt das synthetische Chlorid bei der Thermolyse im Hochvakuum eine amorphe tertiäre Base II\*, die nach chromatographischer Reinigung an Aluminiumoxyd ein IR.-Spektrum zeigt, das mit demjenigen eines analog hergestellten Präparates von Nor-dihydro-toxiferin (II) identisch ist (Fig. 6). Auch die UV.-Spektren der beiden Norbasen sowie ihre spez. Drehungen ( $[\alpha]_D = -567^\circ \pm 8^\circ$  bzw.  $-581^\circ \pm 8^\circ$ ; Methanol) zeigen keine signifikanten Unterschiede.

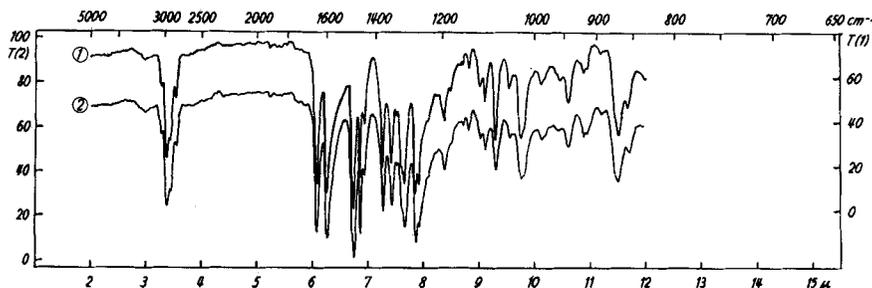


Fig. 6

IR.-Spektrum von Nor-dihydro-toxiferin in  $\text{CCl}_4$ 

- ① natürliche Verbindung (II)  
 ② synthetische Verbindung (II\*)

Das Pikrat von authentischem C-Dihydro-toxiferin (I) kristallisiert aus Aceton/Wasser in Blättchen, die bei  $182\text{--}185^\circ$  schmelzen. Das Pikrat der synthetischen diquartären Verbindung kristallisiert aus demselben Lösungsmittel nur schwierig in Form von Nadelchen, die nach weiteren Umkristallisationen bei  $244\text{--}248^\circ$  unter Zersetzung schmelzen. Die beiden Pikrate lassen sich selbst durch Animpfen nicht ineinander umwandeln. Das verschiedene Verhalten der Pikrate ist das einzige, von uns bisher angetroffene Merkmal, in dem sich C-Dihydro-toxiferin (I) und das synthetische Produkt I\* voneinander unterscheiden. Unter Vorbehalt lässt sich daraus der Schluss ziehen, dass die beiden Stoffe nicht identisch sind. Da aber alle anderen Eigenschaften (UV-, IR-Absorptionen, spez. Drehungen, Farbreaktionen, Rf-Werte usw.) innerhalb der Fehlergrenze der jeweiligen Bestimmungsmethode keinen Unterschied erkennen lassen, müsste die Nichtidentität der beiden Präparate durch eine sehr kleine strukturelle Verschiedenheit bedingt sein. Die Herstellungsmethode für das synthetische Produkt liesse eine solche Verschiedenheit in den Seitenketten erwarten. Die Möglichkeit, dass an Stelle der Äthylidengruppen zwei Vinylgruppen vorliegen, ist auf Grund des IR.-Spektrums (keine Vinylbanden) auszuschliessen. Auch eine Wanderung der beiden Doppelbindungen in die 20,21- bzw. 20',21'-Stellungen (Neo-Reihe) ist schon wegen der Übereinstimmung der Drehungen von Dihydro-toxiferin-dichlorid und seiner Norverbindung mit denen der entsprechenden synthetischen Produkte auszuschliessen<sup>25)</sup>. Einzig eine Isomerie an den 19,20- bzw. 19',20'-Doppelbindungen, durch welche in der weitgehend starren Molekel des Dihydro-toxiferins die physikalischen und

<sup>25)</sup> Vgl. z. B. Strychnin und Neo-strychnin, die in Chloroform  $[\alpha]_D -139^\circ$  bzw.  $+215^\circ$  zeigen.

chemischen Eigenschaften kaum beeinflusst würden, käme in Frage. Im natürlichen Produkt sind die C-Atome 18 und 18' dem Molekelzentrum zugewandt (s. o.), während sie im synthetischen Produkt nach der anderen Seite gerichtet sein könnten. Da bei der reduktiven Entfernung des Broms mit Zinkstaub aus Verbindung VIII die Geometrie der Doppelbindung erhalten bleibt (vgl. VIII  $\rightarrow$  VI), müsste die Isomerisierung in unserem Falle bei der Umsetzung des WIELAND-GUMLICH-Aldehyds (V) mit Bromwasserstoff-Eisessig-Phosphor zum Allylbromidderivat stattfinden.

Im Anschluss an die Beobachtung, dass zwei Molekeln 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (III) leicht zu Nor-dihydro-toxiferin (II) zusammentreten, haben wir gefunden, dass WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V) in Eisessig + wasserfreiem Natriumacetat bei 80° (Luftausschluss) neben wenig Nor-C-toxiferin-I (XI) in 71% Ausbeute (bezogen auf umgesetztes V) Caracurin-V (XII) liefert. Die Identität ergibt sich aus dem IR.-spektroskopischen Vergleich mit einem Originalpräparat (Fig. 4), der Überführung in Caracurin-V-dichlormethylat (XV) (papierchromatographischer Vergleich) und der Umwandlung in Nor-C Toxiferin-I (XI) bzw. C-Toxiferin-I (XIII).

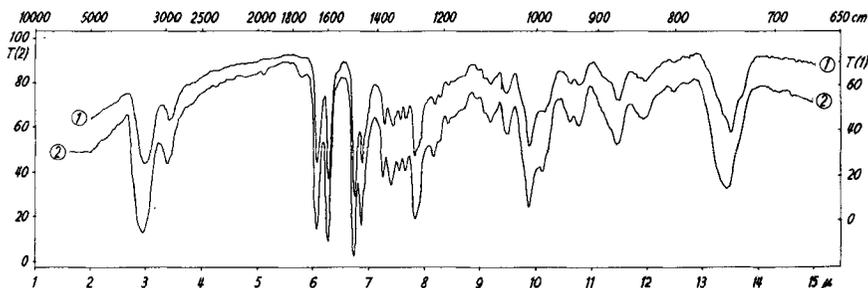


Fig. 7

IR.-Spektrum von C-Toxiferin-I-dichlorid (XIII) in KBr

- ① natürliche Verbindung
- ② synthetische Verbindung

Aus WIELAND-GUMLICH-Aldehyd-chlormethylat (XIV) erhält man mit Eisessig und Natriumacetat bei 70° ein Gemisch von C-Toxiferin-I-dichlorid (XIII) und Caracurin-V-dichlormethylat (XV)<sup>26)</sup><sup>27)</sup>.

Letzteres kann durch Erwärmen in einer schwach sauren Pufferlösung in C-Toxiferin-I (XIII) umgewandelt werden<sup>26)</sup>. Die geschilderten Wege zur Gewinnung des C-Toxiferins-I und des Caracurins-V aus WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V) stellen angesichts der Strychnin-Totalsynthese von R. B. WOOD-

<sup>26)</sup> Experimentelle Einzelheiten in einer folgenden Mitteilung. Das synthetische C-Toxiferin-I-dichlorid wurde u. a. durch sein IR.-Spektrum (Fig. 7) identifiziert.

<sup>27)</sup> Herr Prof. A. R. BATTERSBY teilte uns brieflich freundlichst mit, dass er zusammen mit H. F. HODSON die von uns mit Hemi-nor-dihydro-toxiferin (= 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyd) erstmals durchgeführte und beschriebene Dimerisierungsreaktion<sup>16)</sup> auf den N<sub>(b)</sub>-Metho-WIELAND-GUMLICH-aldehyd angewandt hat, wobei erwartungsgemäss C-Toxiferin entstand, dessen Formel wir bereits angegeben hatten<sup>16)</sup> (von uns schon früher in einer Patentanmeldung erwähnt).

WARD und Mitarbeitern<sup>28)</sup> und der Tatsache, dass WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V) aus Strychnin gewonnen wird<sup>29)</sup>, zugleich formale Totalsynthesen dar.

Der WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V) enthält noch 5 von den 6 Asymmetriezentren des Strychnins, wenn man das Halbacetal-C-Atom ausser Betracht lässt. Da er durch Kondensation mit Malonsäure in Strychnin zurückverwandelt werden kann<sup>30)</sup>, dürfte er den gleichen sterischen Bau wie dieses<sup>31)</sup> besitzen. Daraus folgen die im Schema angegebenen Stereoformeln für Caracurin-V (XII)<sup>32)</sup>, Caracurin-V-dichlormethylat (XV)<sup>33)</sup>, Nor-toxiferin-I (XI) und C-Toxiferin-I (XIII)<sup>33)</sup>. Aus unseren Ergebnissen (S. 2295) folgt weiter, dass der Aldehyd III in sterischer Hinsicht mit dem WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V) übereinstimmt, womit sich die Stereoformeln für Nor-dihydro-toxiferin (II) und C-Dihydro-toxiferin (I)<sup>33)</sup> ergeben.

Im C-Dihydro-toxiferin sind zwei Molekeln  $N_{(b)}$ -Metho-18-desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyd (= Hemi-dihydro-toxiferin) vereinigt, im C-Toxiferin-I zwei Molekeln  $N_{(b)}$ -Metho-WIELAND-GUMLICH-aldehyd. Wir nehmen an, dass C-Alkaloid H das entsprechende Mischprodukt aus einer Molekel  $N_{(b)}$ -Metho-18-desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyd und einer Molekel  $N_{(b)}$ -Metho-WIELAND-GUMLICH-aldehyd darstellt<sup>34)</sup>. An C-Alkaloid H dürften sich die C-Alkaloide F und G als dem C-Calebassin bzw. C-Curarin-I analoge Verbindungen anschliessen<sup>22)</sup>. Caracurin-VI ist vermutlich Nor-C-alkaloid H.

Daraus ergibt sich nunmehr hinsichtlich der biogenetischen Zusammenhänge ein überraschend einfaches und zugleich schönes Bild: Von den Aldehyden III und V leiten sich 16 von insgesamt etwa 60 Alkaloiden aus Calebassencurare und südamerikanischen Strychnosarten ab, nämlich

von III die Alkaloide C-Dihydro-toxiferin, C-Curarin-I, C-Calebassin, C-Alkaloid D, Nor-dihydro-toxiferin und C-Fluorocurarin;

von V die Alkaloide C-Toxiferin-I, C-Alkaloid E, C-Alkaloid A, Caracurin-Va, Caracurin-V und Caracurin-II<sup>7)</sup>;

von III und V die Alkaloide C-Alkaloid H, C-Alkaloid G, C-Alkaloid F und Caracurin-VI.

Es ist zu erwarten, dass sich noch weitere Calebassen-Alkaloide als Abkömmlinge der Aldehyde III und V zu erkennen geben werden.

Darüber darf jedoch nicht vergessen werden, dass es etliche Curarealkaloide aus Calebassen und südamerikanischen *Strychnos*-Arten gibt, die erwiesenermassen Derivate des  $\beta$ -Carbolins sind.

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

<sup>28)</sup> J. Amer. chem. Soc. **76**, 4749 (1954).

<sup>29)</sup> H. WIELAND & W. GUMLICH, Liebigs Ann. Chem. **494**, 191 (1932); H. WIELAND & K. KAZIRO, *ibid.* **506**, 60 (1933).

<sup>30)</sup> F. A. L. ANET & SIR R. ROBINSON, Chemistry & Ind. **1953**, 2253.

<sup>31)</sup> Über die Stereochemie des Strychnins siehe R. H. F. MANSKE & H. L. HOLMES, The Alkaloids, Vol. II, New York 1952, S. 536 und ff.

<sup>32)</sup> Die Konfiguration an den C-Atomen 17 und 17' muss offen bleiben.

<sup>33)</sup> Die Konfiguration an den quartären  $N_{(b)}$ -Atomen folgt aus Modellbetrachtungen.

<sup>34)</sup> Versuche zur Synthese von C-Alkaloid H sind im Gange.

### Experimenteller Teil<sup>35)</sup>

1. *Nor-dihydro-toxiferin (II)*. 128 mg Dihydro-toxiferin-dichlorid werden in methanolischer Lösung auf 20 Kugelrohre aus Pyrexglas verteilt. Beim Eindampfen im Stickstoffstrom achtet man darauf, dass sich ein gleichmässiger Substanzfilm bildet. Die Kugelrohre werden im Hochvakuum ( $< 0,001$  Torr) im Metallbad während ca. 5 Min. auf 240–300° (ansteigend) erhitzt, wobei sich II in dem kalten Teil der Rohre niederschlägt. Die Destillate werden in benzolischer Lösung an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (BROCKMANN, 12% Wasser) chromatographiert. Die Reinfractionen enthalten zusammen 106 mg Nor-dihydro-toxiferin (II). (Kristallisierte Salze von II sind in der Arbeit<sup>3)</sup> beschrieben.) Eine Probe wird mit Methyljodid quartärisiert und nach Überführung in die Chloridform mit authentischem Dihydro-toxiferin-dichlorid verglichen, wobei sich Identität ergibt (Papierchromatogramme, IR.-Spektrum).

2. *18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyd (III) aus Nor-dihydro-toxiferin (II)*. 96,4 mg II werden in 4 ml 1-n.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gelöst und 4 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man kühlt rasch ab, macht mit Natronlauge alkalisch und extrahiert erschöpfend mit Chloroform. Den Extrakt bringt man nach Trocknen über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  i. V. zur Trockne. Der Rückstand, soweit er in Benzol löslich ist, wird an 20 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (BROCKMANN, 12% Wasser) zuerst mit Benzol, dann mit Benzol-Äther chromatographiert. Die Fraktionen 12–22 (von insgesamt 25 Fraktionen) enthalten nach IR.-spektroskopischer Kontrolle den reinen Aldehyd III, zusammen 42,5 mg. Alle Versuche, die Substanz zum Kristallisieren zu bringen, blieben ohne Erfolg. IR.-Spektrum s. Fig. 1.

3. *Alkohol VI aus 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyd (III)*. 28,3 mg chromatographisch reinen Aldehyds III werden in 3 ml abs. Methanol gelöst und mit 11,5 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach 30 Min. gibt man nochmals 10,0 mg Natriumborhydrid zur Reaktionsmischung. Nach weiteren 30 Min. verdünnt man mit 3 ml Wasser und verreibt das Methanol im Stickstoffstrom. Die verbleibende wässrige Suspension wird erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung bringt man nach Trocknen mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  im Stickstoffstrom zur Trockne. Der Rückstand wird mit Benzol-Äther an 5 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (BROCKMANN, 12% Wasser) chromatographiert. 6 von insgesamt 11 Fraktionen kristallisieren gut beim Anreiben mit Benzol. Sie enthalten insgesamt 25,6 mg einer Substanz, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus abs. Äther und einer Kristallisation aus Benzol bei 170–174° schmilzt. Das 4 Std. bei 80°/0,001 Torr getrocknete Präparat stimmt hinsichtlich der IR.-Spektren in KBr (Fig. 2) und in Chloroform genauestens mit dem unter 4. erhaltenen überein. Der Misch-Smp. zeigt keine Erniedrigung.  $[\alpha]_D^{19} = -36,4^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0,2643$ , Methanol).

4. *Alkohol VI aus WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V)*. 230 mg «WIELAND-GUMLICH-Glykol» (VII)<sup>18)</sup> werden in 10 ml Eisessig gelöst und mit 20 ml HBr-Eisessig (bei 0° gesättigte Lösung, 3:100 verdünnt) versetzt. Es fällt sofort ein farbloser Niederschlag aus. Man belässt die Reaktionsmischung unter gelegentlichem Umschütteln 48 Std. bei Raumtemperatur. Dabei geht ein grosser Teil des Niederschlags in Lösung, der Rest hat sich in einen Sirup verwandelt. Man engt i. V. auf etwa einen Drittel ein und versetzt dann mit abs. Äther. Man dekantiert ab und wäscht den Niederschlag mehrfach mit abs. Äther. Schliesslich wird der Niederschlag mit 200 ml Eisessig und 5 g Zinkstaub versetzt und 4 Std. mit dem Vibromischer kräftig gerührt. Anschliessend spült man die Gefässwände, an denen noch etwas ungelöste Substanz haftet, mit Methanol ab. Nach zweistündigem Stehen wird dann filtriert und mit Methanol nachgewaschen. Das Filtrat bringt man i. V. zur Trockne. Den Rückstand löst man in verd. Ammoniak und schüttelt die Lösung mehrfach mit Chloroform aus. Die Chloroformlösung wird über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Benzol ausgezogen; den Auszug chromatographiert man in Benzol an 20 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (BROCKMANN, 12% Wasser). Die Fraktionen 3–12 enthalten zusammen 130 mg kristallisiertes VI-O-Acetat (O-Acetylbande

<sup>35)</sup> Smp. auf dem Heizblock bestimmt. Papierchromatographien mit den Gemischen C und D nach H. SCHMID, J. KEHRLE & P. KARRER, Helv. 35, 1864 (1952).

im IR.). Man kocht diese Substanz 2 Std. mit 10 ml 1-n. methanol. HCl unter Rückfluss. Chromatographie des Umesterungsproduktes mit Benzol-Äther an 20 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (BROCKMANN, 12% Wasser) liefert in den Fraktionen 8–18 zusammen 80,7 mg des Alkohols VI. Nach Umkristallisation wie unter 3. schmilzt die Substanz bei 170–173°.  $[\alpha]_D^{25} = -34,8^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,2826$ , Methanol). IR.-Spektrum in KBr: Fig. 2. Zur Analyse destilliert man das Präparat bei einem Druck  $< 0,001$  Torr im Kugelrohr, wobei es ab etwa 170° übergeht.  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ON}_2$  (296,40) Ber. C 76,99 H 8,16% Gef. C 77,27; 76,79 H 8,43; 8,41%

5. *18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyd-chlormethylat (IX) aus Dihydrotoxiferin-dichlorid (I). Rückumwandlung von IX in I.* 17,9 mg I-Dichlorid werden 5 Min. mit 3 ml 1-n. Schwefelsäure auf siedendem Wasserbad erhitzt. Anschliessend kühlt man rasch ab und entnimmt eine Probe zur papierchromatographischen Kontrolle, die ergibt, dass nur noch Spuren von I vorhanden sind. Die Hauptmenge der Lösung versetzt man mit 370 mg Natriumacetat (wasserfrei). Nach Entgasen im Hochvakuum erwärmt man die Lösung im Einschlussrohr 4 Std. auf 70°, worauf man sie durch eine Säule von Amberlite IRA 400 (Cl<sup>-</sup>-Form) gibt und i. V. eindampft. Den Rückstand laugt man mit abs. Äthanol aus. Den Extrakt bringt man i. V. zur Trockne. Das so erhaltene rohe I-Dichlorid löst man in wenig Wasser, worauf man mit Natriumpikrat-Lösung das I-Dipikrat ausfällt. Nach Zentrifugieren und Waschen mit Wasser kann das Pikrat aus Aceton-Wasser kristallisiert werden. Nach Trocknen im Vakuumexsikkator erhält man 14,3 mg I-Dipikrat. Aus der Mutterlauge können noch 4,1 mg etwas weniger reiner, aber kristallisierter Substanz erhalten werden. Identitätsnachweis durch Papierchromatogramme, Farbreaktionen und IR.-Spektrum des aus dem Pikrat erhaltenen Chlorids, sowie Smp. und Misch-Smp. des Pikrats.

6. *Molekulargewichtstest für die Aldehyde III und IX durch «Mischkondensation».* 8,14 mg Nor-dihydro-toxiferin (II) und 9,7 mg Dihydro-toxiferin-dichlorid (I) werden zusammen mit 2 ml 1-n. Schwefelsäure 5 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Anschliessend kühlt man rasch ab und versetzt mit 250 mg Natriumacetat (wasserfrei). Man verfährt mit der Mischung wie unter 5. Die resultierenden Chloride liefern im Papierchromatogramm mit Gemisch D drei Flecke, die sich anhand mitlaufender Vergleichssubstanzen als Dihydro-toxiferin-dichlorid, Nor-dihydro-toxiferin-monochlormethylat und Nor-dihydro-toxiferin erweisen. Es werden auch Mischchromatogramme ausgeführt. Schliesslich trennt man das Chloridgemisch noch mikropräparativ auf Papier und kontrolliert die UV.-Spektren der drei Verbindungen.

7. *Identitätsnachweis von Caracurin-Va-dichlormethylat mit C-Toxiferin-I-dichlorid.* Etwa 5 mg Caracurin-Va (freie Base) werden in wenig Benzol mit überschüssigem Methyljodid versetzt, worauf man etwa 15 Min. schwach erwärmt. Dabei fällt das Dimethojodid des Caracurins-Va aus. Man vertreibt Benzol und Methyljodid im Stickstoffstrom und führt den Rückstand an Amberlite IRA 400 (Cl<sup>-</sup>-Form) in das Chlorid über, welches man an einem Bogen WHATMAN-1-Papier (sorgfältig mit Methanol gewaschen) mit Gemisch C während 38 Std. absteigend chromatographiert. Authentisches C-Toxiferin-I-dichlorid wird genau gleich chromatographiert. Die Zonen beider Substanzen werden mit Methanol eluiert. Die Eluate dienen zum Identitätsnachweis durch UV.-Spektren, Mischchromatogramme mit den Fließmitteln C und D und durch Belichtungsversuche auf Papier<sup>12</sup>).

8. *Darstellung von WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V) aus Caracurin-V (XII).* 10 mg Caracurin-V-dichlorid<sup>7</sup>) werden in 20 ml 0,05-n. Schwefelsäure gelöst und 4 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann neutralisiert man durch Zugabe von Bariumcarbonat. Durch Zentrifugieren trennt man vom Barium-sulfat und -carbonat ab. Den Niederschlag wäscht man zweimal mit Wasser. Die Flüssigkeit dampft man i. V. ein; den Rückstand löst man in abs. Methanol. Die methanolische Lösung wird filtriert und i. V. zur Trockne gebracht. Den jetzt verbleibenden Rückstand führt man an Amberlite IRA 400 (Cl<sup>-</sup>-Form) ins Chlorid über, welches an WHATMAN-1-Papier (mit Methanol gewaschen) mit Fließmittel C chromatographiert wird. Man eluiert die Zone, die das WIELAND-GUMLICH-Aldehyd-hydrochlorid enthält, mit Methanol. Das Eluat wird durch Mischchromatogramme mit authentischem WIELAND-GUMLICH-Aldehyd-hydrochlorid ver-

glichen. Aus dem grössten Teil des Eluats setzt man an Amberlite IRA 400 (OH<sup>-</sup>-Form) die Base in Freiheit, die aus Benzol kristallisiert wird. Das IR.-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>) der Base stimmt mit dem des authentischen WIELAND-GUMLICH-Aldehyds überein. Schliesslich setzt man noch eine Probe der Base in Benzol mit Methyljodid um. Das aus dem Jodmethylat erhaltene Chlorid erweist sich im Mischchromatogramm mit den Fließmitteln C und D als identisch mit einem auf gleiche Weise aus WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V) hergestellten Präparat.

9. *C-Dihydrotoxiferin-dichlorid (I\*) aus WIELAND-GUMLICH-Aldehyd.* 100 mg WIELAND-GUMLICH-Aldehyd werden in 1,5 ml 40-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure und 2 ml Eisessig gelöst und mit 50 mg rotem Phosphor versetzt; die Mischung wird 3½ Std. unter Rückfluss am siedenden Wasserbad erhitzt. Anschliessend wird vom Phosphor abfiltriert, das Filtrat mit 1,5 ml Eisessig verdünnt und unter kräftigem Rühren innerhalb von 30 Min. mit 100 mg Zinkstaub versetzt. Darnach wird vom überschüssigen Zinkstaub abfiltriert, mit etwas Eisessig nachgewaschen, das Filtrat mit wässrigem Ammoniak auf pH 8-9 gebracht und mit Äther-Methylenchlorid 3:1-Gemisch mehrmals ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge werden nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat im Vakuum eingedampft. Auf diese Weise werden insgesamt 1,6 g WIELAND-GUMLICH-Aldehyd in Portionen zu 100 mg umgesetzt. Das vereinigte Rohprodukt (ca. 1,5 g) hat man in Benzol-Methylenchlorid 6:4-Gemisch an 90 g Aluminiumoxyd (BROCKMANN, 10% Wasser) chromatographiert. Der gewünschte 18-Desoxy-aldehyd III\* befindet sich in den ersten, nicht kristallisierenden Eluaten. Die Abgrenzung gegenüber den späteren, mit Benzol-Chloroform und Chloroform eluierbaren, neben dem unveränderten WIELAND-GUMLICH-Aldehyd noch andere Produkte enthaltenden Fraktionen erfolgt durch IR.-Analyse. Man erhält 100 mg bereits recht reinen 18-Desoxy-aldehyd III\* neben 1,2 g eines Basengemisches, aus dem durch Kristallisation 0,85 g kristallisierter WIELAND-GUMLICH-Aldehyd zurückgewonnen wird. Die Ausbeute an rohem 18-Desoxy-aldehyd III\* beträgt, bezogen auf verbrauchten WIELAND-GUMLICH-Aldehyd, ca. 10-14%.

100 mg des 18-Desoxy-aldehyds III\* werden in 3 ml Benzol gelöst und mit 6 ml reinem Methyljodid versetzt. Nach 5 Min. bei 20° wird das ausgefallene Jodmethylat abgesaugt, mit Äther nachgewaschen, getrocknet (130 mg) und in wässrig-acetonischer Lösung an Amberlite IRA 400 (Chloridform) in üblicher Weise in das Chlorid umgewandelt. Das erhaltene amorphe Chlorid wird in einer Lösung von 240 mg Eisessig und 368 mg Natriumacetat, 3H<sub>2</sub>O in 4 ml Wasser (pH 4,6) aufgenommen, die Reaktionsmischung in einem Bombenrohr unter gutem Hochvakuum eingeschmolzen und anschliessend 4 Std. auf 70° erhitzt. Danach verdünnt man mit 2 ml Wasser und fällt durch Zusatz von gesättigter wässriger Natriumpikratlösung das Pikrat, das nach sorgfältigem Waschen mit Wasser an Amberlite IRA 400 in bekannter Weise in das Chlorid umgewandelt wird. Das erhaltene rohe Chlorid (100 mg) wird in Lösungsmittel «C» an Cellulosepulver (WHATMAN standard grade) der Verteilungschromatographie unterworfen. Die Fraktionen 27-48 enthalten, wie aus Papierchromatogrammen und Farbreaktionen hervorgeht, 50 mg eines recht reinen Dichlorids. Nach Umkristallisation aus Methanol/Äther gewinnt man 40 mg kristallisiertes Dichlorid, das noch zweimal aus diesem Lösungsmittelgemisch umkristallisiert wird. Es handelt sich um Dihydro-toxiferin-dichlorid bzw. das an den Doppelbindungen 19-20 bzw. 19'-20' stereoisomere Dihydro-toxiferin-dichlorid.

Das synthetische Chlorid zeigt bei der Papierchromatographie mit den Lösungsmitteln «C» und «D» dieselben R<sub>f</sub>-Werte wie authentisches Dihydro-toxiferin-dichlorid. Die Farbreaktionen der beiden Präparate mit Cer(IV)-sulfat und Eisen(III)-chlorid/Schwefelsäure sind die gleichen. Nach Belichtung auf dem Papier liefern beide Stoffe Chromatogramme, die sich voneinander nicht unterscheiden lassen. Zur Aufnahme des IR.-Spektrums (KBr, siehe Fig. 5) sowie der Drehungen werden authentisches Dihydro-toxiferin-dichlorid und das synthetische Chlorid 5 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

Das synthetische Chlorid zeigt  $[\alpha]_D^{20} - 599 \pm 4^\circ$  (c = 0,583; 50-proz. Alkohol).

Eine Probe des synthetischen Chlorids in Wasser wird durch Zusatz von Natriumpikratlösung in das Pikrat umgewandelt, welches aus Aceton/Wasser nur schwierig kristal-

liert und nach dreimaligem Umkristallisieren aus diesem Lösungsmittelgemisch in Form von Nadelchen anfällt. Diese schmelzen bei 244–248° unter Zersetzung (Einbringen des Präparates auf das auf 210° vorgeheizte Schmelzpunktmikroskop). Authentisches Dihydro-toxiferin-dipikrat liefert, auf dieselbe Weise umkristallisiert, Blättchen vom Smp. 182–185°. Durch Animpfen lassen sich die beiden Pikrate nicht ineinander umwandeln.

Eine weitere Probe des synthetischen Chlorids hat man durch Destillation bei 250 bis 280° unter 0,001 Torr thermisch zersetzt (vgl. Versuch Nr. 1) und das leicht gelb gefärbte Destillat an der 100fachen Menge Aluminiumoxyd (BROCKMANN, Aktivität III) in Benzol chromatographiert. Die amorphe Hauptfraktion diene nach dem Trocknen im Hochvakuum zur Aufnahme der Drehung und des IR.-Spektrums (Fig. 6).  $[\alpha]_D^{22} = -567^\circ (\pm 8^\circ)$  ( $c = 0,233$ , Methanol).

In derselben Weise hat man aus Dihydro-toxiferin-dichlorid authentisches Nor-dihydro-toxiferin bereitet (IR.-Spektrum Fig. 6).  $[\alpha]_D^{22} = -581^\circ (\pm 8^\circ)$  ( $c = 0,236$ , Methanol).

Die UV.-Spektren (in Methanol) der beiden tertiären Basen lassen keinen signifikanten Unterschied erkennen.

Nach der Remethylierung gewinnt man aus beiden Norbasen in üblicher Weise die Dipikrate der quartären Basen, die sich analog verhalten wie die oben bereits beschriebenen Pikrate.

10. *Caracurin-V (XII) aus WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V)*. 500 mg WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V), 1,1 g Natriumacetat (wasserfrei) und 35 ml Eisessig werden nach sorgfältiger Entgasung im Einschussrohr bei < 0,001 Torr 15 Std. auf 80° erhitzt. Dann dampft man das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne ein. Den Rückstand löst man in Wasser. Die Lösung wird alkalisch gemacht und erschöpfend mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung trocknet man mit  $K_2CO_3$  und dampft sie dann ein. Der Rückstand wird an 42 g Aluminiumoxyd (BROCKMANN, 12% Wasser) chromatographiert:

Fraktionen	Lösungsmittel	Substanz
1–3	Benzol	5,5 mg Vorlauf
4–16	Benzol	222,8 mg Caracurin-V (XII)
17–23	Benzol	33,5 mg Gemisch
24–30	Benzol + 20% Äther	164,7 mg WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (krist.)

Das synthetische Produkt (Ausbeute 71%, bezogen auf verbrauchten Aldehyd V) wird mit dem natürlichen Caracurin-V durch übereinstimmende IR.-Spektren identifiziert (Fig. 4). Ferner zeigen die Chlormethylate der beiden Stoffe gleiches papierchromatographisches Verhalten. Das Chlormethylat der synthetischen Base geht beim Erhitzen mit Acetatpuffer von pH ~ 4 in C-Toxiferin-I (XIII) über, welches man als Chlorid papierchromatographisch identifiziert hat. Beim Auswaschen der Säule mit Methanol erhält man eine geringe Menge Nor-C-toxiferin-I, im Gemisch mit anderen (nicht identifizierten) Substanzen.

### Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit stellt eine Präzisierung und Erweiterung unserer kürzlich veröffentlichten vorläufigen Mitteilung<sup>16)</sup> über die gegenseitige Umwandlung von C-Dihydro-toxiferin und Hemi-dihydro-toxiferin und verwandten Verbindungen dar.

Die Bedingungen dieser Umwandlungen und die analogen Spaltungs- und Dimerisierungsreaktionen mit C-Toxiferin-I und Hemitoxiferin-I und deren Nor-Verbindungen werden genau beschrieben und ein Konstitutionsbeweis für Hemi-nor-dihydro-toxiferin erbracht. Ein Dihydro-toxiferin (I\*) wurde aus WIELAND-GUMLICH-Aldehyd synthetisiert, ebenso C-Toxiferin-I und, über

Caracurin-V, Nor-C-toxiferin-I. Für alle diese Verbindungen werden Konstitutionsformeln angegeben, und es wird die Zugehörigkeit anderer Calebassen-Alkaloide zu dieser Alkaloidgruppe erörtert.

Nach der Konstitutionsaufklärung des C-Toxiferins-I und des C-Dihydrotoxiferins ist es offenbar, dass der nunmehr eingebürgerte Name C-Dihydrotoxiferin nicht glücklich gewählt war, da dieses in Wirklichkeit ein Desoxy-C-toxiferin-I ist.

Zürich, Chemisches Institut der Universität

---

## 245. Über das elektromotorische Verhalten von Elektrodengläsern I

### Messungen an Elektrodengläsern in wässrigen Systemen

von W. Simon und Dorothee Wegmann

(11. X. 58)

#### 1. Einleitung

Im Laufe von Untersuchungen über das elektromotorische Verhalten von Glaselektroden wurden uns verschiedene Elektrodengläser handelsüblicher Glaselektroden zur Verfügung gestellt. Hier berichten wir über die Ergebnisse von Messungen, die an diesen Gläsern in wässrigen Systemen durchgeführt wurden. Die Resultate sollen einerseits einen Vergleich der verschiedenen Elektrodengläser an Hand von Daten ermöglichen, die unter gleichen Versuchsbedingungen bestimmt wurden. Andererseits sollen diese Grössen in einer späteren Arbeit den in nichtwässrigen Systemen ermittelten Daten gegenübergestellt werden.

Im Vordergrund des Interesses stand die Bestimmung folgender charakteristischer Grössen:

- a) Elektrodenfunktion in einem mittleren pH-Bereiche,
- b) Alkalifehler und dessen Zeitabhängigkeit,
- c) Asymmetriepotential,
- d) elektrischer Widerstand.

Infolge der Bestimmung an Elektroden, die grösstenteils von uns hergestellt wurden, müssen die ermittelten Daten keinesfalls für die im Handel erhältlichen Elektroden des betreffenden Glases zutreffen.

#### 2. Versuchsanordnung und Durchführung der Messungen

*2.1. Glaselektroden:* Von den zu untersuchenden Gläsern wurden Kugeln vom äusseren Durchmesser ca. 9 mm<sup>1)</sup> an einen mit zwei Normalschliffen ausgerüsteten, aus Bleiglas bestehenden Schaft angeblasen (vgl. Fig. 1A). Dabei achtete man darauf, dass bei genügender mechanischer Stabilität möglichst dünnwandige Kugeln resultierten. Die mit

---

<sup>1)</sup> Die Standardabweichung (95% Sicherheit) der Durchmesser sämtlicher untersuchter Membranen beträgt 1,4 mm bei einem Durchschnitt von 9,3 mm.