

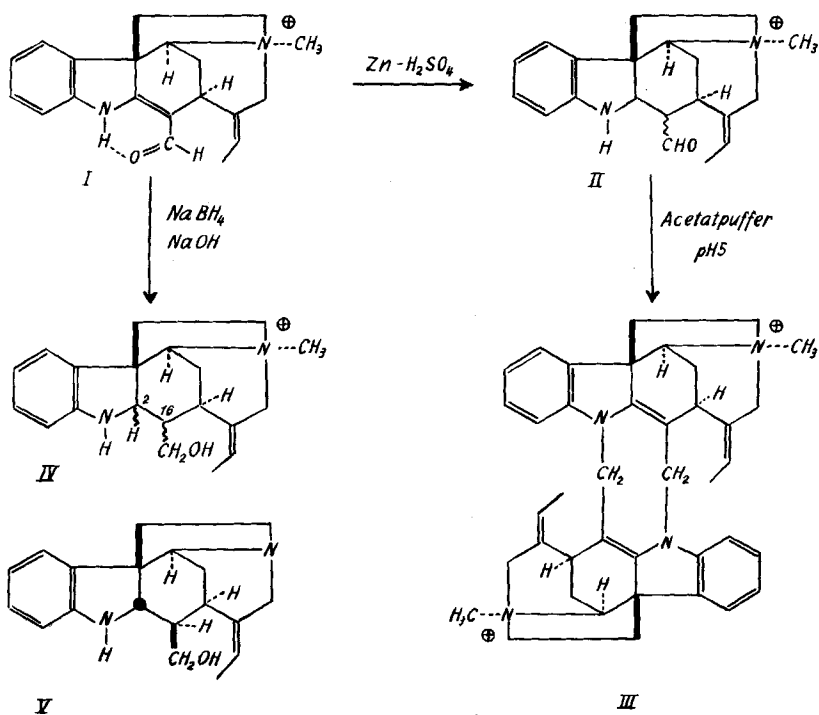
45. Die Struktur des Fluorocurarins

39. Mitteilung über Calebassenalkaloide¹⁾

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

(24. I. 59)

Für die Strukturaufklärung von (-)-C-Dihydro-toxiferin und (-)-C-Toxiferin sowie mit diesen im Zusammenhang stehenden Curarealkaloiden war die Aufstellung der Formel I²⁾ für (-)-C-Fluorocurarin von grosser Bedeutung³⁾⁴⁾⁵⁾. In dieser Formel war nur der linke Teil durch Abbaureaktionen gesichert. Hinsichtlich der Natur des chromophoren Systems des Fluorocurarins sind kürzlich auch FRITZ, BESCH & WIELAND zum selben Resultat gelangt⁶⁾. Nachfolgend wird gezeigt, dass die Formel I für Fluorocurarin korrekt ist.



¹⁾ 38. Mitteilung: F. BERLAGE, KARL BERNAUER, W. v. PHILIPSBORN, P. WASER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **42**, 394 (1959).

²⁾ W. v. PHILIPSBORN, H. MEYER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **41**, 1257 (1958).

³⁾ KARL BERNAUER, S. K. PAVANARAM, W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **41**, 1405 (1958).

⁴⁾ KARL BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **41**, 1408 (1958).

⁵⁾ KARL BERNAUER, F. BERLAGE, W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **41**, 2293 (1958).

⁶⁾ H. FRITZ, E. BESCH & TH. WIELAND, *Liebigs Ann. Chem.* **617**, 166 (1958).

Kontrollierte Reduktion von Fluorocurarinchlorid in 1-n. Schwefelsäure mit Zink bei 55° führt zu einem (nicht isolierten) Aldehyd II, der in Alkohol im UV. Indolinmaxima bei 238 und 292 m μ zeigt; in 5-n. Salzsäure tritt Indoliniumabsorption auf. Der rohe Aldehyd führt beim Erhitzen in Acetatpuffer⁵⁾ vom pH 5 zu Dihydrotoxiferin (III), das als Pikrat vom Smp. und Misch-Smp. 180–184° in einer Ausbeute von ca. 50%, bezogen auf eingesetztes Fluorocurarinchlorid, erhalten wird. Das so gewonnene Dihydrotoxiferin hat man ferner nach Umwandlung in das Chlorid ($[\alpha]_D - 586^\circ$; 50-proz. Alkohol) mit authentischem Dihydrotoxiferinchlorid ($[\alpha]_D - 605^\circ$)⁷⁾ der Formel III⁴⁾ durch genau übereinstimmende Papierchromatogramme, Farbreaktionen, UV.- und IR.- (KBr) Spektren identifiziert. Auch die Norbase zeigt im IR. (CCl₄) gegenüber (–)Nor-dihydrotoxiferin⁵⁾ keinen Unterschied. Das Kohlenstoffgerüst des Fluorocurarins ist damit – auch in stereochemischer Hinsicht⁵⁾ – bewiesen, und für das Alkaloid folgt zusammen mit früheren Befunden²⁾ die vollständige Strukturformel I.

Vorgängig hatten wir versucht, die Formel I auf andere Weise sicherzustellen: Natriumborhydrid-Reduktion von Fluorocurarinchlorid in 0,01-n. Natronlauge liefert in guter Ausbeute Tetrahydro-fluorocurarin(IV), C₂₀H₂₇ON₂[⊕], in Form des kristallisierten Chlorids ($[\alpha]_D + 61^\circ$; Methanol) und des Pikrats vom Smp. 153°. Das Chlorid besitzt in 95-proz. Alkohol ein typisches Indolin-UV.-Spektrum mit λ_{\max} 246 m μ (log ϵ 3,95) und 302 m μ (log ϵ 3,50). Auf Zusatz von Lauge bleibt das Spektrum unverändert, während es in 2-n. Salzsäure in ein typisches Indoliniumspektrum mit λ_{\max} 261 und 268 m μ übergeht. Eine 2-ständige Hydroxylgruppe ist daher nicht vorhanden²⁾. Im IR. (KBr und Nujol) zeigt das Chlorid Banden der gebundenen OH- und NH-Gruppen bei 2,98 und 3,17 μ und die Indolinbande bei 6,21 μ ; Vinylbanden fehlen. Die Hydroxylgruppe lässt sich mit Pyridin-Essigsäureanhydrid acetylieren. Dem aus Fluorocurarin erhaltenen Indolinalkohol ist daher die Formel IV zuzuweisen. Sein Chlorid erweist sich auf Grund von Papierchromatogrammen und Farbreaktionen als zwar ähnlich, aber doch deutlich verschieden vom Chlormethylat des aus dem WIELAND-GUMLICH-Aldehyd erhaltenen linksdrehenden Alkohols V⁵⁾. Die Verschiedenheit des Alkohols IV vom Chlormethylat des Alkohols V ist durch eine verschiedene sterische Anordnung am C-Atom 16 (und/oder C-Atom 2) bedingt. Einen IV entsprechenden Alkohol hatten wir seinerzeit neben anderen Reduktionsprodukten durch Natriumborhydrid-Reduktion von N_(a)-Methylfluorocurarinchlorid in schwach alkalischem Milieu erhalten²⁾; im stark alkalischen Milieu werden bei der Borhydridreduktion jedoch kein α -Methylenindolin bzw. keine davon ableitbaren Produkte isoliert.

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

Experimentelles⁸⁾. – *Tetrahydro-fluorocurarin* (IV). 60 mg Fluorocurarinchlorid (I) wurden in 1 ml 0,01-Natronlauge gelöst und innerhalb von 1 Std. mit 1 ml einer 5-proz. methanolischen Natriumborhydridlösung in Anteilen zu 0,1 ml versetzt. Die Natriumborhydridlösung wurde mehrfach frisch bereitet. Die Reaktionslösung liess man daraufhin 30 Min. stehen und erwärmte schliesslich noch 15 Min. auf 40°. Hierauf wurde das Methanol mit Stickstoff abgeblasen, die Lösung mit Salzsäure auf pH 4 gebracht, mit Natriumhydrogencarbonatlösung auf pH 7 einge-

⁷⁾ KARL BERNAUER, F. BERLAGE, W. v. PHILIPSBORN, P. WASER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **41**, 2293 (1958).

⁸⁾ Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert.

stellt und mit wässriger Natriumpikratlösung versetzt. Man erhielt eine ölige Fällung, die beim Reiben durchkristallisierte und über Nacht im Eisschrank aufbewahrt wurde. Nach dem Absaugen, Waschen mit kaltem Wasser und Trocknen erhielt man 80 mg Kristalle, die dreimal aus Äthanol-Wasser umkristallisiert wurden: 47 mg orangefarbene Prismen vom Smp. 153°. Aus den Mutterlaugen liessen sich noch weitere 27 mg Kristalle gewinnen. Zur Analyse wurde die Substanz 10 Std. bei 100° im HV über P₂O₅ und KOH getrocknet.

C₂₀H₂₇ON₂, C₆H₂O₇N₃ (539,52) Ber. C 57,88 H 5,42% Gef. C 58,31 H 5,59%

Tetrahydro-fluorocurarinchlorid wurde durch Zerlegen des Pikrats in wässrig-acetonischer Lösung an Amberlite IRA 410 (Cl-Form) gewonnen und dreimal aus Methanol-Äther umkristallisiert. Zur Analyse und für die Aufnahme des IR.-Spektrums trocknete man die Substanz 9 Std. bei 100° im HV. über P₂O₅ und KOH und wog im Schweinchen ein. $[\alpha]_D^{25} = +60,5^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,529; Methanol).

C₂₀H₂₇ON₂Cl (346,9) Ber. C 69,24 H 7,85% Gef. C 69,44 H 7,46%

Farbreaktion mit Cer(IV)-sulfat: lachsrot 2,5 YR 7/10⁹), beständig. Die Verbindung liess sich mit Pyridin-Essigsäureanhydrid durch 48 Std. Stehen bei 20° acetylieren. Das Acetylprodukt wurde als Perchlorat isoliert, zur Reinigung aus Wasser umkristallisiert und zur Aufnahme des IR.-Spektrums im Hochvakuum getrocknet. IR.-Banden (KBr); 2,98 μ (NH); 5,77 μ (O-Acetyl); 6,20 μ (Indolin).

C-Dihydro-toxiferinchlorid (III) aus C-Fluorocurarinchlorid (I). 20 mg Fluorocurarinchlorid wurden in 4 ml 1-n. Schwefelsäure gelöst und mit 100 mg Zinkstaub 4 Min. bei 55° ± 1° intensiv gerührt. Der Zinkstaub wurde vorher mit heisser Schwefelsäure angeätzt, mit Wasser und Äthanol gewaschen und getrocknet. Nach 4 Min. beobachtete man im UV.-Spektrum keine Absorption bei 360 mμ mehr. Hierauf wurde vom Zinkstaub abfiltriert, mit 4 ml Wasser verdünnt und mit 815 mg Natriumacetat (Trihydrat) abgepuffert. Diese Lösung vom pH ~ 5 wurde nach sorgfältiger Entgasung im Bombenrohr im Hochvakuum abgeschmolzen und 4½ Std. auf 70° erhitzt. Dann liess man die Lösung eine Säule von Amberlite IRA 410 (Cl-Form) passieren, dampfte das Eluat ein und extrahierte den Rückstand mehrfach mit abs. Äthanol.

Die aus 5 Ansätzen erhaltenen Alkohol-Extrakte wurden eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Natriumpikratlösung versetzt. Nach sorgfältigem Waschen mit Wasser kristallisierte man das erhaltene Pikrat zweimal aus Aceton-Wasser um und erhielt 72 mg orangefarbene Plättchen vom Smp. 178–183°, Ausbeute 50% d. Th. bez. auf eingesetztes Fluorocurarinchlorid. Nochmalige Umkristallisation lieferte das Dihydrotoxiferinpicrat mit einem Smp. von 180–184°; Misch-Smp. mit authentischem (–)-Dihydro-toxiferinpicrat ohne Erniedrigung. 65 mg Pikrat wandelte man an Amberlite IRA 410 in das Chlorid um, welches zweimal aus Methanol-Äther umkristallisiert wurde. Man erhielt 37 mg farblose Nadelchen, die zur Aufnahme des IR.-Spektrums und optischer Drehung 7 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet wurden. $[\alpha]_D^{25} = -586^\circ \pm 6^\circ$ (c = 0,497; 50-proz. Äthanol).

Die Norbase wurde wie früher beschrieben hergestellt⁵⁾ und mit authentischem Nor-dihydrotoxiferin anhand der IR.-Spektr. (CCl₄) identifiziert.

Zusammenfassung

Durch Umwandlung von (–)C-Fluorocurarin in (–)-Dihydro-toxiferin (III) wurde die früher für das erstgenannte Curarealkaloid aufgestellte Formel I bestätigt.

Reduktion von Fluorocurarin mit Natriumborhydrid in alkalischer Lösung liefert den gesättigten, primären Alkohol Tetrahydro-fluorocurarin der Formel IV.

Zürich, Chemisches Institut der Universität

⁹⁾ Bezeichnung nach: MUNSELL Book of Colour, Munsell Colour Company, Baltimore 1929–1942.