

## 285. Synthese der Calebassen-Alkaloide H, F und G

40. Mitteilung über Calebassenalkaloide<sup>1)</sup>

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

(13. X. 59)

Von den Alkaloiden der C-Dihydro-toxiferin-Gruppe<sup>2)</sup> sind das aus zwei 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-Aldehyd-Hälften zusammengesetzte C-Dihydro-toxiferin (I) und das aus zwei WIELAND-GUMLICH-Aldehyd-Hälften zusammengesetzte C-Toxiferin-I (II) kürzlich synthetisiert worden<sup>3)4)5)6)</sup>. Aus C-Dihydro-toxiferin (I) entstehen durch Photooxydation die Alkaloide C-Curarin-I und C-Calebassin<sup>7)</sup>, aus C-Toxiferin-I (II) in analoger Weise die C-Alkaloide-E und A<sup>2)</sup>. C-Calebassin ist auch durch Einwirkung von Luftsauerstoff auf eine heisse Lösung von C-Dihydro-toxiferin (I) in Pyridin-Essigsäure erhältlich<sup>8)</sup>. Setzt man C-Toxiferin-I (II) den letztgenannten Oxydationsbedingungen aus, so wird, wie zu erwarten, in guter Ausbeute C-Alkaloid-A gebildet (exp. Teil).

C-Alkaloid-H, ein drittes Alkaloid der C-Dihydro-toxiferin-Gruppe, ist in sehr bescheidener Menge als Pikrat aus Calebassen isoliert worden, welche aus dem Gebiet des oberen Amazonas stammten<sup>9)</sup>. Wir sprachen die Ansicht aus, dass es aus je einer WIELAND-GUMLICH-Aldehyd- und 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-Aldehyd-Hälfte zusammengesetzt sei<sup>4)</sup> (Formel III) und dass sich ihm als Curarin- bzw. Calebassin-Analoga die C-Alkaloide-G und F anschliessen<sup>2)4)</sup>. Diese Annahmen, mit denen die Rc-Werte der C-Alkaloide-H, G und F gut in Einklang stehen<sup>2)</sup>, konnten aus Substanzmangel nicht am natürlichen C-Alkaloid-H geprüft werden. Es lag aber nahe, die Synthese einer Verbindung der Formel III durch Mischkondensation von WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (IV) bzw. N<sub>(b)</sub>-Metho-WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (V) und 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (VI) bzw. N<sub>(b)</sub>-Metho-18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (VII) unter den Bedingungen der Caracurin-V-<sup>4)</sup> bzw. C-Toxiferin-I-Synthese<sup>5)</sup> zu versuchen.

Um die schon unter sehr milden Bedingungen<sup>4)</sup> eintretende Selbstkondensation der 18-Desoxy-aldehyde VI oder VII zu Nor-dihydro-toxiferin oder C-Dihydro-toxiferin (I) möglichst hintanzuhalten, waren die Komponenten IV und V im Überschuss in die Mischkondensation einzusetzen. Daraus ergaben sich jedoch schwierige Auf-

<sup>1)</sup> 39. Mitteilung: Helv. **42**, 461 (1959).

<sup>2)</sup> K. BERNAUER, F. BERLAGE, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **41**, 1202 (1958).

<sup>3)</sup> K. BERNAUER, F. BERLAGE, W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **42**, 201 (1959).

<sup>4)</sup> K. BERNAUER, F. BERLAGE, W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **41**, 2293 (1958).

<sup>5)</sup> F. BERLAGE, K. BERNAUER, W. v. PHILIPSBORN, P. WASER, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **42**, 394 (1959).

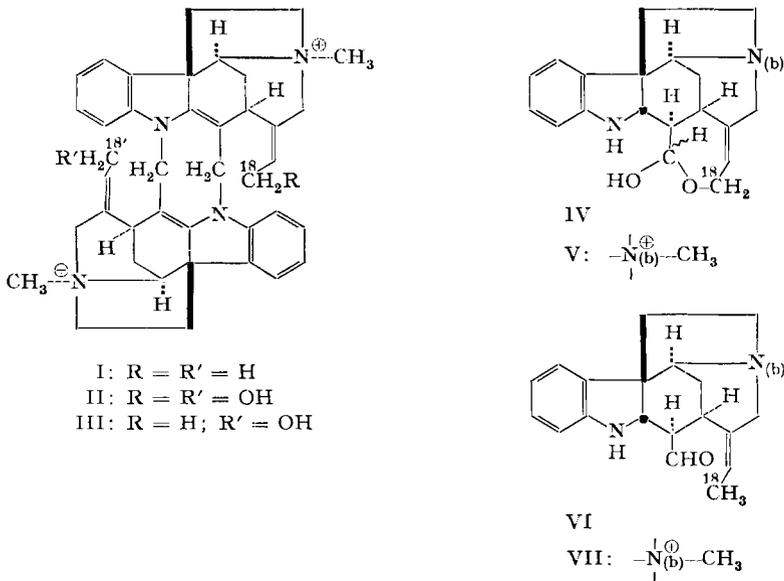
<sup>6)</sup> A. R. BATTERSHY & H. F. HODSON, Proc. chem. Soc. **1958**, 287.

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

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

<sup>9)</sup> H. SCHMID, J. KEBRLE & P. KARRER, Helv. **35**, 1864 (1952).

arbeitsprobleme, weil relativ wenig Mischkondensat von viel Caracurin-V und Nor-C-toxiferin-I bzw. den entsprechenden Dimethoverbindungen abzutrennen war. Sie konnten gelöst werden, nachdem sich in Vorversuchen gezeigt hatte, dass ein monoquartäres Mischkondensat aus ammoniakalisch-wässriger Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt werden kann. Es erwies sich folgende Arbeitsweise als vorteilhaft: Man bringt einen ca. vierfachen Überschuss von WIELAND-GUMLICH-Aldehydchloromethylat (V) mit 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (VI) zur Reaktion, trennt aus dem entstandenen Gemisch die tertiären und tertiär-quartären Anteile durch Ausschütteln der ammoniakalisch-wässrigen Lösung mit Chloroform ab und wandelt sie mit Methyljodid in die Dimethoverbindungen um. Papierchromatographie



der durch Ionenaustausch erhaltenen Methochloride liefert neben C-Dihydro-toxiferin-dichlorid (I) III-Dichlorid in kristallisierter Form. Da uns von C-Alkaloid-H nur noch etwa 150  $\mu$  zur Verfügung standen, konnte die Identifizierung von III mit dem natürlichen Alkaloid nur durch Papierchromatographie (Mischchromatogramme), Vergleich der UV.-Spektren und der Farbreaktionen vorgenommen werden. Das III-Dichlorid liess sich in ein kristallisiertes Pikrat umwandeln, dessen Zersetzungspunkt mit dem früher<sup>10)</sup> bei C-Alkaloid-H-dipikrat gefundenen ungefähr übereinstimmt.

Photooxydation von 3 mg festem synthetischem C-Alkaloid-H-dichlorid lieferte C-Alkaloid-G in einer Menge, die für die Identifizierung durch Mischchromatogramme, UV.-Spektren und Farbreaktionen ausreichte.

Oxydation von 5,4 mg synthetischem C-Alkaloid-H-dichlorid in Essigsäure-Pyridin bei 125° gab 2,3 mg C-Alkaloid-F-dichlorid. Hier erfolgte die Identifizierung mit dem Naturstoff durch Mischchromatogramme, UV.-Spektren (Rotverschiebung beim Alkalisigmachen)<sup>10)11)</sup> und Farbreaktionen des Dichlorids, das sehr charakteristische

<sup>10)</sup> J. KEBRLE, H. SCHMID, P. WASER & P. KARRER, *Helv.* **36**, 102 (1953).

<sup>11)</sup> K. BERNAUER, E. BÄCHLI, H. SCHMID & P. KARRER, *Angew. Chem.* **69**, 59 (1957).

Spektrum von Iso-C-Alkaloid-F<sup>11)</sup> und durch den Smp. des kristallisierten Dipikrats.

Die geschilderten Befunde lassen keine Zweifel zu, dass zu den C-Dihydrotoxi-ferin- und C-Toxi-ferin-I-Familien<sup>2)</sup>, wie schon früher vermutet<sup>2)</sup>, als dritte die C-Alkaloid-H-Familie mit den C-Alkaloiden H, F und G kommt; d. h. C-Alkaloid-H ist ein 18-Hydroxy-dihydro-toxi-ferin, C-Alkaloid-F ist 18-Hydroxycal-ebassin und C-Alkaloid-G 18-Hydroxycu-rrarin.

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

### Experimenteller Teil<sup>12)</sup>

1. *C-Alkaloid-A aus C-Toxi-ferin-I (II)*. 19,9 mg C-Toxi-ferin-I-dichlorid<sup>12a)</sup> wurden in 2 ml einer Mischung von Pyridin, Eisessig und Wasser (1,7:1,62:0,3)<sup>8)</sup> im Bombenrohr eingeschmolzen und 7 Std. auf 125° erhitzt. Das i. V. zur Trockne eingedampfte Gemisch blieb zur Verseifung 4 Std. mit 3 ml konz. Ammoniak bei Raumtemperatur stehen. Sodann wurde i. V. eingedampft. Den Rückstand hat man in die Chloridform übergeführt und an zwei Bogen WHATMAN-1-Papier (mit Methanol gewaschen) mit Gemisch C während 50 Std. absteigend chromatographiert. Die Zonen, die das C-Alkaloid-A enthielten, wurden ausgeschnitten und mit Methanol eluiert: 9,4 mg Rückstand an C-Alkaloid-A-dichlorid. Die Identifizierung erfolgte an Hand der R<sub>f</sub>-Werte in den Gemischen C und D (Mischchromatogramme), der violetten Cr(IV)-sulfat-Reaktion (charakteristische Verblassung über orange nach olivgrün) und der UV.-Spektren in wässriger und alkalisch-wässriger Lösung (Maxima bei 252 und 300 m $\mu$ , Minima bei 226 und 274 m $\mu$ ; bzw. Maxima bei 263 und 310 m $\mu$ , Minima bei 228 und 286 m $\mu$ ). Weiterhin hat man eine Probe der Substanz mit konz. HCl auf dem sied. Wasserbad erwärmt. Die mit Wasser verdünnte Isomerisierungslösung zeigt Maxima bei 254, 318 und 449 m $\mu$ , Minima bei 238, 291 und 362 m $\mu$ . Der Rest des Dichlorids (ca. 9 mg) wurde in Wasser gelöst und mit wässriger Pikrinsäurelösung versetzt. Der Niederschlag wurde abzentrifugiert, mit Wasser gewaschen, zweimal aus Aceton-Wasser kristallisiert und zuerst 8 Std. bei 80°, dann 12 Std. bei 100°/0,001 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet: 4,7 mg C-Alkaloid-A-dipikrat vom Smp. 212–217° (Zers.)<sup>13)</sup>, bzw. 218–220°<sup>14)</sup>. Die gleichen Smp. finden wir am natürlichen C-Alkaloid-A-dipikrat (vgl. dagegen<sup>10)</sup>). Misch-Smp. mit natürlichem C-Alkaloid-A-dipikrat 210–215°<sup>13)</sup>.

C<sub>52</sub>H<sub>52</sub>O<sub>18</sub>N<sub>10</sub> (1105,02) Ber. C 56,52 H 4,74 N 12,68% Gef.<sup>14a)</sup> C 56,24 H 4,99 N 12,55%

2. *C-Alkaloid-H (III) aus 18-Desoxy-WIELAND-GÜMLICH-ALDEHYD (VI) und N<sup>(b)</sup>-Metho-WIELAND-GÜMLICH-ALDEHYD (V)*. 90 mg Nor-dihydro-toxi-ferin wurden in 10 ml 0,1-n. Schwefel-säure gelöst und 5 Min. auf dem sied. Wasserbad erhitzt<sup>4)</sup>. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Den Eindampfdruckstand der getrockneten Chloroformlösung hat man zusammen mit 473 mg V-Chlorid, 1,240 g Natriumacetat (wasserfrei) und 40 ml Eisessig nach sorgfältiger Entgasung bei p < 0,001 Torr im Bombenrohr eingeschmolzen und 15 Std. auf 80° erhitzt. Dann wurde zur Trockne eingedampft. Die mit Ammoniak alkalisch gemachte wässrige Lösung des Rückstandes hat man erschöpfend mit Chloroform ausgezogen. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden nach Trocknen mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Einengen 2 Std. mit überschüssigem Methyljodid bei Raumtemperatur belassen, worauf man den Nieder-schlag abfiltriert und in die Chloridform übergeführt hat. Das Chlorid blieb zur Verseifung vom Acetyl-C-Alkaloid-H 4 Std. in 4 ml konz. Ammoniak bei Raumtemperatur stehen. Nach Ein-dampfen im Vakuum hat man an 23 g Papierpulver (WHATMAN, standard grade) mit Gemisch C chromatographiert. Die Fraktionen wurden an Hand von Papierchromatogrammen und UV.-Spektren wie folgt zusammengefasst:

<sup>12)</sup> Alle Smp. korrigiert. Papierchromatographie mit den Gemischen C und D nach <sup>9)</sup>. Über-führung von Salzen in die Chloridform immer durch Ionenaustausch an Säulen von Amberlite IRA 400 (Cl-Form).

<sup>12a)</sup> Ein 2. Ansatz wurde mit 100 mg ausgeführt und verlief analog.

<sup>13)</sup> Mit dem auf 200° vorgeheizten KOFER-Block bestimmt.

<sup>14)</sup> In evakuierten Schmelzpunktsröhren; Apparat auf 200° vorgeheizt.

<sup>14a)</sup> Substanz zur Analyse im Schweinchen abgewogen.

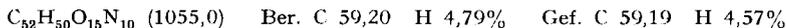
Die Fraktionen 32–40 hat man zweimal aus Methanol-Äther umkristallisiert: 18,7 mg C-Alkaloid-H-dichlorid. Die Fraktionen 30–32 und 41–45 und die Mutterlaugen der Fraktionen 32–40 wurden zusammen nochmals an WHATMAN-1-Bogen mit Gemisch C chromatographiert. Nach Elution des Papiers mit Methanol und Kristallisation aus Methanol-Äther verblieben 6,6 mg III-Dichlorid. – Die Präparate sind papierchromatographisch einheitlich (Gemisch C und D) und von authentischem C-Alkaloid-H-dichlorid nicht zu unterscheiden (Mischchromatogramme). 3 Tage im Vakuumexsikkator getrocknetes III-Dichlorid gibt  $[\alpha]_D^{24} = -544,9 \pm 5^\circ$  ( $c = 0,3307$ ; Wasser); UV.-Spektrum (Wasser):  $\lambda_{\max} 292 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,536$ ),  $\lambda_{\min} 237 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,721$ ); IR.-Spektrum (KBr):  $\alpha$ -Methylenindolin-Bande bei  $6,04 \mu$ .

Fraktionen		Rückstand
1–13	Vorlauf . . . . .	21,7 mg
14–16	C-Dihydro-toxiferin (unrein) zusammengefasst mit 24–25 . . . . .	-
17–23	C-Dihydro-toxiferin (krist.) . . . . .	34,5 mg
24–25	C-Dihydro-toxiferin (unrein) zusammengefasst mit 14–16 . . . . .	24,1 mg
26–29	Mischfrakt., C-Curarin I . . . . .	8,2 mg
30–31	C-Alkaloid H (unrein), mit 41–45 zusammengefasst . . . . .	-
32–40	C-Alkaloid II (krist.) . . . . .	24,9 mg
41–45	C-Alkaloid H (unrein), mit 30–31 zusammengefasst . . . . .	9,5 mg
Rest	nicht identif. Subst. . . . .	17,4 mg

Farbreaktionen auf der Tüpfelplatte<sup>15)</sup>

konz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	50-proz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	konz. HNO <sub>3</sub>	1 Tr. konz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + 1 Tr. 1-proz. Cer(IV)-sulfat in 2-n. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
nil	nil	sofort: schmutzig gelb 5,0 Y 7/8 nach 15 Min.: gelbbraun 10,0 YR 7/8	sofort: blauviolett 10,0 PB 4/10 nach 20 Min.: rotviolett 5,0 RP 4/12

Farbreaktion mit Cer(IV)-sulfat-Reagens auf Papier: rotviolett 5,0 RP 4/12 → farblos. – 25 mg III-Dichlorid (z. T. aus Vorversuchen) wurden zur Überführung ins Pikrat in wenig Wasser gelöst und mit wässriger Natriumpikratlösung gefällt. Den mit Wasser gewaschenen Niederschlag hat man im Vakuum getrocknet und zweimal aus Aceton-Wasser umkristallisiert. Nach zwölfstündigem Trocknen bei  $80^\circ / < 0,001$  Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: Smp. 180–182<sup>15)</sup>, bzw. 186–189<sup>16)</sup> (Lit. 189–192<sup>10)</sup>).



3. C-Alkaloid-G aus C-Alkaloid-H (III). 3 mg III-Dichlorid wurden gleichmässig auf dem Boden einer PETRI-Schale ( $\varnothing = 2 \text{ cm}$ ) verteilt und während 30 Std. mit einer 200-Watt-Glühhbirne belichtet<sup>7)</sup>. Dann hat man das Reaktionsgemisch an einem WHATMAN-1-Bogen (mit Methanol gewaschen) 18 Std. mit Gemisch C absteigend chromatographiert. An Hand ausgeschnittener Rand- und Mittelstreifen wurde die mit Cer(IV)-sulfat-Reagens Blaufärbung gebende Zone festgelegt. Das Methanolextrakt dieser Zone zeigte das typische UV.-Spektrum der C-Curarin-I-Gruppe ( $\lambda_{\max} 260$ ; 294 m $\mu$ ;  $\lambda_{\min} 230$ ; 288 m $\mu$ ) und die typische Cer(IV)-sulfat-Reaktion auf Papier (blau 5,0 PB 4/10 → blassgrün 5,0 GY 8/4). Papierchromatographisch war es von authen-

<sup>15)</sup> Mit dem auf  $160^\circ$  vorgeheizten KOFLER-Block bestimmt.

<sup>16)</sup> Im evakuierten Schmelzpunktsröhrchen. Apparat auf  $160^\circ$  vorgeheizt.

tischem C-Alkaloid-G-dichlorid nicht zu unterscheiden (Chromatogramme und Mischchromatogramme mit Gemischen C und D).

4. *C-Alkaloid-F aus C-Alkaloid-H (III)*. 5,4 mg III-Dichlorid wurden mit 1 ml des unter 1. erwähnten Pyridin-Essigsäure-Gemisches wie unter 1. angegeben behandelt. Nach Überführung in die Chloridform wurde das Reaktionsprodukt an WHATMAN-1-Papier (mit Methanol vorgewaschen) mit Gemisch C 40 Std. absteigend chromatographiert. Das Methanoleluat der C-Alkaloid-F-Zone lieferte 2,3 mg reines Dichlorid. Identifizierung durch  $R_f$ -Werte mit den Gemischen C und D (Mischchromatogramme), die violette Cer(IV)-sulfat-Reaktion (charakteristische Verblässung über orange nach olivgrün) und UV.-Spektren in wässriger und alkalisch-wässriger Lösung (Maxima bei 254 und 300  $m\mu$ ; Minima bei 226 und 275  $m\mu$ ; bzw. Maxima bei 264 und 312  $m\mu$ , Minima bei 228 und 287  $m\mu$ ). Isomerisierung mit konz. HCl wie unter 1. angegeben gab eine Lösung, deren Spektrum Maxima bei 253, 318 und 450  $m\mu$  und Minima bei 236, 295 und 370  $m\mu$  aufwies. Der grösste Teil des Dichlorids wurde in wässriger Lösung mit Pikrinsäure gefällt. Das Pikrat hat man nach Waschen mit Wasser im Exsikkator getrocknet und dann aus Aceton und ganz wenig Wasser kristallisiert. Das 8 Std. bei 80°/ < 0,001 Torr über  $P_2O_5$  getrocknete Präparat schmilzt bei 196–200<sup>17)</sup>, ein authentisches Präparat bei 197–202<sup>17)</sup>; (Lit. 209–210<sup>10)</sup>); Misch-Smp. 194–200°. Ausbeute: 1,3 mg.

### Zusammenfassung

Durch Mischkondensation von WIELAND-GUMLICH-Aldehyd-methosalz und 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-Aldehyd und anschliessende Methylierung wurde C-Alkaloid-H gewonnen. Durch Photooxydation des C-Alkaloids-H wurde C-Alkaloid-G erhalten und durch Einwirkung eines Gemisches von Pyridin und Essigsäure in Gegenwart von Sauerstoff das C-Alkaloid-F. C-Alkaloid-G ist 18-Hydroxy-C-curarin-I; C-Alkaloid-F ist 18-Hydroxy-C-calebassin. Schliesslich wurde noch C-Alkaloid-A, das wir früher aus C-Toxiferin-I durch Photooxydation gewonnen hatten, in besserer Ausbeute durch Oxydation von C-Toxiferin-I in Pyridin-Essigsäure dargestellt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität

<sup>17)</sup> Mit dem auf 185° vorgeheizten KOFLER-Block bestimmt.

## 286. Ergebnisse der Tieftemperaturforschung

### XXIX. Über den abnorm grossen Dampfdruckunterschied zwischen $^{14}N^{16}O$ und $^{15}N^{18}O$ <sup>1)</sup>

von Klaus Clusius, Kuno Schleich und Max Vecchi

(12. X. 59)

Gewöhnliches Stickoxyd, das im wesentlichen aus  $^{14}N^{16}O$  besteht, hat am Schmelzpunkt einen Dampfdruckunterschied von 3,3% gegen  $^{15}N^{16}O$  und von 4,7% gegen  $^{14}N^{18}O$ . Am Siedepunkt sind die Unterschiede etwas kleiner, 2,7% beim  $^{15}N^{16}O$  und 3,8% beim  $^{14}N^{18}O$ . Diese Isotopeneffekte sind etwa 3–5mal grösser als bei anderen zwiatomigen Gasen ähnlichen Siedepunkts<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> Tieftemperaturforschung XXVIII: Helv. **42**, 2356 (1959).

<sup>2)</sup> K. CLUSIUS & K. SCHLEICH, Helv. **41**, 1342 (1958).