

(was eine einfache Trennung vom mitgebildeten Mg_3As_2 ermöglicht) und wird erst von konzentrierter Salpetersäure angegriffen.

Es wurde der Zersetzungsdruck des $MgAs_4$ in Abhängigkeit von der Temperatur gemessen (s. Fig. 1 und Formel 1) und daraus die Bildungswärme zu -27 kcal/Mol berechnet.

Auch die analoge Calciumverbindung $CaAs_4$ wurde hergestellt.

Laboratorium für Festkörperphysik der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

6. Zur Kenntnis des C-Alkaloids D und des Caracurins II

46. Mitteilung über Curare-Alkaloide¹⁾

von H.-D. Schroeder, H. Hiltbrand, H. Schmid und P. Karrer

(9. XI. 60)

Das quartäre C-Alkaloid D wurde zuerst in Calebassencurare gefunden^{2) 3)}. Später konnte gezeigt werden, dass sich dieselbe Verbindung aus C-Dihydrotoxiferin gewinnen lässt, wenn verdünnte Mineralsäure längere Zeit auf dieses Alkaloid einwirkt⁴⁾. C-Alkaloid D ist durch eine rotviolette Cer(IV)-sulfat-Reaktion²⁾, ein kurzwelliges Indolin-UV.-Spektrum³⁾, sowie durch kleine R_C -Werte²⁾ (in Lösungsmittel C: 0,35–0,36; in Lösungsmittel D: 0,68), die das Alkaloid in die Reihe der «dimeren», diquartären Curarealkaloide einweisen⁵⁾, gekennzeichnet. Mit einer H.D.-Wirkungsdosis von 1,1 mg/kg Maus ist seine Curareaktivität allerdings sehr gering³⁾. (Die H.D.-Dosis von C-Dihydrotoxiferin beträgt 30 μ /kg Maus). Dieses C-Alkaloid D wurde nun einer genaueren Untersuchung unterzogen.

Zunächst hat man die Einheitlichkeit des für die Untersuchung verwendeten krist. C-Alkaloids-D-dichlorids ausser anhand von Papierchromatogrammen durch präparative Verteilungschromatographie an Cellulosesäulen mit n-Butanol als Lösungsmittel festgestellt, indem die aus den Gewichten der eingedampften Eluatfraktionen sich ergebenden Kurven nur *ein* Maximum aufwiesen. C-Alkaloid D kristallisiert ausser als Dichlorid als Dijodid, Diperchlorat und Dipikrat. Alle diese Salze zersetzen sich allmählich beim Erhitzen über 250–260°, ohne aber zu schmelzen. Mehrere Analysen sowie eine Äquivalentgewichtsbestimmung³⁾ des Dipikrates entsprechen der Formel $C_{40}H_{48}N_4O_2^{\oplus\oplus}$, $(C_6H_2N_3O_7^{\ominus})_2$. Mit dieser Formel des C-Alkaloid-D-Kations stehen auch die Analysen des Dijodids und Diperchlorats im Einklang. Das Dichlorid kristallisiert mit wechselnden Mengen Kristallwasser. Die spez. Drehung $[\alpha]_D^{26}$ seines Hydrates, welches 7,4 Mole H_2O enthält, beträgt -51° (Aceton-Wasser 1:1).

¹⁾ 45. Mitteilung; Helv. 43, 2201 (1960).

²⁾ H. SCHMID, J. KEBRLE & P. KARRER, Helv. 35, 1864 (1952).

³⁾ J. KEBRLE, H. SCHMID, P. WASER & P. KARRER, Helv. 36, 102 (1953).

⁴⁾ H. ASMIS, E. BÄCHLI, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. 37, 1993 (1954).

⁵⁾ W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. 39, 913 (1956).

C-Alkaloid-D-dichlorid zeigt in H_2O , wie schon erwähnt, die einem kurzwellig absorbierenden Indolin zuzuschreibenden Maxima bei $238 m\mu$ ($\log \epsilon = 4,15$) und $284 m\mu$ ($\log \epsilon = 3,66$); in 0,1N wäss. Lauge erfahren diese eine Rotverschiebung um 4–6 $m\mu$ nach $244 m\mu$ ($\log \epsilon = 4,13$), bzw. $288 m\mu$ ($\log \epsilon = 3,56$) (Fig. 1). Eine solche Längenverschiebung des Indolin-Absorptionsspektrums wird als charakteristisch für die Gruppierung *a* angesehen⁶⁾.

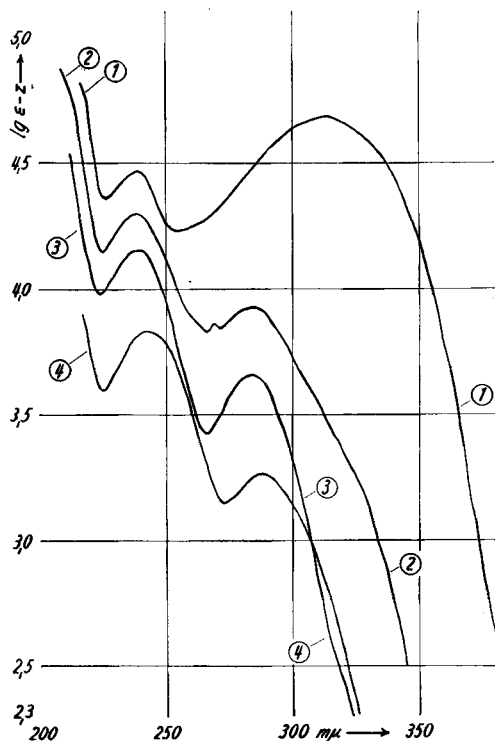


Fig. 1. UV.-Absorptionsspektren von C-Alkaloid-D-dichlorid (MG 766,3)

Kurve 1: in 12N HCl ($c = 9,55 \cdot 10^{-5}$; $Z = -0,5$). – Kurve 2: in 1N HCl ($c = 5,08 \cdot 10^{-5}$; $Z = -0,3$). – Kurve 3: in H_2O ($c = 2,59 \cdot 10^{-5}$; $Z = 0$). – Kurve 4: in $n/10$ KOH ($c = 5,14 \cdot 10^{-5}$; $Z = +0,3$)

Das zweimalige Vorkommen dieser $N_{(a)}$ -Aminohalbacetal- (oder Ketal-)Gruppierung in der C-Alkaloid-D-Molekel wird durch folgende Befunde verifiziert:

1. In 1N wäss. HCl liegt das Alkaloid, wie aus der Zacke bei $269 m\mu$ und der etwas längerwelligen Absorption seines UV.-Spektrums hervorgeht, zur Hauptsache noch als Indolin und zum kleinen Teil in der $N_{(a)}$ -monoprotonisierten Form und als Indoleninium-Ion⁸⁾ (bzw. einer Form mit äquivalentem Chromophor) vor. In 12N

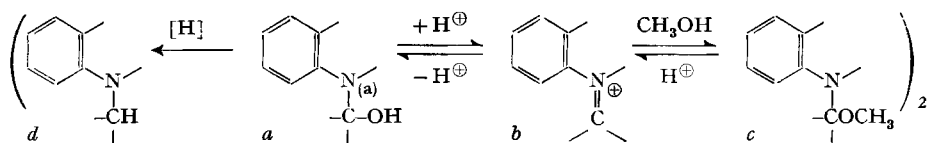
⁶⁾ H. VOLZ & TH. WIELAND, *Naturw.* 44, 376 (1957); H. FRITZ, TH. WIELAND & E. BESCH, *Liebigs Ann. Chem.* 611, 268 (1958).

⁷⁾ K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 41, 673 (1958).

⁸⁾ K. BERNAUER, W. ARNOLD, CH. WEISSMANN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 43, 717 (1960). Vgl. die dort aufgeführten in konz. Salzsäure aufgenommenen UV.-Spektrern der Verbindungen III und IV.

Säure hingegen liegt mit $\lambda_{\max} = 238 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,96$) und $312 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,18$) praktisch ausschliesslich die Di-indoleninium- bzw. eine äquivalente Form *b* vor (Fig. 1). Diese Änderungen sind reversibel, da sich aus der konz. Salzsäurelösung unverändertes C-Alkaloid-D-dichlorid quantitativ zurückisolieren liess. (Die Identifikation erfolgte anhand übereinstimmender Rf-Werte, IR.-Spektren und der spez. Drehung.)

2. In Methanol zeigt C-Alkaloid-D-dichlorid UV.-Maxima bei $247 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,21$) und $292 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,64$). Nach einigem Stehen dieser Lösung mit etwas absolut methanolischer Salzsäure beobachtete man Maxima bei $254 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,34$) und $305 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,70$), die vom Dimethyläther der Partialformel *c* herrühren. Diese Lösung zeigte nämlich nach Zusatz von überschüssiger methanolischer Lauge keine Verschiebung der Maxima. Nach Stehen mit Wasser hingegen trat unter Hydrolyse des Dimethyläthers eine Verschiebung nach $244 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,17$), bzw. $289 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,51$) ein; diese Lösung zeigte nun auf Zusatz von Alkali die übliche Rotverschiebung der Maxima. Es ist auch gelungen, den Dimethyläther des C-Alkaloids D als krist. Dipikrat der Zusammensetzung $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_4(\text{OCH}_3)_2^{\oplus\oplus}$, $(\text{C}_6\text{H}_2\text{O}_7\text{N}_3^{\ominus})_2$ zu fassen. Es gelang aber nicht, die beiden Hydroxylgruppen im C-Alkaloid D zu acetylieren (Pyridin-Essigsäureanhydrid bei 56°).



Die glatte Bildung des Dimethyläthers ist auch dafür verantwortlich, dass man auf Papierchromatogrammen von C-Alkaloid-D-dichlorid, bei denen das Alkaloid aus *methanolischer* Lösung unter Verwendung eines Föhns aufgetragen wurde, stets zwei Flecke mit R_C -Werten von 0,36 und 0,52 (in Lösungsmittel C) beobachtete. Nach dem Eluieren beider Flecke und nach erneuter Papierchromatographie der beiden Lösungen (Auftragen der methanolischen Lösung) erhielt man aus jeder wieder die beiden gleichen Flecke mit R_C -Werten 0,36 und 0,52. Wurde hingegen das Alkaloid aus *wässriger* Lösung aufgetragen, so erhielt man nur einen Fleck mit $R_C = 0,36$.

3. Mit Zn in Eisessig liessen sich die beiden Hydroxylgruppen des C-Alkaloids D reduktiv entfernen. Das erhaltene Bisdesoxy-C-alkaloid D $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_4^{\oplus\oplus}$ (Partialformel *d*) kristallisiert ohne Kristallwasser als Dipikrat und mit Kristallwasser als Dichlorid. Das Dichlorid (mit 1,4 Mol. H_2O) besitzt ein $[\alpha]_D = +16^\circ$ (Aceton-Wasser 1:1) und einen R_C -Wert von 0,59 (in Lösungsmittel C). In Wasser zeigt es Indolin-UV.-Maxima bei $240 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,13$) und $289 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,61$); in $12N$ HCl werden beide $\text{N}_{(a)}$ -Atome protonisiert und man erhält ein reines Indoliniumspektrum mit $\lambda_{\max} = 262 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,03$) und $268 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,01$) (Fig. 2; vgl. 7)).

Durch Erhitzen von Bisdesoxy-C-alkaloid-D-dichlorid auf $250\text{--}270^\circ$ im Hochvakuum erhielt man krist. Bisnor-bisdesoxy-C-alkaloid D $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_4$, $[\alpha]_D = -36^\circ$ (Chloroform), das im IR. keine OH-Bande zeigt. Die ditertiäre Base liess sich mit Methyljodid in Chloroform in das diquartäre Bisdesoxy-C-alkaloid D zurückverwandeln. In kleiner Menge resultierte hierbei noch $\text{N}_{(a)}$ -Monometho-bisdesoxy-C-alkaloid D (siehe exper. Teil).

Bisnor-bisdesoxy-C-alkaloid D ist gut geeignet zur Bestimmung der Anzahl der ungesättigten Stellen. Die Verbindung nahm bei der erschöpfenden Hydrierung mit einem grossen Überschuss an Platinoxid in 2N Schwefelsäure in drei Versuchen 7,65; 7,84 und 7,86 Mol. Wasserstoff auf. Da C-Alkaloid D und seine Derivate ausser den zwei Benzolkernen noch die zwei Äthylidenseitenketten seines Vorläufers C-Dihydrotoxiferin enthalten – das Alkaloid gab bei der modifizierten Chromsäureoxydation nur Essigsäure und bei der Ozonolyse in allerdings relativ schlechter Aus-

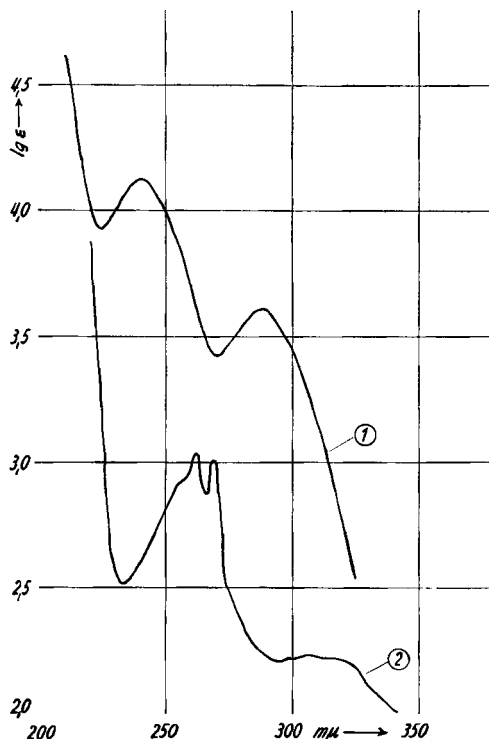


Fig. 2. UV.-Absorptionsspektren von Bisdesoxy-C-alkaloid-D-dichlorid (MG 705,4)
Kurve 1: in H_2O ($c = 3,58 \cdot 10^{-5}$). – Kurve 2: in konz. HCl ($c = 2,67 \cdot 10^{-5}$)

beute Acetaldehyd – folgt, dass C-Alkaloid D unter Zugrundelegung der Bruttoformel $C_{40}H_{48}O_2N_4^{\oplus\oplus}$ insgesamt 12 Ringe enthält. Beim Übergang von C-Dihydrotoxiferin $C_{40}H_{46}N_2^{\oplus\oplus}$ in C-Alkaloid D sind somit die beiden Doppelbindungen im zentralen Ring durch zwei Einfachbindungen ersetzt worden unter gleichzeitiger Ausbildung einer neuen C-C-Bindung und Anlagerung von zwei Hydroxylgruppen, d. h. der Vorgang ist ein Oxydationsprozess (vgl. später).

C-Alkaloid D ist isomer mit C-Calebassin $C_{40}H_{48}O_2N_4^{\oplus\oplus 9)}$. Zwischen beiden Alkaloiden bestehen in vielen Beziehungen grosse Ähnlichkeiten: C-Calebassin ist ebenfalls durch Oxydation von C-Dihydrotoxiferin zugänglich; es besitzt zwei Hydroxyl-

⁹⁾ Ein grosser Teil der bisher bekannten Chemie des C-Calebassins ist im zusammenfassenden Artikel von K. BERNAUER, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 17, 183 (1959), niedergelegt.

gruppen, zeigt ein Indolinspektrum und ähnliche spektrale Verschiebungen mit Säure und Lauge wie C-Alkaloid D und lässt sich in einen Dimethyläther und durch Reduktion in Bisdesoxy-C-calebassin $C_{40}H_{48}N_4^{\oplus\oplus}$ umwandeln. Bisdesoxy-C-alkaloid D und Bisdesoxy-C-calebassin sind voneinander verschieden.

C-Alkaloid D unterscheidet sich von C-Calebassin, ausser durch seine wesentlich geringere Curareaktivität³⁾, das Ausbleiben der für Calebassin charakteristischen karminroten Salpetersäurereaktion²⁾ und der rotviolettten Farbreaktion mit Zimt-aldehyd-Salzsäure³⁾, vor allem durch seine Säurebeständigkeit. Nach Erhitzen von C-Alkaloid-D-dichlorid mit konz. Salzsäure während 5 Std. auf 60° oder 1/2 Stunde auf 100° wird das Alkaloid unverändert zurückerhalten. Auch die Bisdesoxy-Verbindung verhält sich ähnlich. C-Calebassin gibt beim Erwärmen mit starker Mineralsäure das leuchtend gelb gefärbte Isocalebassin-Säureaddukt $C_{40}H_{49}O_2N_4^{\oplus\oplus 9)}$. Die Säurebeständigkeit des C-Alkaloids D liefert einen weiteren Hinweis dafür, dass die beiden «Hälften» der Molekel ausser durch zwei C-N_(a)- durch eine C-C-Bindung zusammengehalten werden (im Gegensatz zu den Vertretern der C-Dihydrotoxiferin- und C-Curarin-Gruppe, die zu C₂₀-Bruchstücken gespalten werden)^{9) 10)}.

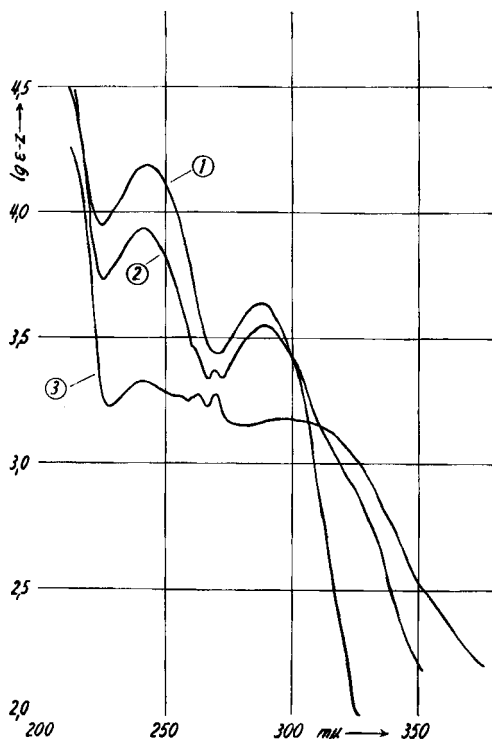
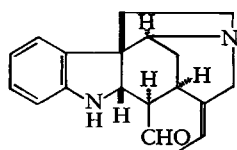


Fig. 3. UV.-Absorptionsspektren von Caracurin-II-dimethochlorid (MG 810,5)

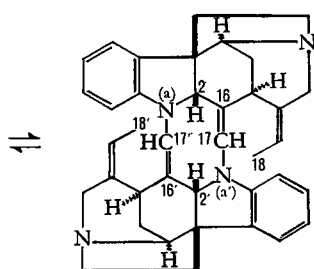
Kurve 1: in H_2O ($c = 5,23 \cdot 10^{-5}$; $Z = 0$). – Kurve 2: in 6N HCl ($c = 5,10 \cdot 10^{-5}$; $Z = 0$). –
Kurve 3: in konz. HCl ($c = 4,04 \cdot 10^{-5}$; $Z = 0,2$)

¹⁰⁾ Vgl. auch den Übersichtsartikel von A. R. BATTERSBY & H. F. HODSON, Quart. Review 14, 77 (1960).

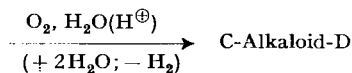
Formelschema *)



18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-Aldehyd

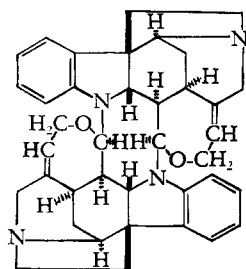


Bisnor-C-dihydrotoxiferin
C-Dihydrotoxiferin:
 $-N_{(b)}^{\oplus}-CH_3$

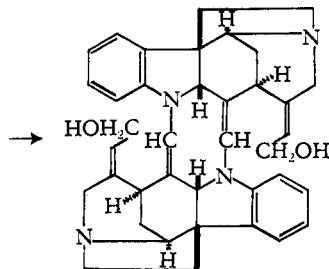


C-Alkaloid-D

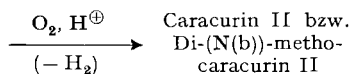
Bisnor-bis-desoxy-C-alkaloid-D



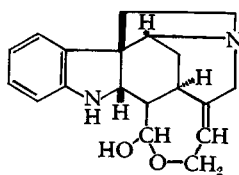
Caracurin V



Bisnor-C-toxiferin
C-Toxiferin: $-N_{(b)}^{\oplus}-CH_3$



Caracurin II bzw.
Di-(N(b))-metho-
caracurin II



WIELAND-GUMLICH-Aldehyd

*) Die Lage der beiden zentralen Doppelbindungen in C-Dihydrotoxiferin, C-Toxiferin und C-Alkaloid H, für die die alternativen Stellungen 2,16 und 2', 16', resp. 16,17 und 16', 17' zur Diskussion standen (K. BERNAUER, F. BERLAGE, W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 41, 2293 (1958)), ist vor einiger Zeit in unserem Laboratorium, u. a. durch Abbau von C-Dihydrotoxiferin zu Strychanon (CH. WEISSMANN, O. HESHMAT, K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 43, 1165 (1960)), endgültig im Sinn der zuletzt genannten Variante festgelegt worden. Daraus folgt auch die Struktur des Caracurins V. Über diese Arbeiten wird später berichtet werden.

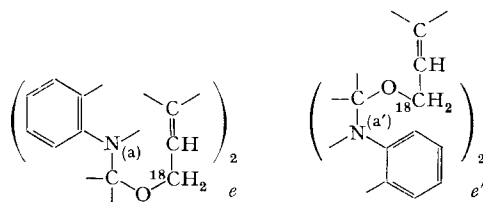
Unter denselben Bedingungen – nämlich Stehenlassen in verd. Mineralsäure bei 20° unter Luftzutritt –, unter denen C-Dihydrotoxiferin in C-Alkaloid D übergeht, wird auch Bisnor-C-toxiferin (Caracurin Va) in das bitertiäre Caracurin II verwandelt⁴⁾. Da unter diesen Bedingungen Caracurin V zu Bisnor-C-toxiferin isomerisiert wird, kann auch ersteres als Ausgangsmaterial für Caracurin II dienen. Die Oxydation wird am besten durch Einleiten von Sauerstoff in eine Lösung des Alkaloids in Isobuttersäure, die etwas p-Toluolsulfonsäure enthält, vorgenommen. Als zweites Produkt bildet sich der unter den Umwandlungsbedingungen stabile WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (Caracurin VII). Analog verläuft die Umsetzung in der diquartären Reihe: C-Toxiferin gibt mit verd. Säure und Sauerstoff neben N_(b)-Metho-WIELAND-GUMLICH-Aldehyd (Alkaloid A8) Di-N_(b)-Methocaracurin II¹¹⁾12).

Caracurin II besitzt die Summenformel C₃₈H₃₈O₂N₄, die durch Analysen des Dipikrates gestützt wird; es ist linksdrehend ($[\alpha]_D = -232^\circ$ (Chloroform)). Das Dimethochlorid kristallisiert mit Kristallwasser ($[\alpha]_D$ seines Heptahydrates = -106° (Aceton-Wasser 1:1)). Mehrere Analysen des Dimethopikrates passen gut auf die Formel C₄₀H₄₄O₂N₄(C₆H₂O₇N₃)₂¹³⁾.

Caracurin II und sein Dimethosalz geben – wie C-Alkaloid D – rotviolette Cer(IV)-sulfat-Reaktionen und bemerkenswerterweise eine rote, aber wenig beständige Farb-reaktion mit konz. Salpetersäure. Beide Stoffe besitzen ein kurzwelliges Indolin-UV.-Spektrum mit λ_{\max} 251 m μ (log $\epsilon = 4,21$) und 294 m μ (log $\epsilon = 3,75$) (Alkohol), bzw. λ_{\max} 242 m μ (log $\epsilon = 4,19$) und 288 m μ (log $\epsilon = 3,64$) (Wasser). Auf Zusatz von Lauge oder 1N Salzsäure erfuhren die Maxima *keine* Verschiebung. In starker Salzsäure zeigen Caracurin II und sein Dimethosalz Mischspektren: In 6N Säure liegen hauptsächlich Indolin- und Indolinium-Formen, in 12N Säure Indolinium- und Indoleninium- bzw. seine äquivalenten Formen vor (Fig. 3). Qualitativ wird also dasselbe Verhalten beobachtet wie beim C-Alkaloid D.

Im IR.-Spektrum (Chloroform und Nujol) von Caracurin II fehlen –OH- und >NH-Banden, hingegen findet sich bei 8,99 μ eine starke Ätherbande vor.

Aus den UV.- und IR.-Daten geht klar hervor, dass die beiden O-Atome des Caracurins II ätherartig, entsprechend der Partialformel *e* oder *e'*, angeordnet sind:



Beim Übergang von Bisnor-C-Toxiferin in Caracurin II übernehmen daher die zwei 18- bzw. 18'-ständigen Hydroxylgruppen des ersteren intramolekular dieselbe Rolle wie das Lösungsmittel Wasser bei der Verwandlung von C-Dihydrotoxiferin in C-Alkaloid D. Das Argument wird gestützt durch die Beobachtung, wonach sich

¹¹⁾ A. R. BATTERSBY & H. F. HODSON, J. chem. Soc. 1960, 736.

¹²⁾ Vgl. experimenteller Teil.

¹³⁾ Die von BATTERSBY & HODSON¹¹⁾ für Dimethocaracurin II in Betracht gezogenen Formeln C₄₀H₄₆O₂N₄ und C₄₀H₄₆O₃N₄ fallen weg.

Caracurin II mit konz. Bromwasserstoffsäure und Zink, unter Bedingungen also, unter denen Caracurin V in Bisnor-C-dihydrotoxiferin umgewandelt wird¹⁴⁾, in bescheidener Ausbeute zum krist. Bisnor-bisdesoxy-C-alkaloid D reduzieren liess, das durch IR.-Spektren, Rf-Werte und Farb- und Verblassungsreaktionen im Dünnschichtchromatogramm identifiziert wurde. Durch die Umwandlung des C-Alkaloids D und des Caracurins II in dieselbe Bisnor-bisdesoxy-Verbindung wird das gleiche Kohlenstoffgerüst für diese Alkaloide nachgewiesen (im C-Alkaloid D sind die beiden N_(b)-Atome noch methyliert).

Die Umwandlung von Caracurin V oder Caracurin Va, bzw. Toxiferin, in Caracurin II, bzw. seine N_(b)-Dimethoverbindung, ist säurekatalysiert (keine Reaktion in Wasser oder verd. Sodalösung) und erfordert natürlich Sauerstoff^{10) 12)}, aber kein Licht (bei Abwesenheit von O₂ bildet sich nur WIELAND-GUMLICH-Aldehyd bzw. seine N_(b)-Methoverbindung). Die beiden Aldehyde werden, wie schon erwähnt, in verd. Säure mit Sauerstoff *nicht* in Caracurin II bzw. sein diquartäres Derivat verwandelt. Substrate sind daher die «dimeren» Alkaloide vom Toxiferintyp mit den zwei zentralen Doppelbindungen. Dasselbe gilt zweifellos auch für die Reaktion C-Dihydrotoxiferin → C-Alkaloid D: auch hier sind Säure und Sauerstoff vonnöten¹²⁾. Aus C-Dihydrotoxiferin und N_(b)-Metho-18-desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyd resultierte C-Alkaloid D unter den im Versuchsteil spezifizierten Bedingungen, aber mit praktisch derselben Geschwindigkeit. Ursache hierfür ist die im Vergleich zur Oxydationsreaktion wesentlich raschere Gleichgewichtseinstellung zwischen C-Dihydrotoxiferin und seinem Spaltprodukt: Eine unter Luftausschluss aufbewahrte, 4,1 · 10⁻⁵ M Lösung von C-Dihydrotoxiferin-dichlorid in 0,03 N HCl zeigte nach dreitägigem Stehen bei 20° ein konstantes UV.-Spektrum. Aus dem Spektrum lässt sich abschätzen, dass nur mehr wenige Prozente Dimeres vorlagen. Bei einem entsprechenden Kontrollversuch unter Luftzutritt bildeten sich nach dieser Zeit ca. 20% C-Alkaloid D.

Die Umwandlung durch Säure und Sauerstoff gelingt übrigens auch mit dem tert. Bisnor-dihydrotoxiferin. Bisnor-C-alkaloid D liess sich aber schlecht reinigen und wurde daher zur Charakterisierung wieder in das Bis-methosalz = C-Alkaloid D verwandelt.

Sehr wahrscheinlich ist bei der oxydativen Umwandlung von C-Dihydrotoxiferin bzw. C-Toxiferin in C-Alkaloid D, bzw. Dimetho-caracurin-II-salz nur der zentrale Teil der ersteren betroffen worden. Aus den mitgeteilten Befunden ergibt sich dann, dass die beiden Indolinhälften der letzteren ausser durch die zwei N_(a)-C17'- und N_(a)-C17-Bindungen auch durch eine zusätzliche C-C-Bindung (C2-C2', C16-C16' oder C17-C17') verknüpft sind. C-Alkaloid D enthält an den C-Atomen 17 und 17' (oder eventuell 2 und 2') zwei Hydroxylgruppen, die im Caracurin II und dessen Dimethosalzen in mit den Seitenketten verätherter Form vorliegen. Es sind Versuche im Gange, um zwischen diesen Möglichkeiten zu entscheiden.

Dem SCHWEIZ. NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG WISSENSCHAFTLICHER FORSCHUNG danken wir wiederum bestens für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁴⁾ K. BERNAUER, F. BERLAGE, W. V. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 42, 201 (1959).

Experimenteller Teil¹⁵⁾

1. Untersuchungen am C-Alkaloid D

Das verwendete C-Alkaloid-D-dichlorid wurde wie früher angegeben aus Calebassencurare isoliert und mehrmals aus Aceton-Wasser umkristallisiert. Die Verbindung gibt mit Cer(IV)-sulfat eine intensiv rotviolette Farbreaktion, die nach gelb-grün verblasst. $[\alpha]_D^{26} = -51^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,966$; Aceton-Wasser 1:1; die Probe liess man bis zur konstanten Wasseraufnahme an der Luft stehen; $MG = 819,8$). UV.-Spektren (vgl. Fig. 1), λ_{\max} ($\log \epsilon$): in Wasser 238 (4,15) und 284 (3,66) ($c = 2,59 \cdot 10^{-5}$); in 1N-wäss. HCl 238 (4,0) und 284 (3,63) ($c = 5,08 \cdot 10^{-5}$); in 6N wäss. HCl 238 (3,92) und 294 (3,87) ($c = 5,49 \cdot 10^{-5}$); in 12N wäss. HCl 238 (3,96) und 312 (4,18) ($c = 9,55 \cdot 10^{-5}$); in 0,1N wäss. KOH 244 (4,13) und 288 (3,56) ($c = 5,14 \cdot 10^{-5}$).

C-Alkaloid-D-dichlorid lässt sich mit Pyridin-Essigsäureanhydrid (20 Std. bei 56°) nicht acetylieren.

1.1. *Papierchromatographische Untersuchungen.* Wenn eine *methanolische* Lösung von C-Alkaloid-D-dichlorid unter Verwendung eines Föhns auf Papierstreifen aufgetragen wurde, erhielt man beim Entwickeln der Chromatogramme mit dem Lösungsmittel C stets zwei Flecke mit R_C -Werten 0,36 und 0,52, wobei der kürzer wandernde Fleck stets intensiver war. Dieselbe Erscheinung wurde auch mit wassergesättigtem Butanol als Lösungsmittel beobachtet. Nach dem Eluieren beider Flecke mit Methanol und erneuter Papierchromatographie der beiden Lösungen gab jede dieser Lösungen wieder zwei Flecke mit denselben R_C -Werten. Das Auftreten der beiden Doppelflecke ist dadurch bedingt, dass beim Auftragen des C-Alkaloid-D-dichlorids aus *methanolischer* Lösung ein Teil des Alkaloids in den entsprechenden Dimethyläther übergeht, der für den R_C -Wert 0,52 verantwortlich ist. Als man nämlich C-Alkaloid-D-dichlorid aus ganz schwach saurer *wässeriger* Lösung auftrug, beobachtete man in Papierchromatogrammen nur einen einzigen Fleck mit $R_C = 0,36$.

Die Einheitlichkeit des C-Alkaloid-D-dichlorids wurde ferner durch präparative Verteilungs-chromatographie sichergestellt: Eine Lösung von 931 mg C-Alkaloid D in wassergesättigtem Butanol hat man an 400 g Cellulosepulver (WHATMAN) chromatographiert, wobei 125 Fraktionen aufgefangen wurden. Die Gewichte der einzelnen Fraktionen gaben eine Verteilungskurve mit einem einzigen Maximum. Die Hauptmenge wurde nochmals wie oben angegeben chromatographiert, wobei man wieder eine Gewichtsverteilungskurve mit *einem* Maximum erhielt.

1.2. *Weitere Salze des C-Alkaloids D.* Das in der üblichen Weise aus dem Dichlorid mit wässriger Natriumpikratlösung bereitete *Dipikrat*⁸⁾ wurde nach gründlichem Waschen mit Wasser dreimal aus siedendem Methanol umkristallisiert. Die Substanz beginnt sich beim Erhitzen auf über 260° allmählich zu zersetzen. Zur Analyse wurde 10–20 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{40}H_{48}O_2N_4$, 2 $C_8H_2O_7N_3$ (1073,02)	Ber. C 58,20	H 4,88	N 13,05%
	Gef. „ 58,00; 58,61	„ 5,11; 4,97	„ 12,90
	„ „ 57,94	„ 5,25	„ 12,99%

Das aus der wäss. Lösung des Dichlorids auf Zusatz von Natriumperchlorat ausgefallene *Diperchlorat* löste man viermal aus Wasser (Aceton) um. Zur Analyse wurde 20 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{40}H_{45}O_2N_4$, 2 ClO_4 (815,73)	Ber. C 58,89	H 5,93%	Gef. C 58,45	H 6,25%
---	--------------	---------	--------------	---------

Das in üblicher Weise bereitete *Dijodid* wurde öfters aus Aceton-Wasser umkristallisiert und 20 Std. bei 100° im Hochvakuum zur Konstanz getrocknet.

$C_{40}H_{48}O_2N_4J_2$, H_2O (888,64)	Ber. C 54,06	H 5,67%	Gef. C 53,63; 53,78	H 5,97; 6,02%
---	--------------	---------	---------------------	---------------

¹⁵⁾ Die Chromatogramme auf WHATMAN-Papier Nr. 1 wurden mit dem Lösungsmittel C, das 1% Methanol enthält, bzw. mit bei 20° wassergesättigtem n-Butanol ausgeführt. Bezüglich der Definition der R_C -Werte siehe Helv. 35, 1864 (1952). Soweit bei den Farbbezeichnungen Indices angeführt sind, beziehen sie sich auf das MUNSELL-System (MUNSELL Book of Colour, Munsell Colour Comp. Baltimore, 1941). Der Wassergehalt der für die Aufnahme der UV.-Spektren verwendeten Substanzen ist jeweils aus dem C-Wert einer CH-Analyse bestimmt worden.

1.3. *Dimethyläther aus C-Alkaloid-D-dichlorid.* – 1.3.1. *Spektroskopische Befunde*¹⁶⁾: Man stellte sich eine Stammlösung von 3,000 mg C-Alkaloid-D-dichlorid, 7,1 H₂O (MG = 820,2) in 25 ml abs. Methanol her.

1. 1 ml dieser Lösung wurde mit 2 ml Methanol verdünnt und ergab ein UV.-Spektrum mit Maxima bei 247 m μ (log ϵ = 4,21) und 292 m μ (log ϵ = 3,64).

2. Zu 24 ml der Stammlösung gab man 0,01 ml 0,44 N abs. methanolische HCl und liess 1 Std. stehen. Zu 1 ml dieser Lösung gab man 2 ml Methanol und erhielt ein UV.-Spektrum mit Maxima bei 254 m μ (log ϵ = 4,34) und 305 m μ (log ϵ = 3,70).

3. 1 ml der salzsauren Stammlösung 2. wurde mit 2 ml Methanol verdünnt und dazu 0,6 ml 1 N abs. methanolische KOH gegeben. Man erhielt im UV.-Spektrum keine Verschiebung der Banden: Maxima bei 254 m μ (log ϵ = 4,34) und 305 m μ (log ϵ = 3,70).

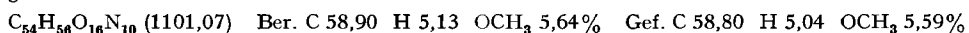
4. Zu 0,7 ml der salzsauren Stammlösung 2. gab man 2,3 ml Wasser und liess 20 Min. stehen. Das UV.-Spektrum war dem unter 1. angegebenen sehr ähnlich: Maxima bei 244 m μ (log ϵ = 4,17) und 289 m μ (log ϵ = 3,57).

5. Zu 1 ml der salzsauren Stammlösung gab man 2 ml H₂O und liess 20 Min. stehen. Nach Zusatz von 0,6 ml 1 N methanolischer Kalilauge beobachtete man Maxima bei 247 m μ (log ϵ = 4,22) und 294 m μ (log ϵ = 3,60).

1.3.2. *C-Alkaloid-D-dimethyläther-dipikrat*: 29 mg 40 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknetes C-Alkaloid-D-dichlorid löste man in 2 ml abs. Methanol, setzte einen Tropfen einer 1 N abs. methanolischen Salzsäurelösung zu und liess gut verschlossen 18 Std. bei 36° stehen. Danach setzte man bis zum Auftreten einer alkalischen Reaktion geringe Mengen von festem Natriumhydroxyd zu, dampfte die Lösung im Vakuum bei 20° zur Trockne ein, nahm den Rückstand in 1 ml Wasser auf und versetzte mit wäss. Natriumpikratlösung. Nach zwei Std. wurde abzentrifugiert und der Rückstand sehr gründlich mit Wasser, dem eine Spur Ammoniak zugesetzt worden war, gewaschen. Das rohe Pikrat wurde zuerst bei 20° und dann bei 80° mehrere Std. über P₂O₅ und KOH im Hochvakuum getrocknet und der ZEISEL-Bestimmung unterworfen. In derselben Weise wurde noch ein zweiter Versuch mit 35 mg C-Alkaloid-D-dichlorid ausgeführt.



Die vereinigten rohen Dipikrate wurden anschliessend zweimal aus abs. Methanol, dem eine Spur festes Natriumhydroxyd zugesetzt worden war, umkristallisiert und wie vorher zur Analyse getrocknet.



1.4. *Oxydationen von C-Alkaloid-D-dichlorid.* Das Alkaloid gab bei der modifizierten *Chromsäureoxydation*¹⁷⁾ nur Essigsäure; bei einer gleichzeitig durchgeführten Oxydation von Corynantheidol wurden sowohl Essigsäure wie Propionsäure gefunden. Zur *Ozonisation*¹⁸⁾ dampfte man 23 mg C-Alkaloid-D-dichlorid zur Entfernung von allfälligem Kristallmethanol zweimal mit je 4 ml Wasser zur Trockne ein und löste den Rückstand in 3,5 ml 3-proz. Essigsäure. Die Lösung wurde wie üblich ozonisiert und aufgearbeitet. Man erhielt schliesslich 1,1 mg Acetaldehyd-p-nitrophenylhydrazon, das nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser und Methylenchlorid-Äther bei 127–128° schmolz, Misch-Smp. mit einem authentischen Vergleichspräparat ebenso. Formaldehyd wurde keiner gefunden.

Eine gleichzeitig angestellte Ozonisierung mit dem Lösungsmittel allein gab keine Carbonylverbindungen, während aus 30 mg C-Curarin-dichlorid unter den angeführten Versuchsbedingungen 5,2 mg p-Nitrophenylhydrazon des Acetaldehyds erhalten wurden.

1.5. *Bisdesoxy-C-alkaloid-D-Derivate.* – 1.5.1. *Bisdesoxy-C-alkaloid-D-Salze*: 102 mg C-Alkaloid-D-dichlorid wurden mit 541 mg Zn-Staub und 5 ml Eisessig in einem im Hochvakuum abgeschmolzenen Bombenröhrchen 40 Std. bei 40° vibriert. Nach dem Abkühlen mit flüssiger Luft wurde die Bombe geöffnet, der Inhalt mit 20 ml Wasser verdünnt, filtriert und das Filtrat im Vakuum stark eingengt. Nach der Zugabe von überschüssiger wässriger Natriumpikratlösung fiel ein *Pikrat* aus, das nach Stehen über Nacht abzentrifugiert, gründlich mit eiskaltem Wasser gewaschen und aus Aceton-Wasser umkristallisiert wurde. Ausbeute 127,5 mg (99%). Im Durch-

¹⁶⁾ Vgl. W. v. PHILIPSBORN *et al.*, *Helv.* 41, 1257 (1958).

¹⁷⁾ *Helv.* 37, 1336 (1954); 38, 649 (1955).

¹⁸⁾ *Helv.* 40, 705 (1957).

schnitt mehrerer Versuche lag die Ausbeute bei 90–95%. Das Pikrat wurde noch viermal aus Aceton-Wasser umgelöst und anschliessend 16 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet. Kein Schmelzen bis 290° (langsame Zers.). Die Verbrennung musste unter Zusatz von Vanadinpentoxyd ausgeführt werden, was zu etwas zu hohen H-Werten führte.

$C_{40}H_{48}N_4$, 2 $C_6H_2O_7N_3$ (1041,02) Ber. C 59,99 H 5,04% Gef. C 59,85; 60,45 H 5,67; 5,75%

Zur Umwandlung in das *Dichlorid* löste man 117 mg des oben beschriebenen Dipikrates in ca. 30 ml Aceton-Wasser 1:1 und filtrierte die Lösung über Amberlite IRA 400 (Chloridform). Aus dem eingedampften Filtrat erhielt man nach Umlösen aus Aceton-Wasser 70 mg des in Nadeln kristallisierenden Bisdesoxy-C-alkaloid-D-dichlorids (Cer(IV)-sulfat-Farbreaktion: rotviolett: 5,0 RP 3/10, verblasst nach gelb-bräunlich: 2,5 Y 8/6). Die Verbindung hält hartnäckig Kristallwasser fest, so dass keine reproduzierbaren Analysen erhalten werden konnten. Zur Aufnahme der Drehung wurde das mehrmals umgelöste Dichlorid 24 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet. Gef. C 70,58, H 7,84%. Diese Werte entsprechen einer Formel $C_{40}H_{48}N_4Cl_2 + 1,4 H_2O$ (MG. 680,65; $[\alpha]_D^{24} = +15,6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,936$, Aceton-Wasser 1:1)). UV.-Spektren (vgl. Fig. 2), λ_{max} (log ϵ): in Wasser 240 (4,13) und 289 (3,61)¹⁹⁾ ($c = 3,58 \cdot 10^{-5}$); in Methanol 252 (4,29) und 300 (3,72) ($c = 2,79 \cdot 10^{-5}$); in 12 N HCl 262 (3,03), 268 (3,01) und ca. 306 (2,23) ($c = 2,67 \cdot 10^{-4}$).

1.5.2. *Bisnor-bisdesoxy-C-alkaloid D*: 57 mg Bisdesoxy-C-alkaloid-D-dichlorid hat man in zwei Portionen in der Kugel zweier Kugelrohre in einer möglichst dünnen Schicht verteilt. Die mit der Substanz beladenen Kugelrohre wurden auf 10^{-3} Torr evakuiert und in ein auf 250° vorgeheiztes Metallbad gebracht. Im Verlauf von 3 Min. wurde die Badtemperatur auf 270° erhöht. Nach weiteren 4 Min. war die Reaktion beendet und die tertiäre Base setzte sich als bald erstarrendes Kristallaggregat im kalten Teil des Kugelrohres ab. Ausbeute 34 mg (73%). Zur Reinigung wurde die Norverbindung zweimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert und zur Analyse bei 260–270° (Badtemperatur) und 10^{-3} Torr destilliert. Das Destillat erstarrte sofort kristallin. Beim Erhitzen beginnt sich die Base ab 260° zu zersetzen ohne zu schmelzen. Rotviolette Cer(IV)-sulfat-Farbreaktion: 2,5 RP 3/10, verblasst nach grün: 2,5 GY 7/6. $[\alpha]_D^{23} = -36^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,212$, Chloroform). UV.-Spektrum in Methanol: λ_{max} (log ϵ): 255 (4,19) und 300 (3,75) ($c = 7,64 \cdot 10^{-5}$). IR.-Spektrum in Chloroform: Keine OH- und NH^2 -Banden, Banden bei 6,25 μ (Indolin) und 7,34 μ (tert. aromatisches Amin).

$C_{33}H_{42}N_4$ (554,74)	Ber. C 82,26	H 7,63	N 10,10	%
	Gef. „ 81,96; 82,28; 82,22	„ 7,75; 7,91; 7,92	„ 9,75; 10,21	

Eine Probe der Norbase in wenig Chloroform liess man mit einem starken Überschuss von Methyljodid über Nacht stehen. Nach der üblichen Aufarbeitung und Umwandlung in die Chloride hat man diese während 64 Std. mit dem Lösungsmittel C papierchromatographiert. Der rasch wandernde Hauptfleck wurde in üblicher Weise mit Bisdesoxy-C-alkaloid-D-dichlorid identifiziert. Der praktisch am Startpunkt verbleibende Nebenfleck mit ziegelroter, nach gelb verblasender Cer(IV)-sulfat-Reaktion wurde eluiert und sein UV.-Spektrum in wässriger Lösung bestimmt. Man beobachtete Maxima bei 241 und 290 $m\mu$, sowie eine deutliche Schulter bei 266–268 $m\mu$. Das Spektrum kommt offensichtlich durch Überlagerung eines Indolins und eines Indolinium-Chromophors zustande. Bei der praktisch nicht wandernden Verbindung handelt es sich deshalb um $N_{(a)}$ -Monometho-bisdesoxy-C-alkaloid D. Vgl. die entsprechenden Verhältnisse beim Desoxycalebassin²⁰⁾.

1.5.3. *Erschöpfende katalytische Hydrierungen von Bisnor-bisdesoxy-C-alkaloid D*: 4,528; 4,087; 4,199 mg reinste Norbase in 6 ml 2 N Schwefelsäure nahmen mit 53; 126; 124 mg anhydriertem Platinoxid (HERAEUS) bei 19° und 709,5 mm Wasserstoffdruck innerhalb von 9; 3,8; 4,8 Std. 1,598; 1,477; 1,523 ml Wasserstoff, d. h. 7,65; 7,84; 7,86 Mol. auf.

1.6. *Spaltungsversuche an C-Alkaloid-D-dichlorid*. 26,8 mg C-Alkaloid-D-dichlorid liess man 2 Std. in 1 ml konz. Salzsäure stehen. Anschliessend wurde im Vakuum eingedampft, einmal mit Wasser nachverdampft und der Rückstand zweimal aus Aceton-Wasser umkristallisiert. Man erhielt 23,7 mg Kristalle, die nach zweitägigem Trocknen bei 80° im Hochvakuum bis zur Konstanz der Wasseraufnahme an der Luft stehengelassen wurden. In derselben Weise wurde authentisches C-Alkaloid-D-dichlorid vorbereitet. Die IR.-Spektren beider Proben waren identisch.

¹⁹⁾ Auf Zusatz von Lauge keine Änderung.

²⁰⁾ K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv. 41*, 26 (1958).

$[\alpha]_D^{24}$ des mit Säure behandelten C-Alkaloid-D-dichlorids = $-49,6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,793$; Aceton-Wasser 1:1). Auch in den Papierchromatogrammen liess sich zwischen den beiden Proben kein Unterschied erkennen.

Wie durch sorgfältige papierchromatographische Untersuchung festgestellt wurde, wird C-Alkaloid-D-dichlorid auch bei 5-stdg. Erhitzen mit konz. Salzsäure auf 60° , sowie mit 1N Schwefelsäure während 5 Min. auf 100° , praktisch unverändert zurückgewonnen. Nie wurde ein rascher laufender Fleck beobachtet.

Beim Erhitzen einer Probe Bisdesoxy-C-alkaloid-D-dichlorid mit konz. Salzsäure während 30 Min. auf 100° beobachtete man nach Papierchromatographie neben einem *sehr* schwachen, mit Cer(IV)-Sulfat rotviolett anspritzenden Fleck mit R_C 1,0 (in Lösungsmittel C) nur den Fleck des unveränderten Ausgangsmaterials mit R_C 0,59.

1.7. *Versuche zur Umwandlung von C-Dihydrotoxiferin-dichlorid und des Methochlorids des 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyds in C-Alkaloid D.* – 1.7.1. *Unter Ausschluss von Luftsauerstoff:* In die Gefässe einer geeignet konstruierten kleinen Zweischenkel-Apparatur brachte man einerseits 8,1 mg reines Dihydrotoxiferin-dichlorid und andererseits 1,8 ml 0,03N HCl. Die Apparatur wurde unter 10^{-4} Torr durch abwechselndes Ausfrieren und Auftauen sorgfältig entgast und im Hochvakuum zugeschmolzen. Durch Kippen wurde die Salzsäurelösung mit dem Dihydrotoxiferin-dichlorid vereinigt. Man liess 6 Tage bei 20° unter Lichtausschluss stehen. Anschliessend wurde mit flüssiger Luft ausgefroren, die Apparatur geöffnet und zur ausgefrorenen Lösung die doppelte der zur Neutralisation der Salzsäure berechneten Menge Natriumhydrogencarbonat-Lösung zufließen gelassen. Nach dem Auftauen engte man im Vakuum bei 35° bis auf ca. 0,5 ml ein und versetzte die Lösung mit überschüssiger wäss. Natriumpikratlösung. Nach längerem Stehen bei 4° wurde zentrifugiert und das Pikrat sorgfältig mit eiskaltem Wasser nachgewaschen. Das in wenig Aceton-Wasser 1:1 aufgenommene Pikrat hat man in üblicher Weise durch Filtration über Amberlite IRA 400 (Chloridform) in das Chlorid umgewandelt und dieses papierchromatographisch (Lösungsmittel C) untersucht. Dabei liessen sich nur C-Dihydrotoxiferin und 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyd-methosalz, aber kein C-Alkaloid D nachweisen.

1.7.2. *Unter Zutritt von Luftsauerstoff:* Präparativer Ansatz: 293 mg C-Dihydrotoxiferin-dichlorid, welches aus C-Toxiferin bereitet worden war¹⁴), liess man in 57 ml 0,03N HCl 7 Tage unter Lichtausschluss bei 20° offen stehen. Die tiefviolettrot gefärbte Lösung wurde im Vakuum bei 30° eingedampft und mehrmals mit Wasser nachverdampft. Der Rückstand wurde an 65 g Cellulosepulver (WHATMAN) in wassergesättigtem Butanol, dem 10% Butanol zugesetzt worden waren, chromatographiert. Nach Abtrennung von Fraktionen, die rascher wandernde Substanzen enthielten, wurden die C-Alkaloid D enthaltenden Fraktionen vereinigt (Kontrolle durch Papierchromatographie), im Vakuum eingedampft und mit wenig absolutem Äthanol aufgenommen. Die dunkle Lösung wurde über 2 g mit HCl gewaschenem Aluminiumoxyd filtriert und das eingedampfte Eluat (86 mg), welches bereits reines C-Alkaloid-D-dichlorid darstellte, nochmals an 35 g Cellulosepulver (WHATMAN) mit dem Lösungsmittel C (1% Methanol) chromatographiert. Nach Abtrennung von rascher wandernden Begleitsubstanzen und langsam wandernden bräunlichen Harzen erhielt man aus den Hauptfraktionen durch mehrmaliges Umlösen aus Aceton-Wasser schliesslich einige mg reines, farbloses C-Alkaloid-D-dichlorid, das durch Papierchromatogramme und genau übereinstimmende IR.-Spektren (KBr) mit authentischem, aus Calebassen gewonnenem C-Alkaloid-D-dichlorid identifiziert wurde.

Vergleichender Versuch zur Bildung von C-Alkaloid D aus C-Dihydrotoxiferin-dichlorid und 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyd-methosalz: 12,5 mg C-Dihydrotoxiferin-dichlorid löste man in genau 2 ml Methanol. 1 ml dieser Stammlösung wurde eingedampft und mit 1 ml 1N Schwefelsäure 5 Min. auf 100° erhitzt. Anschliessend wurde rasch abgekühlt und mit wäss. Bariumhydroxydlösung neutralisiert (pH \sim 6). Das ausgefallene Bariumsulfat wurde abzentrifugiert und gründlich mit Wasser nachgewaschen. Diese Lösung enthielt, wie aus Papierchromatogrammen hervorging, 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyd-methosalz neben Spuren C-Alkaloid D. Sie wurde mit Wasser auf 6 ml ergänzt und mit 30 mm³ konz. HCl versetzt. Parallel hierzu wurde die zweite Hälfte der methanolischen C-Dihydrotoxiferin-dichlorid-Lösung eingedampft, mit 6 ml Wasser aufgenommen und mit 30 mm³ konz. HCl versetzt. Beide Lösungen, welche sich in gleich dimensionierten ERLLENMEYER-Kölbchen befanden, liess man im Dunkeln bei 20° offen stehen und entnahm ihnen in gleichen Zeitabständen Proben, die papierchromatographisch untersucht wurden. Es zeigte sich dabei, dass die Papierchromatogramme beider Lö-

sungen praktisch dasselbe Bild ergaben, und zwar auch hinsichtlich des Auftretens von C-Alkaloid D²¹). Nach 32 Std. enthielten beide Lösungen neben wenig C-Alkaloid D und C-Dihydrotoxiferin zur Hauptsache 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyd-methosalz, nach 120 Std. etwa 75% C-Alkaloid D neben 25% 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyd-methosalz und einer Spur C-Dihydrotoxiferin. Nach 12 Tagen enthielt die Lösung neben C-Alkaloid D nur Spuren anderer Substanzen. Am Startpunkt blieben stets harzige Substanzen zurück. In neutraler wäss. Lösung und in 0,01N Natriumcarbonatlösung erfuhr C-Dihydrotoxiferin-dichlorid selbst nach acht-tägigem Stehen unter Luftzutritt keine Veränderung (spektroskopische und papierchromatographische Kontrolle).

2. Untersuchungen über Caracurin II

2.1. *Darstellung von Caracurin II aus Caracurin V.* Zu 100 mg Caracurin V in 25 ml Isobuttersäure gab man eine Lösung von 107,6 mg p-Toluolsulfonsäure in 25 ml Isobuttersäure und erwärmte die Mischung 1 Std. unter Rühren auf 40° (Badtemperatur). Während der ersten 10 Min. wurde reiner Sauerstoff eingeleitet. Nach der angegebenen Reaktionszeit wurden zur Neutralisation der p-Toluolsulfonsäure 4 ml 1N Natronlauge zugesetzt und das Ganze im Hochvakuum eingedampft. Den Rückstand nahm man in wenig Wasser auf, setzte überschüssige Natronlauge hinzu und extrahierte mit Chloroform. Nach Trocknen und Eindampfen der Chloroformlösung hat man den Rückstand an 10 g basischem Aluminiumoxyd (Aktivität IV) unter Verwendung von Benzol-Chloroform-(1:0 bis 2:1)-Gemischen chromatographiert. Nach Abtrennung von 9 mg Vorlauf, der zum Teil aus unverändertem Ausgangsmaterial bestand, wurden 70 mg rohes Caracurin II eluiert. Beim Auswaschen der Säule mit Chloroform-Methanol-Gemischen erhielt man neben Harzen eine geringe Menge nicht identifizierter Substanzen. Der Verlauf des Chromatogramms wurde durch Dünnschichtchromatogramme kontrolliert.

Die 70 mg rohes Caracurin II gaben nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Methanol 53 mg farblose Kristalle. Zur Analyse wurde noch mehrmals aus Aceton-Methanol und Aceton-Wasser umkristallisiert. $[\alpha]_D^{26} = -232^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,655$; Chloroform). Cer(IV)-sulfat-Reaktion: rot 10,0 RP 5/8.

$C_{38}H_{38}O_2N_4$ (582,72)	Ber. C 78,32	H 6,57%
$C_{38}H_{40}O_2N_4$ (584,73)	„ „ 78,05	H 6,90%
	Gef. „ 78,23; 78,05; 78,41	„ 6,82; 6,45; 6,70%

Bei der Oxydation von Caracurin V in verdünnter wäss. Salzsäure bildet sich Caracurin II in wesentlich geringerer Ausbeute: Nach elftägigem Stehen des Hydrochlorids aus 1060 mg Caracurin V in 110 ml 0,01N HCl bei 20° und unter Durchleiten von Sauerstoff kam die Reaktion zu Ende (Kontrolle durch Dünnschichtchromatogramme). Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt an 70 g basischem Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei man schliesslich nach Abtrennung von WIELAND-GUMLICH-Aldehyd und andern Produkten 304 mg (29%) kristallisiertes Caracurin II erhielt²²).

2.2. *Caracurin-II-dimethochlorid aus C-Toxiferin-dichlorid.* Durch eine Lösung von 601 mg C-Toxiferin-dichlorid in 90 ml 0,005N Salzsäure liess man während 14 Tagen einen schwachen Sauerstoffstrom perlen. Nach dieser Zeit wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, im Vakuum auf ca. 20 ml eingengt und mit gesättigter wäss. Natriumpikratlösung das Pikrat gefällt. Das mit Wasser gewaschene Pikrat hat man in Aceton-Wasser suspendiert und mit überschüssigem, mit demselben Lösungsmittelgemisch gewaschenem Amberlite IRA 400 (Chloridform) längere Zeit geschüttelt. Man filtrierte über eine kurze Säule desselben Ionenaustauschers, wusch mit wäss. Aceton nach und dampfte das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wurde an 140 g Cellulosepulver (WHATMAN) mit Lösungsmittel C chromatographiert. Zuerst wurde das Chloromethylat des WIELAND-GUMLICH-Aldehyds aus der Säule eluiert, später folgten Caracurin-II-methochlorid enthaltende Fraktionen, aus denen man nach viermaligem Umkristallisieren aus

²¹) Hinsichtlich des relativen Gehaltes an C-Dihydrotoxiferin und 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyd-methosalz sagen die Chromatogramme nicht viel aus, da stets die salzsauren Lösungen unter Verwendung eines Föhns auf die Papierstreifen aufgebracht wurden.

²²) Methylenchlorid soll nicht als Lösungsmittel für tert. Basen verwendet werden, da es diese am N(b) alkyliert. Z. B. wurde Caracurin II nach 48 stdg. Stehen bei 37° mit CH_2Cl_2 und etwas Methanol bereits zu 80% in quartäre Verbindungen umgewandelt.

Aceton-Wasser 260 mg farbloses Caracurin-II-dimethochlorid erhielt. Bei einem andern Versuch erhielt man aus 55,7 mg C-Toxiferin-dichlorid 26,1 mg Caracurin-II-dimethochlorid.

Bei Abwesenheit von Sauerstoff wird C-Toxiferin-dichlorid nicht in Caracurin-II-dimethochlorid umgewandelt: Der Versuch mit 8,3 mg C-Toxiferin-dichlorid und 1,8 ml 0,03 N HCl wurde genau so ausgeführt wie das Experiment 1.7.1, nur wurde die Reaktionszeit auf 8 Tage ausgedehnt. Die papierchromatographische Untersuchung der Reaktionsprodukte zeigte, dass neben einer Spur sehr langsam wandernder Substanzen (C-Toxiferin-dichlorid?) nur WIELAND-GUMLICH-Aldehyd-methochlorid gebildet wurde. Die Substanz konnte aus Methanol-Äther kristallisiert werden; sie wurde papierchromatographisch und durch IR.-Spektren mit einem authentischen Vergleichspräparat identifiziert.

In neutraler wäss. und 0,01 N Natriumcarbonatlösung wurde C-Toxiferin-dichlorid auch nach langem Stehen unter Luftzutritt nicht verändert (spektroskopische und papierchromatographische Kontrolle).

Zur Analyse und zur Aufnahme der Bestimmung der Drehung wurde die Verbindung mehrere Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet und anschliessend bis zur Gewichtskonstanz offen stehengelassen.

$C_{40}H_{44}O_2N_4Cl_2 \cdot 7H_2O$ (809,80) Ber. C 59,32 H 7,22% Gef. C 59,27 H 7,38%

$[\alpha]_D^{24} = -106^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,015$; Aceton-Wasser 1:1). UV.-Spektren (vgl. Fig. 3; MG. 810,5), λ_{max} (log ϵ): in Wasser 242 (4,19) und 288 (3,64) ($c = 5,23 \cdot 10^{-5}$); das Spektrum erfährt in 0,1 N Kalilauge und in 1 N HCl keine Verschiebung; in 6 N HCl 241 (3,93), 261 (3,47) (Schulter), 269 (3,38) und 289 (3,55) $m\mu$ (log ϵ) ($c = 5,10 \cdot 10^{-5}$); in 12 N HCl 242 (3,53), 263 (3,48), 270 (3,48) und 296 (3,38) ($c = 4,04 \cdot 10^{-5}$). R_C in Lösungsmittel C = 0,42. Rotviolette Cer(IV)-sulfat-Farb-reaktion: 2,5 RP 5/10.

Caracurin-II-dimethochlorid lässt sich auch durch Methylieren von Caracurin II gewinnen. Die Verbindung wird mit Pyridin-Essigsäureanhydrid nicht acetyliert. Beim Versuch, Caracurin-II-dimethochlorid durch Erhitzen im Hochvakuum zu dequarternisieren, erhielt man Caracurin zusammen mit zwei Zersetzungsprodukten, die noch nicht weiter untersucht worden sind.

Caracurin-II-dimethopikrat: Das in üblicher Weise hergestellte Dipikrat ist sehr schwer löslich und wurde fünfmal aus Dimethylsulfoxyd-Wasser umkristallisiert und bei 80° mehrere Stunden getrocknet. Beim Erhitzen über 250° zersetzt sich die Verbindung allmählich ohne zu schmelzen.

$C_{40}H_{44}O_2N_4 \cdot C_{12}H_4O_{14}N_6$ (1068,98) Ber. C 58,42 H 4,53 N 13,11%
Gef. „ 58,55; 58,46; 58,35 „ 4,85; 4,61; 4,65 „ 13,39%

2.3. *Einwirkung von 2 N Schwefelsäure auf Caracurin II*. 4,1 mg Caracurin II wurden mit 1,5 ml 2 N Schwefelsäure 40 Min. auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit überschüssigem verdünntem wässrigen Ammoniak versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 3,7 mg Kristallinat, das zum überwiegenden Teil aus unverändertem Ausgangsmaterial bestand: Im Dünnschichtchromatogramm beobachtete man neben dem Hauptfleck des Caracurins II einen kleinen mit Cer(IV)-Sulfat rotviolett anspritzenden, aber nur wenig schneller laufenden Fleck neben wenig Harzen.

2.4. *Umwandlung von Caracurin II in Bisnor-bisdesoxy-C-alkaloid D*. 30,5 (37,5) mg Caracurin II liess man mit 2 ml 65-proz. wäss. HBr 48 Std. bei 20° unter Lichtausschluss stehen. Unter Rühren mittels eines Magnetrührers setzte man nun laufend kleine Mengen Zn-Staub zu, wobei sich die ursprünglich hellgelbe Lösung langsam tiefrot färbte. Nach Aufhellung der Reduktionslösung wurde zur Zerstörung des noch vorhandenen Zn-Staubes etwas konz. Salzsäure zugesetzt und im Rotationsverdampfer im Vakuum eingeeengt. Beide Reaktionslösungen wurden nun vereinigt, unter Eiskühlung mit einem starken Überschuss an pulverisiertem Kaliumhydroxyd versetzt und die stark alkalische Lösung mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen des Ätherauszuges über Kaliumcarbonat wurde eingedampft und der Rückstand (60 mg) in Benzol-Methylenchlorid 1:1 an 4,5 g basischem Aluminiumoxyd (BROCKMANN, Aktivität III-IV) chromatographiert. Mit Benzol-Methylenchlorid 1:9 wurden Fraktionen eluiert, die an Bisnor-bisdesoxy-C-alkaloid D angereichert waren. Die Kontrolle des Chromatogramms erfolgte durch Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von Aluminiumoxyd (FLUKA) und Chloroform mit 1% Methanol als Laufmittel. Die das gewünschte Abbauprodukt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und wie oben angegeben an 3 Dünnschichtchromatogrammlatten 20 × 20 cm

chromatographiert. Die das Bisnor-bisdesoxy-C-alkaloid D enthaltenden Zonen wurden abgeschabt, die Substanz mit Methanol eluiert, das Eluat eingedampft, in Methylenchlorid gelöst, filtriert und erneut eingedampft. Der Rückstand (6,1 mg) liess sich aus Methanol-Wasser kristallisieren. Das Kristallisat wurde im Hochvakuum bei 250–280° und 0,01 Torr destilliert. Das Destillat gab ein IR.-Spektrum (Chloroform), das mit demjenigen von authentischem Bisnor-bisdesoxy-C-alkaloid D in jeder Hinsicht identisch war. Identisch waren auch die R_C -Werte und Farb- und Verblassungsreaktionen in Dünnschichtchromatogrammen. Ferner wurde das Abbauprodukt in üblicher Weise in das Dimethochlorid umgewandelt. Dieses liess sich ebenfalls durch Papierchromatogramme und Farbreaktion nicht von authentischem Bisdesoxy-C-alkaloid-D-dichlorid unterscheiden.

ZUSAMMENFASSUNG

Das früher aus *Calebassencurare* isolierte quartäre C-Alkaloid D und das tertiäre Caracurin II aus einer südamerikanischen *Strychnos*-Art wurden näher untersucht.

Das durch mehrere Salze charakterisierte C-Alkaloid D besitzt die Summenformel $C_{40}H_{48}O_2N_4^{4+}$; die zwei O-Atome liegen in zwei Carbinolamin- $N_{(a)}$ -Gruppierungen vor: sie lassen sich mit verd. methanolischer Salzsäure veräthern und durch Zn und Essigsäure reaktiv eliminieren. Das gebildete Bisdesoxy-C-alkaloid D lässt sich in das ditertiäre Bisnor-bisdesoxy-C-alkaloid D verwandeln.

Caracurin II der Formel $C_{38}H_{38}O_2N_4$ enthält dasselbe Kohlenstoffgerüst wie C-Alkaloid D, da es reaktiv in Bisnor-bisdesoxy-C-alkaloid D umgewandelt wird. Die beiden Hydroxylgruppen des C-Alkaloide D sind im Caracurin II mit den Seitenketten veräthert.

C-Alkaloid D und Caracurin II entstehen in schwach mineralaurer Lösung von C-Dihydrotoxiferin, bzw. Bisnor-C-toxiferin oder Caracurin V, nur bei Anwesenheit von Sauerstoff; unter Ausschluss von Sauerstoff wird nur Hydrolyse zu 18-Desoxy-WIELAND-GUMLICH-aldehyd-methosalz, bzw. WIELAND-GUMLICH-Aldehyd beobachtet. In neutralem oder alkalischem Milieu bleibt die Oxydationsreaktion aus.

Aus den obigen Befunden und der Säurestabilität von C-Alkaloid D und Caracurin II folgt, dass die beiden Indolinhälften dieser Alkaloide zentral ausser durch zwei $N_{(a)}$ -C-Bindungen auch durch eine C-C-Bindung verknüpft sind.

Zürich, Organisch-Chemisches Institut der Universität

7. Vergleichende Studien über die elektrolytische Reduktion der Benzoessäure und der Monoaminobenzoessäuren an der Quecksilberkathode

von A. M. Shams El Din und G. Trümpler

(1. X. 60)

Die Anregung zu dieser Arbeit bildeten Untersuchungen aus unserem Institut über die elektrolytische Reduktion von Cyanamid und von Dicyandiamid an der Quecksilberkathode¹⁾, an der zum Unterschied von der leicht verlaufenden katalytischen Reduktion mit molekularem Wasserstoff (RANEY-Nickel oder elektrolytisch er-

¹⁾ G. TRÜMLER & R. SCHMID, *Helv.* 40, 1940 (1957); G. TRÜMLER & H. E. KLAUSER, *Helv.* 42, 407 (1958); St. KLAAS, Diss. ETH. (noch unveröffentlicht).