

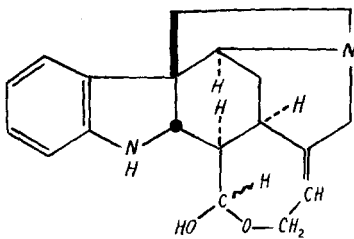
15. C-Dihydro-toxiferin aus Caracurin-V

37. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide¹⁾

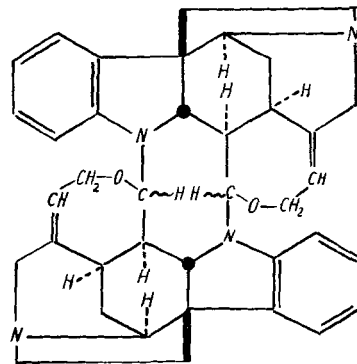
von **Karl Bernauer, F. Berlage, W. v. Philipsborn, H. Schmid** und **P. Karrer**

(5. XII. 58)

Wir haben kürzlich gefunden, dass der WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (I) bei 15stündigem Erhitzen mit Eisessig-Natriumacetat auf 80° in das Strychnos-Alkaloid Caracurin-V übergeht und für dieses Formel II in Vorschlag gebracht¹⁾. II schien uns ein günstiges Ausgangsmaterial für eine Synthese des Calebassen-Alkaloids C-Dihydro-toxiferin (III) zu sein, die sich denn auch auf folgendem Weg verwirklichen liess: Bei Einwirkung von Bromwasserstoff-Eisessig geht II in die (nicht rein isolierte) Dibromverbindung IV über. Reduktion von IV mit Zinkstaub in Eisessig liefert in 25-proz. Ausbeute Nor-dihydro-toxiferin (V), das leicht durch Chromatographie an Aluminiumoxyd von den Beiprodukten abgetrennt werden kann. V und daraus erhaltener 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyd¹⁾ (= Hemi-nor-dihydro-toxiferin) stimmten im IR.-Spektrum mit authentischen Präparaten überein. Durch Umsetzung mit Methyljodid erhält man aus V in quantitativer Ausbeute C-Dihydro-toxiferin (III). Zu dessen Identifizierung wurden die IR.-Spektrn des Dichlorids und Dijodids, die R_c-Werte und die optische Drehung des Dichlorids, sowie Smp. und Misch-Smp. des Dipikrates herangezogen.



I



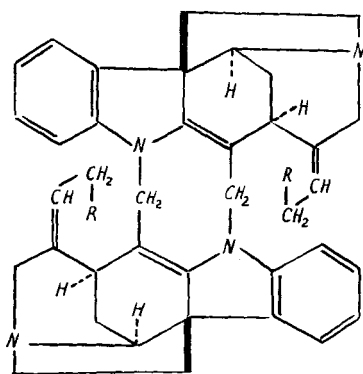
II

Statt von Caracurin-V kann man, wie wir in papierchromatographisch ausgewerteten Mikroversuchen feststellten, bei dieser Synthese auch von dem – allerdings schwerer zugänglichen – Nor-C-toxiferin-I (VI) ausgehen oder aber von Caracurin-V-dichlormethylat bzw. C-Toxiferin-I-dichlorid (VII). Mit den beiden letztgenannten Ausgangsstoffen kommt man direkt zum quartären C-Dihydro-toxiferin (III), das

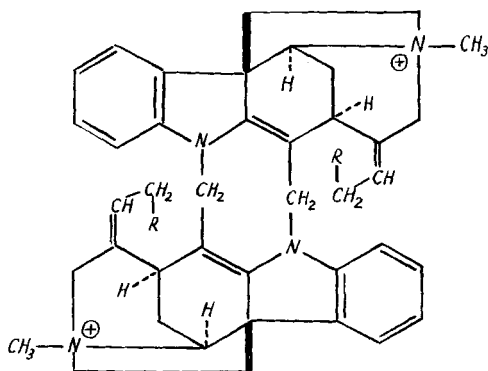
¹⁾ 36. Mitteilung: K. BERNAUER, F. BERLAGE, W. VON PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **41**, 2293 (1958).

jedoch nicht so leicht von Begleitstoffen zu trennen ist wie seine Norverbindung (V).

Von WIELAND-GÜMLICH-Aldehyd (I) aus sind nunmehr folgende Calebassen- und Strychnos-Alkaloide prinzipiell durch Partialsynthese zugänglich: Caracurin-V¹⁾, Nor-C-toxiferin-I¹⁾²⁾, Caracurin-II²⁾, C-Toxiferin-I¹⁾³⁾, C-Alkaloid-E⁴⁾, C-Alkaloid-A⁴⁾, C-Dihydro-toxiferin, C-Curarin-I⁵⁾, C-Calebassin⁵⁾⁶⁾, C-Alkaloid-D²⁾ und C-Fluorocurarin⁷⁾⁸⁾⁹⁾.



III R = H
VII R = OH



IV R = Br
V R = H
VI R = OH

Über einen Versuch zur direkten Umwandlung von WIELAND-GÜMLICH-Aldehyd (I) in C-Dihydro-toxiferin haben wir schon früher¹⁾ berichtet.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir für die uns gewährte Hilfe.

Experimentelles. – *V und III aus II.* Man tropft unter Rühren die Lösung von 96 mg II in 1 ml Eisessig innerhalb 10 Min. in 30 ml HBr-Eisessig (bei 0° gesättigte Lösung 3:100 verdünnt). Die gelbe Lösung wird 62 Std. unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur aufbewahrt. Anschliessend bringt man die Reaktionsmischung, aus welcher sich ein geringfügiger Niederschlag ausgeschieden hat, im Vakuum bei 40° zur Trockne. Der Rückstand wird mit 50 ml Eisessig und 5 g Zinkstaub 90 Min. und nach Zugabe von 10 ml abs. Methanol noch weitere 30 Min. geschüttelt. Nun filtriert man und wäscht den Rückstand mit viel Methanol. Die Flüssigkeit wird im Vakuum eingedampft. Die ammoniakalisch-wässrige Lösung des neuerlichen Rückstandes schüttelt man erschöpfend mit Chloroform aus. Der Chloroformextrakt wird in benzolischer Lösung an 15 g Al₂O₃ (BROCKMANN, 12% Wasser) chromatographiert. Die Fraktionen 3–8 à 5–6 ml enthalten zusammen 24 mg reines V. Eine Probe von V wird in Benzol mit Methyljodid umgesetzt. Ein kleiner Teil des resultierenden III-Dijodids wird aus Aceton-Wasser kristallisiert, den Rest führt man an Amberlite IRA 400 (Chloridform) in III-Dichlorid über,

²⁾ H. ASMIS, E. BÄCHLI, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **37**, 1993 (1954).

³⁾ A. R. BATTERSBY & H. F. HODSON, *Proc. chem. Soc.* **1958**, 287.

⁴⁾ K. BERNAUER, F. BERLAGE, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **41**, 1202 (1958).

⁵⁾ K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **40**, 1999 (1957).

⁶⁾ H. ASMIS, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **39**, 440 (1956).

⁷⁾ A. ZÜRCHER, O. CEDER & V. BOEKELHEIDE, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 1500 (1958).

⁸⁾ H. VOLZ & TH. WIELAND, *Liebigs Ann. Chem.* **604**, 1 (1957).

⁹⁾ H. FRITZ & TH. WIELAND, *Liebigs Ann. Chem.* **611**, 277 (1958).

welches zweimal aus Methanol-Äther umkristallisiert wird. Schliesslich verwandelt man noch eine Probe von III-Dichlorid auf die übliche Weise in III-Dipikrat. Letzteres kristallisiert man einmal aus Aceton-Wasser um. Alle Präparate werden 3 Std. bei 80°/0,001 Torr über P₂O₅ getrocknet. Die Identität mit entsprechenden authentischen Präparaten beweist man, indem man vergleicht:

| | |
|---------------------------------------|---|
| bei V | IR.-Spektren in CCl ₄ |
| bei aus V erhaltenem | |
| 18-Desoxy-W. G.-aldehyd ¹⁾ | IR.-Spektren in CCl ₄ |
| bei III-Dijodid | IR.-Spektren in KBr |
| bei III-Dichlorid | IR.-Spektren in KBr |
| | R _c -Werte in den Gemischen «C» und «D» ¹⁰⁾ |
| | [α] _D ²⁰ : gef. –605° ± 5° (c = 0,377; 50-proz. Äthanol); |
| | Lit. –599° bis –611° ¹¹⁾ |
| bei III-Dipikrat | Smp. gef. 180–185° ¹²⁾ ; Lit. 183–185° ¹¹⁾ ; |
| | Misch-Smp. 180–185° ¹²⁾ |

Hierbei ergab sich völlige Übereinstimmung der einzelnen Verbindungen.

V aus VI (Mikroversuch). 10 mg VI werden in einigen Tropfen Eisessig gelöst und mit 3 ml HBr-Eisessig (s. o.) versetzt. Nach 60 Std. dampft man im Vakuum ein und verfährt mit dem Rückstand entsprechend obiger Vorschrift. Das resultierende V wird quartärisiert und als III-Dichlorid papierchromatographisch identifiziert.

III aus VII oder Caracurin-V-dichlormethylat (Mikroversuch). Ca. 10 mg von VII-Dichlorid oder von Caracurin-V-dichlormethylat löst man in einigen Tropfen Eisessig und fügt 5 ml HBr-Eisessig (s. o.) hinzu. Nach 60 Std. dampft man im Vakuum ein. Den Rückstand schüttelt man 90 Min. mit 10 ml Eisessig und überschüssigem Zinkstaub, worauf man 2 ml abs. Methanol zusetzt und noch 30 Min. weiterschüttelt. Anschliessend filtriert man (Nachwaschen mit abs. Methanol). Die Flüssigkeit wird im Vakuum eingedampft. Vom Rückstand stellt man eine wässrige Lösung her, aus der man das Alkaloid-Gemisch mit wässriger Pikrinsäurelösung ausfällt. Aus dem Pikrat erhält man durch Ionenaustausch ein Chloridgemisch, als dessen Hauptsubstanz papierchromatographisch III-Dichlorid nachgewiesen wird.

Zusammenfassung

Das nach früheren Versuchen aus WIELAND-GUMLICH-Aldehyd erhältliche Caracurin-V (Formel II) kann über eine Dibromverbindung in Nor-dihydro-toxiferin und C-Dihydro-toxiferin übergeführt werden.

Auch Nor-C-toxiferin-I, C-Toxiferin-I oder Caracurin-V-dichlormethylat können als Ausgangsstoffe für diese Synthese dienen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität

¹⁰⁾ H. SCHMID, J. KEBRLE & P. KARRER, *Helv.* **35**, 1864 (1952).

¹¹⁾ H. WIELAND, K. BÄHR & B. WITKOP, *Liebigs Ann. Chem.* **547**, 156 (1941).

¹²⁾ KOFLER-Block auf 175° vorgeheizt.