

## 231. Dihydroakuammicin und nor-Dihydrofluorocurarin als Abbauprodukte des Dihydro-desoxy-isostrychnins

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

von Ch. Weissmann, H. Schmid und P. Karrer

(12. IX. 61)

Wir haben 1960 die Oxydation von Dihydro-desoxy-isostrychnin (I) mit Kaliumpermanganat in Aceton beschrieben<sup>2)</sup>. Aus dem acetonlöslichen Anteil des Oxydationsproduktes hatten wir 2,16,17,23-bis-Dehydro-19,20-dihydro-desoxy-isostrychnin (II) isoliert; der acetonunlösliche (mit Braunstein vermengte) Niederschlag war in wässriger schwefliger Säure gelöst und einer sauren Hydrolyse unterworfen worden. Das aus dem Hydrolysat gewonnene Basengemisch ergab bei der Chromatographie an Aluminiumoxid eine Fraktion bestehend aus Strychen (VII, = nor-Dihydro-desformyl-fluorocurarin), das als Pikrat und Methosalz isoliert worden war<sup>2)</sup>.

Wir haben nun die Aufarbeitung des acetonunlöslichen Oxydationsproduktes in einem wesentlichen Punkt modifiziert; statt in Wasser wird dieses in Methanol suspendiert und mit SO<sub>2</sub> behandelt; nach Zusatz von Wasser wird die übliche saure Hydrolyse angeschlossen<sup>3)</sup>. Aus dem Basengemisch konnten nun neben Strychen (VII) zwei weitere Verbindungen, V und VI, isoliert werden.

Verbindung V mit der Summenformel C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ON<sub>2</sub> liegt in Form blassgelber Nadelchen vor (Smp. 214°) und entsteht in etwa 2,5% Ausbeute. Sie zeigt ein UV.-Spektrum vom Fluorocurarin-Typ ( $\lambda_{max}$  243 (3,90), 293–299 (3,51) und 365 m $\mu$  (4,16)<sup>4)</sup>;  $\lambda_{min}$  224, 279 und 310 m $\mu$ ; (Methanol)). In 0,01N methanolischer Kalilauge tritt keine, in 0,1N Lauge tritt eine Verschiebung des langwelligen Maximums um 5 m $\mu$  nach höherer Wellenlänge auf<sup>5)</sup>. In konz. Salzsäure findet eine Rotverschiebung von 9 m $\mu$  statt<sup>6)</sup>. Das IR.-Spektrum<sup>3)</sup> (CHCl<sub>3</sub>) stimmt im 6–7 $\mu$ -Bereich (Banden bei 6,07; 6,19; 6,47 und 6,83  $\mu$ ) sehr gut überein mit demjenigen von nor-Fluorocurarin<sup>7)</sup><sup>8)</sup> (6,07; 6,18; 6,47 und 6,82  $\mu$ ). Letztere Verbindung, Fluorocurarin-chlorid und VI zeigen

<sup>1)</sup> 49. Mitteilung: M. HESSE, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **44**, 1873 (1961).

<sup>2)</sup> K. BERNAUER, W. ARNOLD, CH. WEISSMANN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **43**, 717 (1960).

<sup>3)</sup> Eine detaillierte Beschreibung dieser Versuche sowie die IR.-Spektren von nor-Fluorocurarin, V und VI finden sich in der Dissertation CH. WEISSMANN, Juris-Verlag, Zürich 1961.

<sup>4)</sup> Die in Klammern angeführten Zahlen stellen log  $\epsilon$ -Werte dar.

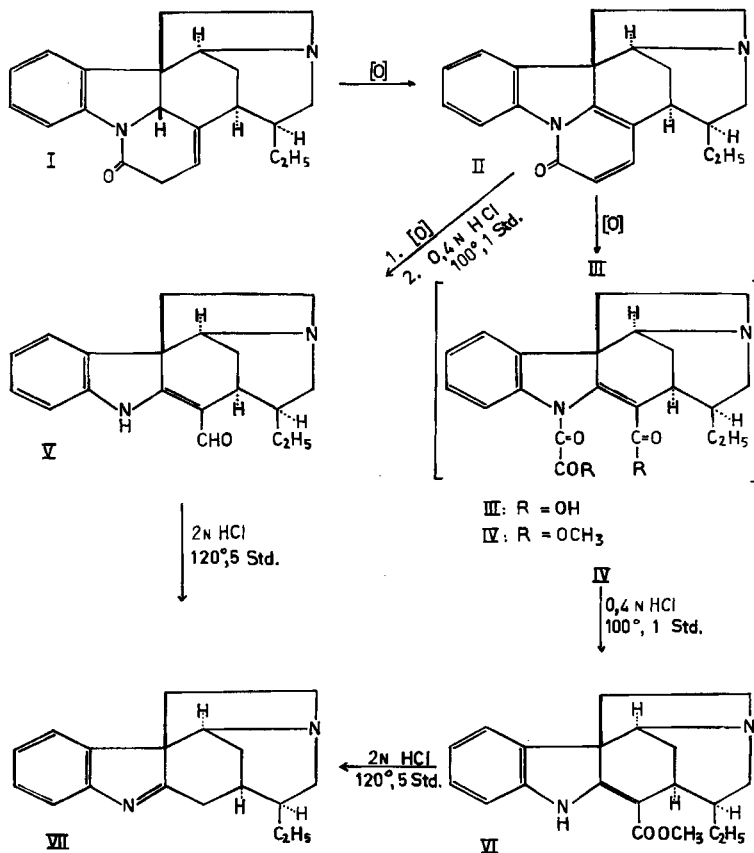
<sup>5)</sup> Dieses Verhalten entspricht demjenigen von nor-Fluorocurarin<sup>7)</sup><sup>8)</sup> ( $\lambda_{max}$  243 (3,95), 300 (3,51) und 363 m $\mu$  (4,25); Schulter bei 293 m $\mu$  (3,47);  $\lambda_{min}$  224, 275 und 311 m $\mu$ ), das in 0,01N methanolischer Kalilauge keine, in 0,1N Lauge eine Rotverschiebung von 5 m $\mu$  aufweist. Hingegen zeigt Fluorocurarin-chlorid (W. v. PHILIPSBORN, H. MEYER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **41**, 1257 (1958)) schon in 0,01N methanolischer Kalilauge eine Rotverschiebung des langwelligen Maximums von 26 m $\mu$ .

<sup>6)</sup> Fluorocurarin-chlorid zeigt in konz. Salzsäure eine entsprechende Rotverschiebung von 18 m $\mu$ .

<sup>7)</sup> nor-Fluorocurarin wurde von Dr. D. STAUFFACHER aus *Diplorrhynchus condylocarpon* ssp. *mossambicensis* isoliert (ein diesbezüglicher Bericht erscheint demnächst in dieser Zeitschrift; siehe auch <sup>8)</sup>). Wir verdanken Dr. STAUFFACHER und der Firma SANDOZ AG., Basel, eine grössere Menge des Alkaloids sowie wertvolle Auskünfte über dasselbe.

<sup>8)</sup> D. STAUFFACHER, *Chimia* **15**, 322 (1961).

dieselbe blaue, innert Sekunden nach gelb verblässende Cer(IV)-sulfat-Reaktion. V ist somit als nor-19,20-Dihydro-fluorocurarin anzusprechen. Fluorocurarin-chlorid geht unter der Einwirkung von 2N Salzsäure bei 120° in Desformyl-fluorocurarin-chlorid über<sup>2)</sup>; analog wird V unter diesen Bedingungen in Strychen (VII) übergeführt.



Das in etwa 3,5% Ausbeute anfallende VI, mit der Summenformel  $C_{20}H_{24}O_2N_2$ , bildet farblose, bei 173–175° schmelzende Kristalle, zeigt eine blaue, alsbald nach orange verblässende Cer(IV)-sulfat-Reaktion und eine tiefblaue Farbe in 80-proz.  $H_2SO_4$  bei Zusatz von Spuren  $K_2Cr_2O_7$ . Das UV.-Spektrum (Methanol) ist vom Akuammicin-Typ, mit  $\lambda_{max}$  233 (4,02), 296 (3,98) und 327  $m\mu$  (4,10),  $\lambda_{min}$  bei 215, 261 und 305  $m\mu$ <sup>9)</sup>. Das IR.-Spektrum<sup>3)</sup> von VI ( $CHCl_3$ ) zeigt Banden bei 3,01; 6,01 und 6,28  $\mu$ , die denjenigen des Akuammicins bei 2,99; 6,03 und 6,24  $\mu$  entsprechen<sup>10)</sup>. Die hohe negative Drehung von  $[\alpha]_D = -636^\circ$  (in  $CH_3OH$ ) findet ihr Gegenstück

<sup>9)</sup> Für Akuammicin gibt RAYMOND-HAMET, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 233, 560 (1951), folgende Werte an:  $\lambda_{max}$  234 (4,10), 299 (4,07) und 329  $m\mu$  (4,21);  $\lambda_{min}$  262 und 307  $m\mu$  (Äthanol).

<sup>10)</sup> M. F. MILLSON, Sir R. ROBINSON, & A. F. THOMAS, Experientia 9, 89 (1953).

ebenfalls bei jenem Alkaloid, das  $[\alpha]_D = -737,7^\circ$  (in  $C_2H_5OH$ ) aufweist<sup>11)</sup>. Das NMR.-Spektrum<sup>12)</sup> von VI zeigt eine NH- und eine  $OCH_3$ -Gruppe an und bestätigt das Vorhandensein von 24 Protonen. Kräftige saure Hydrolyse führt VI in Strychen (VII) über, ähnlich wie Akuammicin in nor-Desformyl-fluorocurarin übergeführt wird<sup>2) 13)</sup>.

Spektroskopische und chemische Eigenschaften lassen VI somit als 19,20-Dihydroakuammicin<sup>14)</sup> erkennen.

Die Entstehung von VI beruht wahrscheinlich darauf, dass im zunächst entstandenen Zwischenprodukt III die freie 16-ständige Carboxylgruppe durch den an  $N_{(a)}$  gebundenen  $-CO-COOH$ -Rest vor Abspaltung geschützt ist<sup>15) 16)</sup>. Beim Suspensieren des III enthaltenden rohen Oxydationsproduktes in einer Lösung von schwefeliger Säure in Methanol bildet sich zunächst der Diester IV, der nun durch milde Säurehydrolyse in Dihydroakuammicin (VI) umgewandelt wird.

Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

1. *Oxydation von Dihydro-desoxy-isostrychnin (I)*<sup>17)</sup>. 2,5 g I wurden in 90 ml abs. Aceton gelöst. In die auf  $0^\circ$  abgekühlte Lösung trug man in drei gleichen Portionen, in Abständen von 1 Std., 4,5 g fein pulverisiertes  $KMnO_4$  ein. Nach insgesamt 4 Std. war die violette Farbe verschwunden. Man filtrierte den Niederschlag ab, trocknete ihn im Vakuum bei Zimmertemperatur und suspendierte ihn dann in 100 ml Methanol. Anschliessend leitete man während 20 Min.  $SO_2$  ein, gab 200 ml Wasser zu und leitete weiter  $SO_2$  ein, bis eine klare gelbe Lösung resultierte. Nach Zusatz von 15 ml konz. Salzsäure wurde 1 Std. unter Stickstoff auf Siedetemperatur erhitzt. Den mit konz. Ammoniak alkalisch gestellten Ansatz hat man erschöpfend mit Chloroform ausgeschüttelt, die Extrakte getrocknet und eingeengt. Den Rückstand hat man wiederholt mit Benzol ausgezogen, die stark eingeengten Benzolextrakte auf eine Säule von 70 g Aluminiumoxid (BROCKMANN, Aktivität 2–3) aufgetragen und mit Benzol eluiert. Es trat zuerst ein Substanzgemisch mit bläuvioletter Cer(IV)-sulfat-Reaktion aus der Säule (210 mg), anschliessend erhielt man 265 mg nahezu reinen Strychens (VII). Das Substanzgemisch wurde auf mit Dimethylformamid imprägnierte Papierbogen (WHATMAN 1) aufgetragen und mit Dimethylformamid-gesättigtem Cyclohexan chromatographiert. Es traten 3 Hauptzonen auf, entsprechend Strychen (VII) mit oranger, Dihydroakuammicin (VI) mit blauer, langsam nach orange verblassender, und nor-Dihydrofluorocurarin (V) mit blauer, rasch nach gelb verblassender Cer(IV)-sulfat-Reaktion. (Eine weitere, nicht untersuchte Verbindung gab eine Kaliumjodoplatinat-<sup>18)</sup>, aber keine Cer(IV)-

<sup>11)</sup> K. AGHORAMURTHY & Sir R. ROBINSON, *Tetrahedron* 7, 172 (1957).

<sup>12)</sup> Wir danken Dr. W. v. PHILIPSBORN für die Aufnahme und Interpretation des NMR.-Spektrums. Chemische Verschiebungen sind in cps relativ zu Tetramethylsilan = 0 (interner Standard) angegeben.

<sup>13)</sup> G. F. SMITH & J. T. WRÓBEL, *Komunikaty VI Jubileuszowy Jjad Polskiego Towarzystwa Chemicznego*, Warschau 1959, S. 256.; *J. chem. Soc.* 1960, 792.

<sup>14)</sup> Diese Verbindung wurde von K. AGHORAMURTHY & Sir R. ROBINSON<sup>11)</sup> und von P. N. EDWARDS & G. F. SMITH, *J. chem. Soc.* 1961, 1458, erwähnt, aber nicht näher beschrieben.

<sup>15)</sup> Bei der Verseifung von Akuammicin bzw. seinem Dihydroderivat, die erst unter kräftigen Bedingungen gelingt, konnte nie die entsprechende Carbonsäure isoliert werden; es trat stets Decarboxylierung ein (vinyloge Carbaminsäure!).

<sup>16)</sup> Aus dem nicht hydrolysierten, acetonunlöslichen Oxydationsprodukt ist eine Carbonsäure  $C_{21}H_{22}O_3N_2$ , Smp. 147–150°, isoliert, aber nicht näher untersucht worden<sup>3)</sup>.

<sup>17)</sup> H.-G. BOIT, *Chem. Ber.* 84, 16 (1951).

<sup>18)</sup> E. SCHLITTLER & J. HOHL, *Helv.* 35, 29 (1952).

Reaktion.) Die ausgeschnittenen Zonen wurden mit Methanol extrahiert und die Extrakte zur Trockne verdampft<sup>19)</sup>.

2. *nor-Dihydrofluorocurarin* (V). Das oben beschriebene rohe V wurde in Benzol gelöst und über Aluminiumoxid filtriert. Das Produkt kristallisiert aus wenig Methanol-Äther in gelben Nadelchen. Nach zweimaliger Hochvakuumsublimation (190°, Metallbad) schmolz die Verbindung bei 214°<sup>20)</sup>. IR.- und UV.-Spektren siehe theoret. Teil.

$C_{19}H_{22}ON_2$  (294,39) Ber. C 77,51 H 7,53 N 9,52% Gef. C 77,61 H 7,59 N 9,43%

7 mg *nor-Dihydrofluorocurarin* wurden in 1 ml 2N Salzsäure gelöst, in einem Bombenrohr entgast und im Hochvakuum eingeschmolzen. Nach 4,5 Std. bei 120° wurde das Reaktionsgemisch mit  $NH_3$  alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Die getrockneten Extrakte hat man eingengt, in Benzol gelöst und über Aluminiumoxid filtriert. Man erhielt 4,8 mg einer farblosen Base, die sich dünnschichtenchromatographisch wie Strychen (VII) verhielt. Sie wurde in Chloroform gelöst, mit  $CH_3J$  versetzt und 15 Min. bei Zimmertemperatur belassen. Die Lösung wurde zur Trockne gebracht und der Rückstand wiederholt aus Methanol-Aceton kristallisiert. Das Produkt war nach UV.-, IR.-Spektrum und Smp. mit Strychen-methojodid (= Dihydrodesformyl-fluorocurarin-chlorid<sup>2)</sup>) identisch.

3. *Dihydroakuammicin* (VI). Das unter 1. beschriebene rohe VI wurde in Benzol gelöst, über Aluminiumoxid filtriert und aus Methanol-Äther kristallisiert. Nach zweimaliger Sublimation (160°, Metallbad) schmolzen die farblosen Kristalle bei 173–175°<sup>20)</sup>.

$C_{20}H_{24}O_2N_2$  Ber. C 74,04 H 7,46 N 8,64%  
(324,41) Gef. „ 74,33; 74,01 „ 7,61; 7,46 „ 8,58%

IR.-Spektrum ( $CHCl_3$ ): Banden bei 3,01; 6,01; 6,28; 6,84 und 6,98  $\mu$ . NMR.-Spektrum<sup>12)</sup>: Singlett bei 223 cps ( $OCH_3$ ; Fläche entsprechend  $\sim 3$  Protonen, bezogen auf aromatische Protonen = 4); breites Singlett bei 228 cps (NH;  $\sim 1$  Proton; wird durch Zusatz von  $CF_3COOH$  nach tieferen Feldstärken verschoben, wobei ein neues breites Singlett bei 377 cps ( $\xrightarrow{\oplus} NH?$ ) auftritt). Gesamtzahl der Protonen = 23,9 (bezogen auf aromatische Protonen = 4).  $[\alpha]_D^{25} = -636,6^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0,736$ ; Methanol).

10 mg VI wurden wie unter 2. beschrieben sauer hydrolysiert. Man erhielt 6,6 mg Base, die als Methojodid mit authentischem Strychen-methojodid identifiziert wurde.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es wird der Abbau von Dihydro-desoxy-isostrychnin zu Dihydroakuammicin und *nor-Dihydrofluorocurarin* beschrieben. Letztere Verbindungen gehen bei der sauren Hydrolyse in *nor-Dihydro-desformyl-fluorocurarin* (= Strychen) über.

Zürich, Organisch-chemisches Institut der Universität

<sup>19)</sup> Die Trennung kann auch dünnschichtenchromatographisch (Aluminiumoxid; Laufmittel Chloroform mit 1% Methanol) durchgeführt werden.

<sup>20)</sup> Unter dem Schmelzpunktmikroskop, vorgeheizt bis 20° unter den Smp.