

*Phenylhydrazid der D-xylo-2-Desoxy-hexonsäure (V)*⁹⁾. 30 mg destilliertes *D-xylo-2-Desoxy-hexonsäurelacton*, 25 mg frisch dest. Phenylhydrazin und 0,2 ml abs. Alkohol wurden im offenen Reagensglas 45 Min. auf 100° erhitzt, wobei der Alkohol abdestillierte. Aus Methanol-Äther 20 mg farblose Blättchen, Smp. 124–126°, $[\alpha]_D^{25} = -8,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1$ in Methanol). Trocknung 3 Std. bei 0,01 Torr und 60° über P_2O_5 . Kein Gewichtsverlust.

$C_{12}H_{18}O_5N_2$ (270,28) Ber. C 53,32 H 6,71 N 10,37% Gef. C 53,16 H 6,99 N 10,36%

*D-xylo-2-Desoxy-aldohexosan (= 1,6-Anhydro-D-xylo-2-desoxy-aldohexose) (IV)*¹⁷⁾. Das kristalline, chromatographisch gereinigte Produkt wurde im Molekularkolben bei 0,01 Torr und 60–80° Badtemperatur sublimiert. Das Sublimat gab aus Aceton-Äther farblose Nadeln, Smp. 65–80° (in Kapillare nicht besser); $[\alpha]_D^{25} = -21,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,1$ in Wasser), nach 16 Std. $-16,9^\circ \pm 2^\circ$. Das Produkt ist hygroskopisch und zerfließt rasch an der Luft. Es war methoxylfrei. Zur Analyse Trocknung 2 Tage bei 750 Torr und 20° über P_2O_5 und Einwaage im Schweinchen.

$C_6H_{10}O_4$ (146,14) Ber. C 49,31 H 6,90% Gef. C 49,46 H 6,87%

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor unseres Instituts ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Herstellung amorpher aber analysenreiner *D-xylo-2-Desoxy-aldohexose (III)* und ihres krist. 1,6-Anhydrids IV wird beschrieben.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

¹⁶⁾ C. W. SHOPPEE & T. REICHSTEIN, Helv. 23, 975 (1940).

¹⁷⁾ Wir danken Herrn J. v. EUW für die Reinigung dieses Stoffes.

69. Die Struktur der Toxiferine

(Vorläufige Mitteilung)

47. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide¹⁾

von W. Arnold, M. Hesse, H. Hildebrand, A. Melera²⁾, W. von Philipsborn, H. Schmid und P. Karrer

(15. II. 61)

Für die Struktur der Curare-Alkaloide vom Toxiferin-Typus (C-Dihydrotoxiferin, C-Toxiferin-I, C-Alkaloid H) standen die alternativen Formeln I und II zur Diskussion, zwischen denen sich aus ihren bisher bekannten chemischen Eigenschaften und ihrer Synthese aus WIELAND-GÜMLICH-Aldehyd und seinen Derivaten kein Entscheid treffen liess^{3) 4)}.

¹⁾ 46. Mitteilung: Helv. 44, 34 (1961).

²⁾ VARIAN AG., Zürich.

³⁾ K. BERNAUER, F. BERLAGE, W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. 41, 2293 (1958).

⁴⁾ F. BERLAGE, K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. 42, 2650 (1959). – Die gute Übereinstimmung der UV.-Spektren und der infraroten C=C-N-Bande mit denjenigen von einfachen α -Methylenindolinen liessen uns die Formeln II etwas bevorzugen, insbesondere da 10-n-Butyl-dehydrostrychnidin (A. BERTHO & K. H. LOEBMANN, Liebigs Ann. Chem. 583, 182 (1954)) als allerdings nicht ganz befriedigendes Modell für den N_(a)-Vinyl-indolin-Chromophor ein anderes UV.-Spektrum zeigt.

Kürzlich hat BOEKELHEIDE auf Grund des magnetischen Kernresonanzspektrums von C-Toxiferin-I-dichlorid der Formel Ib den Vorzug gegeben⁵⁾. Die nachfolgenden Versuche beweisen für die oben genannten Alkaloide die Formeln I⁶⁾.

Bisnor-C-Dihydrotoxiferin³⁾ gab mit Wasserstoff und PtO₂ in Äthanol unter Aufnahme von 2,03 Mol. Wasserstoff ein Gemisch von stereoisomeren bisnor-Tetrahydro-dihydrotoxiferinen, die chromatographisch getrennt wurden. Das Isomere IIIa' mit hellblauer Cer(IV)-sulfat-Reaktion, C₃₈H₄₄N₄⁷⁾, $[\alpha]_D = -1134^\circ$ (CHCl₃), UV.-Maximum⁸⁾ 291 m μ (log $\epsilon = 4,63$), intensive IR.-Banden bei 6,06 und 6,24 μ , ist kristallisiert und wurde durch das kristallisierte Dipikrat und N_(b)-Dimethopikrat charakterisiert. Das zweite, nicht kristallisierte Isomere IIIa mit blauer Cer(IV)-sulfat-Reaktion liess sich im Hochvakuum unzersetzt destillieren. Es besitzt die Formel C₃₈H₄₄N₄ ($[\alpha]_D = -892^\circ$ (CHCl₃); UV.-Maximum bei 291 m μ (log $\epsilon = 4,63$); intensive IR.-Banden bei 6,07 und 6,24 μ) und gab ein kristallisiertes Dipikrat, N_(b)-Dimethojodid und N_(b)-Dimethochlorid. Die beiden Isomeren nahmen unter gleichen Bedingungen keinen Wasserstoff mehr auf⁹⁾. Ozonisierung von IIIa in Methanol in der früher beschriebenen Weise¹⁰⁾ lieferte nach Chromatographie reines Strychanon¹⁰⁾ (IVa), das durch Mischprobe, IR.-Spektren und Dünnschichtchromatogramme identifiziert wurde. Ozonisierung von IIIa' gab ein etwas verunreinigtes Strychanon in wesentlich schlechterer Ausbeute¹¹⁾.

Zum selben Resultat führte ein analoger Versuch in der Toxiferin-Reihe: Hydrierung vom Caracurin-V³⁾ mit Rh/C in Äthanol lieferte ein kristallisiertes Gemisch stereoisomerer Tetrahydrocaracurine V (C₃₈H₄₄O₂N₄; UV.-Maxima: 258 m μ (log $\epsilon = 4,30$) und 304 m μ (log $\epsilon = 3,81$)⁹⁾, das nach Umwandlung in die Dimethochloride, wobei sich die Ätherringe öffneten, durch fraktionierte Kristallisation zwei Produkte gab: Tetrahydrotoxiferin-dichlorid (IIIb) (C₄₀H₅₀O₂N₄Cl₂; UV.-Maximum 289,5 m μ (log $\epsilon = 4,60$); $[\alpha]_D = -329^\circ$ (MeOH); IR.-Banden bei 6,04 und 6,25 μ ; rotviolette Cer(IV)-sulfat-Reaktion) und Iso-tetrahydrotoxiferin-dichlorid (IIIb') (etwas kurzwelligeres UV.-Maximum bei 284 m μ (log $\epsilon = 4,59$); $[\alpha]_D = +54^\circ$ (MeOH); IR.-Banden bei 6,03 und 6,25 μ ; dunkelblaue Cer(IV)-sulfat-Reaktion). Die beiden Isomeren wurden durch weitere kristallisierte Salze charakterisiert¹²⁾. IIIb' liess sich in fast quantitativer Ausbeute durch katalytische Hydrierung von Caracurin-V-dimethochlorid bereiten. Die erwähnten quartären Verbindungen lieferten bei der Ozonisierung schlechte Resultate. Das beschriebene Tetrahydrocaracurin-V-Gemisch wurde daher durch Behandeln mit Aktivkohle, Ätherringöffnung mit verdünnter Säure und Verteilungschromatographie der resultierenden Hydrochloride in das nicht kristallisierende bisnor-Tetrahydrotoxiferin-dihydrochlorid und das amorphe bisnor-Iso-

⁵⁾ Vortrag im Chemischen Kolloquium der Universität Zürich, Februar 1960.

⁶⁾ Teilweise vorgetragen im Seminar, Harvard University, Cambridge, Mass., Mai 1960.

⁷⁾ Von allen neuen Verbindungen liegen korrekte Analysen vor.

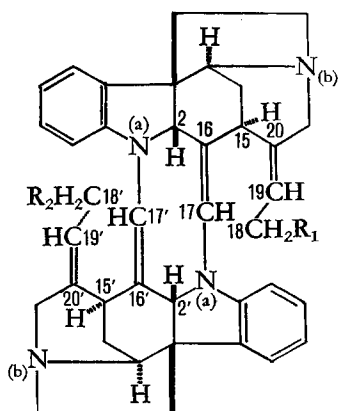
⁸⁾ UV.-Spektren in 96-proz. Äthanol.

⁹⁾ Das Vorliegen von Strukturen mit Doppelbindung zwischen C-20, C-21 und C-20', C-21' ist auch auf Grund der UV.-Spektren ausgeschlossen.

¹⁰⁾ CH. WEISSMANN, O. HESHMAT, K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 43, 1165 (1960).

¹¹⁾ Daraus lässt sich nur mit Vorbehalt schliessen, dass IIIa an C-20 und C-20' dieselbe Konfiguration besitzt wie Strychanon, IIIa' hingegen an einem dieser Zentren die entgegengesetzte Konfiguration.

¹²⁾ Die Iso-Verbindung gab ferner ein kristallisiertes Di-O-acetyl-dijodid C₄₄H₅₄O₄N₄J₂.

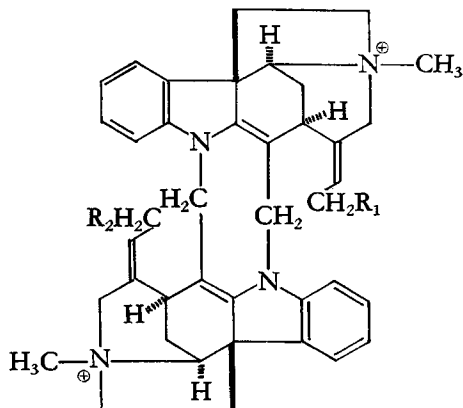
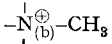
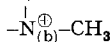
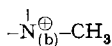


Ia C-Dihydrotoxiferin: $R_1 = R_2 = H$;

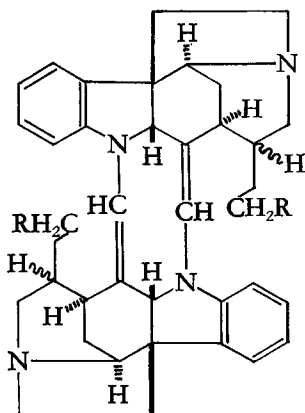
Ib C-Toxiferin I: $R_1 = R_2 = OH$;

Ic C-Alkaloid H: $R_1 = H$; $R_2 = OH$;

Id bisnor-C-Toxiferin I: $R_1 = R_2 = OH$

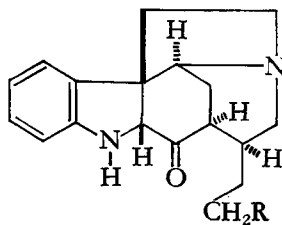


II



IIIa, IIIa': $R = H$

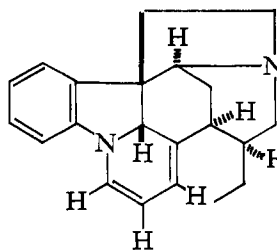
IIIb, IIIb': $R = OH$; $-N^{(b)\oplus}-CH_3$



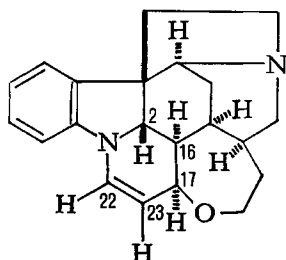
IVa: $R = H$

IVb: $R = OH$

IVc: $R = OH$; $-N^{(b)\oplus}-CH_3$



VI



VII

tetrahydrotoxiterin-dihydrochlorid getrennt, die durch Überführung in IIIb und IIIb' charakterisiert wurden. Ozonisierung¹⁰⁾ des ersteren gab nach Methylierung des rohen Ozonisierungsproduktes und chromatographischer Reinigung 18-Hydroxystrychanon-N_(b)-methochlorid (IVc), das durch Farbreaktionen, Rf-Werte, UV.- und IR.-Spektren mit einem wie folgt hergestellten Vergleichspräparat identifiziert wurde¹³⁾: Ozonisierung¹⁰⁾ von Dihydro-iso-strychnin-I¹⁴⁾ gab IVb (Smp. 182–185° (Zers.); UV.: Indolin; infrarote Sechsring-Carbonylbande bei 5,87 μ ; $[\alpha]_D = -143^\circ$ (MeOH)), welches bei der Methylierung das kristallisierte Methochlorid IVc (C₁₉H₂₅O₂N₂Cl; $[\alpha]_D = -72^\circ$ (MeOH)) mit denselben spektroskopischen Daten lieferte. Der Abbau von IIIa und der IIIb entsprechenden tertiären Base zu IVa, resp. IVc beweist die 16–17- und 16'–17'-Stellung der beiden zentralen Doppelbindungen in den Toxiferinen entsprechend den Formeln I (Vgl.¹⁾).

In den 60-MHz-Kernresonanzspektren der Ia¹⁵⁾- und Ib-Dichloride in D₂O finden sich in der Olefin-Region ein Quartett (373 c/s)¹⁶⁾, bzw. ein Triplett (375 c/s), sowie ein Singlett¹⁷⁾ bei 359, bzw. 356 c/s. Das Quartett bzw. Triplett stammt offensichtlich von den zwei Vinylprotonen der Seitenketten her. BOEKELHEIDE *et al.*¹⁸⁾ ordnen die Singlette den beiden Vinylprotonen an C–17 und C–17' zu, da unter anderem nach Angaben der amerikanischen Autoren¹⁵⁾ die Zahl aller Vinylprotonen sich zu der der aromatischen Protonen im Spektrum von Ia wie 1:2 verhält. Die Formeln II für die Toxiferine fallen danach ausser Betracht. Die Zuordnung der diskutierten Signale bedarf aber nach unseren Untersuchungen einer Revision: Mehrere von uns vorgenommene elektronische Integrationen des NMR.-Spektrums von Ib-Dichlorid in D₂O gaben im Mittel ein «Vinylprotonen»/«Aromatenprotonen»-Verhältnis von 4:9,8. Im NMR.-Spektrum (CDCl₃) des jetzt kristallin erhaltenen bisnor-C-Toxiferin-I (Caracurin Va) (Id)¹⁸⁾ betrug das Verhältnis 4:9,7 \pm 0,2, im Spektrum (D₂O) von IIIb' 2:9,8. Daraus folgt, dass sich die Signale zweier Vinylprotonen, die nur diejenigen an C-17 und C-17' sein können, den Signalen der aromatischen Protonen überlagern¹⁹⁾. Die zusätzlichen Signale in der Aromatenregion heben sich als Singlette in Ia bei 416 c/s, in Ib bei 412 c/s, in Id bei 375 c/s und in IIIb' bei 380 c/s deutlich von den Signalen der Aromatenprotonen ab. Die Singlette bei 359 c/s, 356 c/s, 318 c/s und 327 c/s in den Spektren von Ia, Ib, Id und IIIb' müssen daher von den beiden

¹³⁾ Das bei der Ozonisierung von bisnor-Iso-tetrahydrotoxiferin-dihydrochlorid resultierende Produkt verharzte bei der Chromatographie. An Hand von papierchromatographischen Versuchen wurde festgestellt, dass IIIb' bei der Hydrolyse mit 2NHCl ein Monomeres bildet, welches bei der Dimerisierung⁸⁾ wiederum IIIb' gab. IIIb zeitigte bei der Hydrolyse nur Harze.

¹⁴⁾ H. LEUCHS, Ber. deutsch. chem. Ges. 77, 675 (1944).

¹⁵⁾ V. BOEKELHEIDE, O. CEDER, T. CRABB, Y. KAWAZOE & R. N. KNOWLES, Tetrahedron Letters 26, 1 (1960).

¹⁶⁾ Chemische Verschiebungen relativ zu Tetramethylsilan = 0 als interner Standard bei den Spektren in CDCl₃ und externer Standard bei den Aufnahmen in D₂O.

¹⁷⁾ Diese sowie die im folgenden diskutierten Singlette und Dublette zeigen infolge allylischer 1,3-Kupplung Feinstruktur.

¹⁸⁾ Das kristallisierte Id gab eine korrekte Analyse, zeigte eine IR.-Bande bei 6,06 μ und ein $[\alpha]_D = -642^\circ$ (MeOH) (cf. ³⁾; H. ASMIS, E. BÄCHLI, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. 37, 1993 (1954).

¹⁹⁾ Das Signal dieser Protonen sollte wegen der Nachbarschaft zum N_(a) auf jeden Fall bei kleineren Feldstärken auftreten als die Signale der Vinylprotonen der Äthylidenseitenketten.

allylischen Methinprotonen an C-2 und C-2' stammen. Im Spektrum von Ib-Dichlorid findet sich ferner das Dublett der Methylenprotonen an C-18 und C-18' bei 284 c/s mit $J = 4,5$ c/s. Dieselbe Kupplungskonstante charakterisiert das Triplett der beiden Vinylprotonen an C-19 und C-19' bei 375 c/s. Im Spektrum von Id ist das Dublett der vier Methylenprotonen an C-18 und C-18' bei 257 c/s zentriert; ein zwei Protonen entsprechendes Signal bei 220 c/s ist den beiden doppelt allylischen Methinprotonen an C-15 und C-15' zuzuordnen²⁰⁾.

NMR.-Spektren von Modellsubstanzen bestätigen die oben getroffenen Zuordnungen. Im Spektrum (CDCl_3) der Verbindung V²¹⁾ erscheint bei 303 c/s das Quartett eines Vinylprotons; die «aromatische» Region enthält 5,1 Protonen und zeigt das intensive, dem Proton am C-22 zuzuschreibende Dublett mit Zentrum bei 402 c/s und $J = 7,5$ c/s. Die gleiche Kupplungskonstante tritt im Vinyl-Quartett auf, das somit vom Proton am C-23 stammt. Im NMR.-Spektrum (CDCl_3) von VI¹⁰⁾ erscheinen die Signale zweier Vinylprotonen als bei 328 c/s zentriertes Multipllett; wiederum findet man 4,8 «aromatische» Protonen mit einem bei 398 c/s zentrierten Dublett mit $J = 7$ c/s (Proton am C-22). Diese Kupplungskonstante wird im Multipllett der Vinylprotonen C-23 und C-17 wiedergefunden. Das Signal des Methinprotons am C-2 tritt als Dublett bei 246 c/s mit $J = 1,5$ c/s auf. Im NMR.-Spektrum (CDCl_3) der Verbindung VII¹⁰⁾ hingegen wird das Signal des Vinylprotons als Multipllett bei 323 c/s beobachtet. Die Aromatenregion enthält 4 (gemessen 3,5) Protonen und zeigt kein hervorstechendes Singlett oder Dublett. Das Signal des Methinprotons am C-2 wird als ein bei 237 c/s zentriertes Dublett mit $J \sim 2$ c/s wahrgenommen.

Die Analyse der NMR.-Spektren von Toxiferin und seinen Verwandten bestätigt daher die Formeln I; diese Analyse hat eine grosse Bedeutung für die Interpretation der NMR.-Spektren von C-Curarin-I und seinen Derivaten, worüber später berichtet werden wird.

Den Drs. A. FÜRST, A. BOLLER und H. ELS in Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel, danken wir bestens für die Überlassung wertvoller Präparate. Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS FÜR WISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNG gebührt unser Dank für die gewährte Unterstützung. Der eine von uns (M. H.) dankt dem FONDS ZUR FÖRDERUNG DER FORSCHUNG UND AUSBILDUNG AUF DEM GEBIETE DER CHEMIE für ein Stipendium.

ZUSAMMENFASSUNG

Durch Ozonolysen und Analyse der NMR.-Spektren wird für die Curare-Alkaloide vom Toxiferin-Typus die Formel I gesichert.

Zürich, Organisch-Chemisches Institut der Universität

²⁰⁾ Die beiden allylischen Protonen in Bicyclo[2:2:1]heptadien zeigen eine chemische Verschiebung von 208 c/s, cf. H. CONROY in *Advances in Organic Chemistry, Methods and Results*, Vol. II, S. 289, Interscience Publishers, Inc., New York 1960.

²¹⁾ G. R. CLEMO & T. J. KING, *J. chem. Soc.* 1948, 1661. Die Struktur der bei 233° schmelzenden Verbindung folgt aus der korrekten Analyse, den intensiven IR.-Banden bei 6,16 und 6,26 μ , dem UV.-Spektrum mit λ_{max} 278 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,18$), Schulter 309 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,86$) und λ_{min} 242 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,24$), das den Spektren der Toxiferin-Alkaloide recht ähnlich ist, und der Reduktion zu Dihydrostrychnidin.