

**37. Notiz zur Synthese  
des C-Toxiferins-I aus WIELAND-GUMLICH-Aldehyd.  
Toxizitätsvergleich bei synthetischen und natürlichen  
Curare-Alkaloiden**

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

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

(22. XII. 58)

In der 36. Mitteilung dieser Reihe<sup>2)</sup>, welche durch die nachstehenden Ausführungen ergänzt wird<sup>3)</sup>, ist u. a. über die Darstellung des früher aus *Strychnos toxifera* isolierten Alkaloids Caracurin-V (XII) durch Selbstkondensation von WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V) in Eisessig-Natriumacetat-Lösung bei 80° berichtet worden. XII lässt sich mit Methyljodid in N<sub>(b)</sub>-Dimethocaracurin-V (XV) überführen, welches seinerseits in H-Ionen-katalysierter Reaktion C-Toxiferin-I (XIII) geben sollte (s. u.).

Wir erwähnten ferner in jener Arbeit, dass N<sub>(b)</sub>-Metho-WIELAND-GUMLICH-aldehyd (XIV) beim Erwärmen in Eisessig-Natriumacetat auf 70° in ein Gemisch von C-Toxiferin-I (XIII) und N<sub>(b)</sub>-Dimethocaracurin-V (XV) umgewandelt wird<sup>4)</sup>. – Wie sich inzwischen herausgestellt hat, enthält das Reaktionsgemisch, aus welchem sich C-Toxiferin-I (XIII) in einer Ausbeute von 20–25% d. Th. als Chlorid durch fraktionierte Kristallisation abtrennen lässt, als dritte Komponente noch Diacetyl-C-toxiferin-I (IR.-Carbonylbande bei 5,8  $\mu$ ; KBr). Da auch noch etwas Ausgangsmaterial nach der Reaktion vorhanden ist, liegt ein Vier-Komponenten-Gemisch vor, dessen papierchromatographische Trennung sich langwierig gestaltet.

Gleichgültig, ob man auf dem Weg zum Toxiferin-I (XIII) vom WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V) oder von dessen N<sub>(b)</sub>-Metho-Verbindung ausgeht, muss also die Stufe des N<sub>(b)</sub>-Dimethocaracurins-V (XV) durchlaufen werden, sollen befriedigende Ausbeuten erzielt werden.

Wir haben deshalb Versuche angestellt, um eine gute Methode für die Umwandlung von N<sub>(b)</sub>-Dimethocaracurin-V (XV) in C-Toxiferin-I (XIII) ausfindig zu machen. Schon seit längerem ist bekannt, dass die analoge Reaktion in der tertiären Reihe, nämlich von Caracurin-V (XII) zu Caracurin-Va (= Nor-C-toxiferin-I) (XI) durch verdünnte Mineralsäure bewerkstelligt werden kann<sup>5)</sup>. Die Ausbeuten dabei sind allerdings mangelhaft; vor allem, weil Caracurin-V (XII) zu Caracurin-VII (= WIELAND-GUMLICH-Aldehyd) (V) hydrolysiert wird. – Versuche, N<sub>(b)</sub>-Dimethocaracurin-V (XV) in wässriger, schwach saurer Pufferlösung in C-Toxiferin-I (XIII)

<sup>1)</sup> 37. Mitteilung: K. BERNAUER, F. BERLAGE, W. V. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **42**, 201 (1959).

<sup>2)</sup> K. BERNAUER, F. BERLAGE, W. V. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **41**, 2293 (1958).

<sup>3)</sup> Es sei auf das Formelschema der Arbeit <sup>2)</sup> verwiesen, deren Bezifferung der einzelnen Verbindungen wir hier wieder verwenden.

<sup>4)</sup> Vgl. auch A. R. BATTERSBY & H. F. HODSON, Proceedings of the chem. Soc. **1958**, 287.

<sup>5)</sup> H. ASMIS, E. BÄCHLI, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **37**, 1993 (1954).

umzuwandeln, brachten einen Teilerfolg (s. exp. Teil). Jedoch sind auch hierbei die Ausbeuten durch Hydrolyse beeinträchtigt. – Hingegen führten Versuche mit wasserfreien Säuren in organischen Solventien zum Ziel. Am besten bewährt hat sich das System Eisessig-p-Toluolsulfosäure; u. a. deshalb, weil die Toluolsulfonate der Verbindungen XV und XIII gut in Eisessig löslich sind. Eine ca. 0,02-m. Eisessig-Lösung von N<sub>(b)</sub>-Dimethocaracurin-V-dichlorid (XV) besitzt nach Zugabe des doppelten Volumens einer 0,08-m. Eisessig-Lösung von p-Toluolsulfosäure eine gelb-orange Färbung (Halochromie!). Die Umwandlung XV → C-Toxiferin-I läuft in einem solchen Gemisch sehr rasch ab. Nach 15 Min. bei 20° hat das Reaktionsprodukt ein reines Toxiferin-UV.-Spektrum. Papierchromatographische Kontrolle zeigt, dass neben C-Toxiferin-I (XIII) dessen Diacetylderivat entstanden ist. Nach vierstündiger Verseifung des Gemisches mit konz. Ammoniak bei Raumtemperatur erhält man reines C-Toxiferin-I (XIII) in 75% Ausbeute.

Ausgehend von N<sub>(b)</sub>-Metho-WIELAND-GUMLICH-aldehyd (XIV) umfasst eine rationelle Synthese von C-Toxiferin-I (XIII) darnach folgende Stufen:

1. Selbstkondensation von N<sub>(b)</sub>-Metho-WIELAND-GUMLICH-aldehyd (XIV) in Eisessig-Natriumacetat (die C-Toxiferin-I (XIII), Diacetyl-XIII und N<sub>(b)</sub>-Dimethocaracurin-V (XV) ergibt).

2. Umwandlung von im Reaktionsgemisch vorhandenem N<sub>(b)</sub>-Dimethocaracurin-V (XV) in C-Toxiferin-I (XIII) bzw. Diacetyl-XIII durch p-Toluolsulfosäure in Eisessig.

3. Verseifung von Diacetyl-C-toxiferin-I.

Führt man dieses Verfahren über die drei Stufen ohne Auftrennung in die Komponenten durch, so erhält man, nach Einschaltung einer Pikratfällung zum Entfernen von Ausgangsmaterial<sup>6)</sup> und von anorganischen Stoffen, C-Toxiferin-I-dichlorid (XIII) in einer Ausbeute von 62% d. Th. bezogen auf eingesetzten N<sub>(b)</sub>-Metho-WIELAND-GUMLICH-aldehyd (XIV).

Die leicht zugänglichen synthetischen Alkaloide C-Toxiferin-I, N<sub>(b)</sub>-Dimethocaracurin-V und C-Dihydro-toxiferin<sup>1)</sup>, und ferner das Dihydro-toxiferin (I\*)<sup>2)</sup> wurden auf ihre Toxizität bei Mäusen geprüft, wobei nach Möglichkeit jeweils das entsprechende natürliche Alkaloid zum Vergleich herangezogen wurde (Tab.). Die Übereinstimmung ist innerhalb des jeweiligen Tests sehr gut. Schwankungen von Test zu

*Toxizitäten*

Alkaloid		HD	SL	Tod <sup>7)</sup>
C-Toxiferin-I-dichlorid (XIII)	synthetisch	10	13	22
	natürlich	9	12	23 <sup>8)</sup>
Caracurin-V-dimethochlorid (XV) . . . . .		550	600	750
C-Dihydro-toxiferin-dichlorid	synthetisch	40	55	100
	natürlich	45	55	100
Dihydro-toxiferin-dichlorid (I*) . . . . .		30	30	50
C-Dihydro-toxiferin-dichlorid . . . . . (zum Vergleich)		29	30	46

<sup>6)</sup> XIV-Pikrat ist wasserlöslich.

<sup>7)</sup> HD = Head drop-Dosis, SL = Dosis, die Seitenlage verursacht, in  $\gamma$ /kg Maus. Siehe J. KEHRLE, H. SCHMID, P. WASER & P. KARRER, *Helv.* **36**, 102 (1953).

<sup>8)</sup> Der Arbeit <sup>7)</sup> entnommen.

Test, wie beim C-Dihydro-toxiferin, sind auf unterschiedliche Empfindlichkeit der (aus verschiedenen Lieferungen stammenden) Versuchstiere zurückzuführen.

Beachtung verdient die Feststellung, dass  $N_{(b)}$ -Dimethocaracurin-V (XV) sehr viel weniger wirksam ist als das isomere und eng verwandte C-Toxiferin-I (XIII).

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

### Experimenteller Teil<sup>9)</sup>

1.  $N_{(b)}$ -Dimetho-caracurin-V (XV). Eine Benzollösung von Caracurin V (XII) wird mit überschüssigem Methyljodid versetzt. Nach 2 Std. bei Raumtemperatur saugt man ab. Das Methojodid verwandelt man an der Chloridform von Amberlite IRA 400 in das Chlorid. Dieses wird zur Bestimmung der spez. Drehung zweimal aus Methanol-Äther umkristallisiert: farblose Nadeln,  $[\alpha]_D^{25} = +52 \pm 2^\circ$  ( $c = 0,4828$ , Wasser). – Eine Probe des Chlorids wird in das Pikrat übergeführt, welches man zur Analyse zweimal aus Aceton-Wasser umkristallisiert: gelbe Nadeln, Smp. oberhalb  $250^\circ$  (unscharf, Zers.).

$C_{52}H_{50}O_{16}N_{10}$  (1071,0) Ber. C 58,31 H 4,71% Gef. C 58,15; 58,29 H 5,00; 5,12%

2. Umwandlung von  $N_{(b)}$ -Dimethocaracurin-V (XV) in C-Toxiferin-I (XIII). – a) Im pH 4,2-Puffer. 13,9 mg XV-Dichlorid werden in 3 ml pH 4,2-Puffer (McILVAINE; 1:10 verdünnt) gelöst und nach sorgfältigem Entgasen im Hochvakuum 24 Std. im siedenden Wasserbad erhitzt. Anschliessend fällt man mit gesättigter Natriumpikratlösung. Nach 2 Std. saugt man ab und wäscht mit reichlich Wasser nach. Das Pikrat kann direkt aus Aceton-Wasser kristallisiert werden. Nach Absaugen, Waschen und Trocknen bei  $80^\circ$  im Vakuum: 9,44 mg C-Toxiferin-I-dipikrat, d. s. 44,6% d. Th. Fällungs- und Kristallisationsmutterlaugen enthalten fast nur XIV (WIELAND-GÜMLICH-Aldehyd-chlormethylat). Durch Variation des pH (3,8; 4,0), der Temperatur ( $80^\circ$ ) und der Reaktionszeit konnten keine wesentlichen Ausbeuteverbesserungen erzielt werden.

b) Mit p-Toluolsulfosäure in Eisessig. 23,2 mg XV-Dichlorid werden in 2 ml Eisessig gelöst und mit 1 ml einer 0,08-m. Lösung von p-Toluolsulfosäure in Eisessig versetzt. Die gelb bis orange gefärbte Mischung bleibt 15 Min. bei Raumtemperatur stehen, worauf man die p-Toluolsulfosäure durch Zugabe von wasserfreier Soda neutralisiert (Entfärbung!). Nun wird i. V. eingedampft. Aus der wässrigen Lösung des Rückstandes fällt man das Pikrat aus, das zweimal aus Aceton-Wasser umkristallisiert wird: 15,9 mg dunkelgelber Blättchen von XIII-Dipikrat (papierchromatographische Reinheitskontrolle). Die Mutterlaugen enthalten neben XIII auch Diacetyl-XIII. Sie werden in die Chloridform übergeführt und 4 Std. mit 10 ml konz. Ammoniak bei Raumtemperatur verseift. Nach dem Eindampfen i. V. erhält man einen gelblichen Rückstand, der bei Kristallisation mit Methanol-Äthanol noch 7,3 mg reines XIII-Dichlorid liefert. Gesamtausbeute an XIII also 75% d. Th.

3. C-Toxiferin-I (XIII) aus  $N_{(b)}$ -Metho-WIELAND-GÜMLICH-aldehyd (XIV). – a) Vorversuch. 500 mg XIV-Chlorid und 1,0 g Natriumacetat (wasserfrei) werden in 40 ml Eisessig gelöst. Man schmilzt die Lösung nach sorgfältigem Entgasen im Hochvakuum ein und erhitzt sie 15 Std. im Wasserbad auf  $70^\circ$ . Anschliessend bringt man sie im Vakuum zur Trockne. Den Rückstand gibt man in wässriger Lösung durch eine Säule von Amberlite IRA 400 (Chloridform), worauf man wieder im Vakuum eindampft. Den neuerlichen Rückstand laugt man mit abs. Äthanol aus. Aus der resultierenden Lösung kristallisieren beim Einengen und Versetzen mit abs. Äther 177 mg XIII-Dichlorid (verunreinigt durch Diacetyl-XIII-dichlorid) aus (Mutterlauge 1). Nach einer Umkristallisation aus Methanol-Äther erhält man 148 mg XIII-Dichlorid (noch immer leicht durch Diacetyl-XIII-dichlorid verunreinigt) (Mutterlauge 2). Eine weitere Umkristallisation aus Methanol-Äther liefert 83 mg reines XIII-Dichlorid (Mutterlauge 3). Mutterlaugenrückstand 3 (65,1 mg) bleibt 4 Std. mit 3 ml konz. Ammoniak bei Raumtemperatur stehen. Der beim Eindampfen im Vakuum resultierende Rückstand liefert bei Kristallisation aus Methanol-Äther 53 mg reines XIII-Dichlorid (Mutterlauge 4). – Die Rückstände der Mutterlaugen 1, 2 und 4 werden zusammen in 5 ml Eisessig gelöst und mit 2,5 ml 0,08-m. p-Toluolsulfosäurelösung in Eisessig versetzt. Nach 15 Min. bei Raumtemperatur wird die p-Toluolsulfosäure durch wasserfreie Soda neutralisiert. Anschliessend dampft man das Gemisch im Vakuum ein. Aus der konz.

<sup>9)</sup> Smp. auf dem Heizblock bestimmt. Papierchromatogramme nach H. SCHMID, J. KEBRLE & P. KARRER, Helv. 35, 1864 (1952). Alle für analytische Zwecke bestimmten Präparate sind 7 Std. bei  $80^\circ / < 0,001$  Torr über  $P_2O_5$  getrocknet.

wässrigen Lösung des Rückstandes fällt man das Pikrat aus, das nach sorgfältigem Waschen mit Wasser wieder in das Chlorid umgewandelt wird. Das Chloridgemisch verseift man wie oben angegeben. Nach dem Eindampfen verbleibt ein gelblicher Rückstand, aus welchem durch Kristallisation mit Äthanol-Methanol insgesamt 130 mg reines XIII-Dichlorid gewonnen werden. – Die Gesamtausbeute an XIII-Dichlorid beträgt demnach 266 mg, d. s. 55% d. Th. (bezogen auf eingesetztes XIV-Chlorid). Identitätsnachweis und Reinheitskontrolle durch IR.-Spektrum (siehe Arbeit <sup>2)</sup>), Papierchromatogramme und UV.-Spektrum. Zur Bestimmung der spez. Drehung dient ein zweimal aus Methanol umkristallisiertes Präparat von XIII-Dichlorid:  $[\alpha]_D^{25} = -546 \pm 6^\circ$  ( $c = 0,2959$ , Wasser). – Eine Probe des XIII-Dichlorids wird in das Dipikrat umgewandelt, das man zweimal aus Aceton-Wasser umkristallisiert: dunkelgelbe Blättchen vom Smp. 257–260° (Zers.)<sup>10)</sup>.

$C_{55}H_{50}O_{16}N_{10}$ (1071,0)	Ber. C 58,31 Gef. „ 58,42; 58,08	H 4,71 „ 4,94; 4,72	N 13,08% „ 12,48%
--	-------------------------------------	------------------------	----------------------

b) Hauptversuch. 500 mg XIV-Dichlorid werden wie unter a) der Selbstkondensation unterworfen. Nach Passieren des Chlorionenaustauschers löst man das Reaktionsprodukt in 10 ml Eisessig (von NaCl wird abgetrennt). Zur Lösung gibt man 5 ml der 0,08-m. p-Toluolsulfosäure-Lösung. Nach 15 Min. bei Raumtemperatur neutralisiert man wie oben. Anschliessend dampft man im Vakuum zur Trockne ein. Aus der konz. wässrigen Lösung des Rückstandes wird das Pikrat gefällt. Weitere Aufarbeitung wie unter a) liefert 300 mg reines, kristallisiertes XIII-Dichlorid, d. s. 62% d. Th.

### Zusammenfassung

Es wird eine gute präparative Methode beschrieben, um aus dem WIELAND-GUMLICH-Aldehyd C-Toxiferin-I herzustellen. Diese beruht auf:

1. der Selbstkondensation des  $N_{(b)}$ -Metho-WIELAND-GUMLICH-aldehyds zu C-Toxiferin-I, Diacetyl-C-toxiferin-I und  $N_{(b)}$ -Dimethocaracurin-V;
2. der Umwandlung des im Reaktionsgemisch vorhandenen  $N_{(b)}$ -Dimethocaracurins-V in C-Toxiferin-I bzw. Diacetyl-C-toxiferin-I durch p-Toluolsulfosäure in Eisessig;
3. Verseifung des vorhandenen Diacetyl-C-toxiferins-I.

Im weiteren wurden die synthetisierten Alkaloide C-Toxiferin-I,  $N_{(b)}$ -Dimethocaracurin-V, C-Dihydro-toxiferin und Dihydro-toxiferin-I\* auf ihre Toxizität an Mäusen geprüft und mit den entsprechenden natürlichen Alkaloiden verglichen. Die Toxizitäten der synthetischen und der natürlichen Verbindungen zeigten gute Übereinstimmung.

Zürich, Chemisches Institut der Universität

<sup>10)</sup> Apparat auf 235° vorerhitzt.

### Errata

Helv. **41**, 1516 (1958), Abhandlung No. 169 von J. v. EUW, C. MEYSTRE, R. NEHER, T. REICHSTEIN & A. WETTSTEIN, Titel lies: . . . . 3 $\alpha$ , 17, 21-Trihydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-11, 20-dion . . . . anstatt: . . . . 3 $\alpha$ , 17, 21-Dihydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-11, 20-dion . . . .

Helv. **41**, 2398 (1958), Abhandlung No. 252 von W. R. FELDMAN & V. PRELOG. S. 2398, Zeile 2, lies: . . . . 7 $\beta$ -Hy- . . . . anstatt: . . . . 7 $\alpha$ -Hy . . . . ; Zeile 3, lies: . . . 7 $\alpha$ -Hydroxycholestanon . . . anstatt: . . . 7 $\beta$ -Hydroxycholestanon; Zeilen 7 und 8, lies: . . . Diese sind meistens grösser bei (1e, 2e) als bei (1a, 2e) bzw. (1a, 2a) 2-substituierten Cyclohexanol-Derivaten . . . anstatt: . . . Diese sind . . . als bei axialen.