

274. Über die Konstitution der Curare-Alkaloide C-Calebassin und C-Alkaloid A

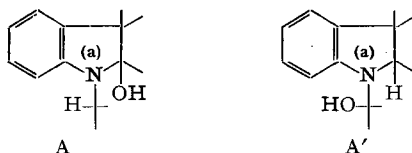
Vorläufige Mitteilung

53. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide¹⁾

von M. Hesse, H. Hildebrand, Ch. Weissmann, W. von Philipsborn,
K. Bernauer, H. Schmid und P. Karrer

(3. XI. 61)

Die bisher am biquartären Calebassen-Alkaloid C-Calebassin (I)²⁾ erhobenen Befunde³⁾, welche für seine Strukturermittlung nützlich erscheinen, lassen sich wie folgt zusammenfassen⁴⁾: Zahlreiche Analysen verschiedener Salze und Derivate führen zur Summenformel $C_{40}H_{48-50}O_2N_4^{++}$. Die Beobachtung, dass I aus C-Dihydrotoxiferin ($C_{40}H_{46}N_4^{++}$) durch Photooxydation oder durch Erhitzen mit Pyridin-Essigsäure nur bei Anwesenheit von Sauerstoff entsteht, stützt die wasserstoffärmere Formel. I ist somit isomer mit dem kürzlich aufgeklärten C-Alkaloid D¹⁾⁵⁾. Das Alkaloid I enthält zwei Carbinolamin-Gruppierungen A oder A' (Bildung eines leicht hydrolysierbaren Dimethyläthers II und Reduzierbarkeit mit Zn und Säure oder $NaBH_4$ in schwach saurer Lösung⁶⁾ zum Bisdesoxy-C-calebassin $C_{40}H_{48}N_4^{++}$ (III), das durch Photooxydation in I zurückverwandelt werden kann; die Dimethyläther-Bildung ist unabhängig von den beiden seitenständigen Doppelbindungen, da Tetrahydro-C-calebassin analog reagiert).



I besitzt ein zweifaches Indolin-Chromophor, das entsprechend A oder A' einerseits in starker Mineralsäure in reversibler Weise in ein zweifaches Indoleninium-Chromophor bzw. dessen Äquivalent⁷⁾ übergeht, andererseits mit Lauge eine

¹⁾ 52. Mitteilung: A. R. BATTERSBY, D. A. YEOWELL, L. M. JACKMAN, H.-D. SCHROEDER, M. HESSE, H. HILTEBRAND, W. VON PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, Proc. chem. Soc. 1961, im Druck.

²⁾ Synonyma: C-Toxiferin II (H. WIELAND, K. BÄHR & B. WITKOP, Liebigs Ann. Chem. 547, 156 (1941)), C-Strychnotoxin I (Th. WIELAND & H. MERZ, Chem. Ber. 85, 731 (1952)).

³⁾ P. KARRER & H. SCHMID, Helv. 29, 1853 (1946).

⁴⁾ Cf. K. BERNAUER, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe 17, 183 (1959); A. R. BATTERSBY & H. F. HODSON, Quarterly Rev. 14, 77 (1960).

⁵⁾ A. T. MCPHAIL & G. A. SIM, Proc. chem. Soc. 1961, im Druck.

⁶⁾ M. HESSE, unveröffentlichte Versuche.

⁷⁾ Die frühere Annahme eines solchen Chromophors mit einer zusätzlichen konjugierten Doppelbindung (K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. 41, 673 (1958)) ist unnötig, da C-Alkaloid D¹⁾ und Caracurin II¹⁾ in konz. Säure bei praktisch gleichen Wellenlängen absorbieren.

reversible Rotverschiebung erleidet. Im Gegensatz hierzu wird III, ein kurzweiliges Indolin, mit starker Säure an den beiden $N_{(a)}$ -Atomen diprotoniert. I lässt sich durch Erhitzen mit Mineralsäure nicht in C_{20} -Bruchstücke spalten⁸⁾. In allen diesen Eigenschaften gleicht das Alkaloid sehr dem C-Alkaloid D.

Es ist uns jetzt gelungen, aus Bisdesoxy-C-calebassin-dichlorid (III) durch thermische Abspaltung von Methylchlorid die Bisnor-Verbindung herzustellen, deren Analysen der Formel $C_{38}H_{42}N_4$ entsprechen und die im IR. (CCl_4) keine NH-Banden erkennen lässt. Die tertiäre Base nahm bei der Perhydrierung (PtO_2 ; $0,2N H_2SO_4$) 8 Mol. Wasserstoff auf. Calebassin-diperchlorat verbrauchte unter den gleichen Bedingungen 10 Mol. Wasserstoff, davon 2 für die Hydrogenolyse der beiden Hydroxylgruppen⁹⁾. I enthält danach 12 Ringe, d. h. einen mehr als Dihydrotoxiferin. Nach VOLZ & WIELAND¹⁰⁾ gibt I mit dem gemischten Anhydrid aus Ameisensäure und Essigsäure C-Fluorocurarin⁴⁾. Nach unseren Befunden wird I mit diesem Reagens zuerst zu III reduziert, welches dann erst bei Gegenwart von Sauerstoff oxydativ zu C-Fluorocurarin abgebaut wird. Es gelang aus III auf diesem Weg das Abbau-Alkaloid als kristallisiertes β -Anthrachinonsulfonat in ca. 4% Ausbeute zu isolieren und eindeutig zu identifizieren.

Auf Grund dieser Befunde und der Verschiedenheit von III und Bisdesoxy-C-alkaloid D¹¹⁾ lassen sich für C-Calebassin die Formeln Ia und Ib diskutieren. Strukturen mit C-2, C-2'-Verknüpfung scheinen sterisch unmöglich zu sein.

Das NMR.-Spektrum¹²⁾ von Calebassin-dichlorid in D_2O (Tab.) zeigt folgende Signale: Quartett bei 374 c/s (Vinylprotonen an C-19 und C-19'), Dublett bei 138 c/s mit gleicher Kupplungskonstante (Methylgruppen an C-19 und C-19'), Singlett bei 213 c/s ($2 \overset{\oplus}{N}-CH_3$) und ein 8 Aromatenprotonen entsprechendes Multiplett. Charakteristisch sind ferner zwei, je zwei Protonen entsprechende Singlette. Das erste bei 291 c/s kann auf Grund seiner Lage nur von Protonen an C-2 und C-2' oder C-17 und C-17' herrühren¹³⁾. Das zweite Singlett bei 179 c/s ist das eines normalen Methinprotons; es erleidet im Spektrum von I-Dimethyläther-dichlorid eine Verschiebung um 9 c/s nach kleineren Feldstärken, während das erstgenannte Singlett nicht beeinflusst wird. Dieses Singlett wird jedoch im Spektrum von I-Dichlorid in $11N DCl$ ($c \sim 0,6M$), worin das Alkaloid in der Di-indoleninium-Form bzw. deren Äquivalent vorliegt, nach 372 c/s verschoben¹⁴⁾, was mit der Zuordnung dieses Signals im Einklang steht. Nach 45 Min. Stehen wurde die I-Dichlorid-Lösung in DCl mit D_2O verdünnt, mit wasserfreier Soda neutralisiert und das Pikrat gefällt. Das sorgfältig ge-

⁸⁾ Dabei entsteht das gelbgefärbte Isocalcassin $C_{40}H_{49}O_2N_4^{+++4}$, dessen weitere Untersuchung im Gange ist.

⁹⁾ Nachweislich tritt dabei III oder sein Tetrahydroderivat als Zwischenprodukt auf.

¹⁰⁾ H. VOLZ & TH. WIELAND, Liebigs Ann. Chem. 604, 1 (1957).

¹¹⁾ H.-D. SCHROEDER, H. HILTEBRAND, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. 44, 34 (1961); A. R. BATTERSBY, H. F. HODSON, G. V. RAO & D. A. YEOWELL, Proc. chem. Soc. 1961, im Druck.

¹²⁾ Zur Aufnahme der Spektren wurden die Alkaloidchloride zunächst 2-3 Male mit D_2O im Vakuum abgedampft.

¹³⁾ Vgl. das NMR.-Spektrum von C-Alkaloid D in D_2O (Tab.).

¹⁴⁾ Vgl. die Verschiebung der Signale der 2,2'-Protonen in Caracurin-II-dimethoxyfluorid in D_2SO_4 gegenüber C-Alkaloid-D-dichlorid in D_2O ¹⁾.

reinierte Dipikrat enthielt 1,7 D-Atome¹⁵). Das NMR.-Spektrum des aus dem Pikrat bereiteten deuterierten Calebassin-dichlorids (IV) ist durch das Fehlen des Singletts bei 179 c/s gekennzeichnet. Die Differenz der Integrale der relevanten Regionen in den Spektren von Calebassin und Deuterocalebassin entspricht $\sim 1,85$ Protonen. Durch Lösen des deuterierten Calebassin-dichlorids in konz. HCl und analoger Aufarbeitung mit H₂O erhielt man ein deuteriumfreies Dipikrat und daraus ein Dichlorid, dessen Spektrum identisch war mit demjenigen des ursprünglich eingesetzten Calebassin-dichlorids. Analog verliefen Experimente mit D₂SO₄ \rightarrow H₂SO₄. Unter gleichen Bedingungen tauschten C-Alkaloid-D-dichlorid und III-Dichlorid *keinen* Wasserstoff gegen Deuterium aus. Das Signal bei 179 c/s im Spektrum von I-Dichlorid muss daher von zwei in β -Stellung der beiden im Calebassin potentiell vorliegenden Enaminsysteme haftenden H-Atomen, das heisst von den Protonen an C-16 und C-16', stammen.

Die NMR.-Spektren von Calebassin und seinen Derivaten zeigen, dass alle Signale von jeweils zwei identischen Protonen oder Protongruppen stammen, das heisst Calebassin ist aus zwei gleichen Hälften aufgebaut (vgl. ¹⁶)).

Das NMR.-Spektrum von Bisdesoxy-C-calebassin-dichlorid (III) enthält u. a. ein Dublett bei 292 c/s ($J = 10$ c/s; 2 H) und ein breites, un aufgelöstes Multiplett bei ca. 180 c/s. Im Spektrum des durch Zn-DCl-Reduktion erhaltenen, über das kristallisierte Dipikrat (1,8 D-Atome) gereinigten Dideutero-bisdesoxy-C-calebassin-dichlorids (V) fehlt das Dublett bei 292 c/s.

Daraus folgt, dass es sich bei diesem Dublett *nicht* um das durch die bei der Reduktion von Calebassin neu eingeführten Protonen aufgespaltene Singlett des Calebassins bei 291 c/s handeln kann. Das Signal bei 292 c/s von III-Dichlorid stammt somit von den durch die Reduktion neu eingeführten Protonen. Das im Calebassin bei 291 c/s liegende Signal wird durch Hydrogenolyse der beiden Hydroxylgruppen nach höheren Feldstärken verschoben. Die Differenz der Integrale der 200–280-c/s-Region im Bisdesoxy-C-calebassin- und im C-Calebassin-Spektrum entspricht 1,95 Protonen. Eine gleichartige Verschiebung erleidet das Signal der 2,2'-Protonen im Spektrum des C-Alkaloid-D-dichlorids im Vergleich zu demjenigen des Bisdesoxy-C-alkaloid-D-dichlorids ($\Delta - 15$ c/s).

In Verbindung mit den chemischen Befunden ist dem Bisdesoxy-C-calebassin daher Formel III zuzuweisen, womit die Lage der zusätzlichen C-C-Bindung auch im Calebassin gegeben ist. Die grosse Kupplungskonstante des Dubletts bei 292 c/s von 10 c/s ist nicht ohne Analogien und weist auf *cis*-Stellung der Protonen an C-2, C-16 bzw. C-2', C-16' hin¹⁷).

¹⁵) Das unter der Einwirkung von starker Säure entstandene Isocalebassin wurde durch Reinigung über das Pikrat abgetrennt. Die relativ geringe Stabilität von Calebassin in DCl bzw. HCl verbot eine Wiederholung des Austauschexperimentes, mit der der Deuteriumgehalt näher an 2D hätte gebracht werden können.

¹⁶) J. NAGYVÁRY, W. ARNOLD, W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Tetrahedron* 14, 138 (1961).

¹⁷) Die Kupplungskonstante der *cis*-ständigen Protonen an C-2 und C-3 im allo-L-Hydroxyprolin (D₂O) beträgt $10,1 \pm 0,3$ c/s, diejenigen der *trans*-ständigen H-Atome an C-3 und C-4 und an C-4 und C-5 sind kleiner als 2 c/s (Privatmitteilung von Dr. R. J. ABRAHAM, National Physical Laboratory, Teddington, Middlesex, England). – Auf Grund von DREIDING-Stereomodellen liegen in III die Atomgruppierung H-C(2)-C(16)-H und ihr Gegenpart praktisch in einer Ebene.

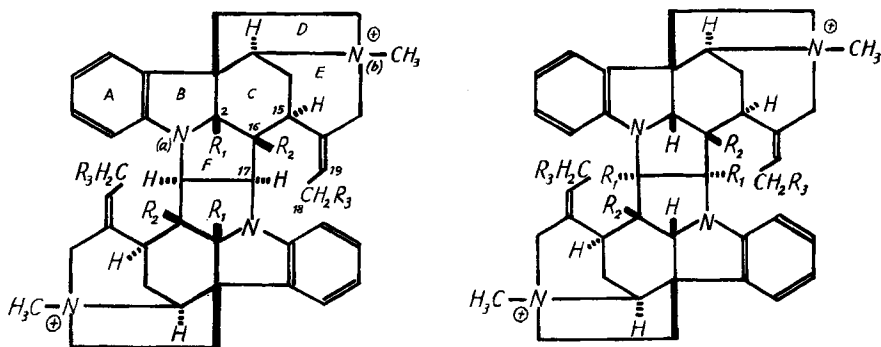
Die folgenden Argumente zeigen, dass im Calebassin die zwei Hydroxylgruppen an C-2 und C-2' haften.

1. DREIDING-Stereomodelle der Calebassinformeln Ia und Ib lassen erkennen, dass eine nennenswerte Spin-Spin-Kupplung zwischen den Protonen an C-16, C-15 bzw. C-16', C-15' nicht zu erwarten ist¹⁸⁾. Modelle mit dem Calebassingertüst lassen sich nur bei *cis*-Verknüpfung der Ringe C/F bzw. C'/F' und F/F' aufbauen. Falls Calebassin die Formel Ib besäße, sollten die Signale der *cis*-ständigen Protonen an C-2 und C-16, bzw. C-2' und C-16' bei 291 c/s und 179 c/s infolge Spin-Spin-Kupplung eine deutliche Aufspaltung zeigen, was nicht zutrifft. In der Formel Ia hingegen besitzen die Protonen an C-16 und C-16' keine *cis*-ständigen Nachbarn.

Nach dem Modell beträgt der Winkel zwischen den H-C(16)-C(17)- und H-C(17)-C(16)-Ebenen ca. 115–130°, was eine Kupplungskonstante für die betreffenden *trans* angeordneten Protonen von ~ 3–6 c/s erwarten liesse¹⁸⁾. Wiederholt wurde jedoch festgestellt, dass *trans*-ständige benachbarte Protonen in Pyrrolidin- und Tetrahydrofuran-Systemen sehr kleine oder keine beobachtbaren Spin-Spin-Kupplungen aufweisen^{17) 19)}. Auffällig ist, dass die Aromaten-Multiplette von III-Dichlorid und Bisdesoxy-C-alkaloid D recht ähnlich sind, während sie sich in den Alkaloiden selbst stark voneinander unterscheiden.

2. C-Calebassin-dichlorid und C-Alkaloid-D-dichlorid gaben in Salzsäure steigender Stärke im UV. einen nahezu gleichen Anstieg der Extinktion bei 318 bzw. 314 m μ , was man bei Gültigkeit der Calebassinformel Ib nicht erwarten sollte, da sich in diesem Fall eine gespannte Di-anhydroniumstruktur ausbilden müsste.

C-Alkaloid A unterscheidet sich von C-Calebassin durch den Mehrgehalt von zwei an den C-Atomen 18 und 18' ständigen Hydroxylgruppen⁴⁾: Es kann aus C-Toxiferin



- | | | |
|-----|---|----|
| Ia | $R_1 = \text{OH}; R_2 = R_3 = \text{H}$ | Ib |
| II | $R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = R_3 = \text{H}$ | |
| III | $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$ | |
| IV | $R_1 = \text{OH}; R_2 = \text{D}; R_3 = \text{H}$ | |
| V | $R_1 = \text{D}; R_2 = R_3 = \text{H}$ | |
| VI | $R_1 = R_3 = \text{OH}; R_2 = \text{H}$ | |

¹⁸⁾ H. CONROY, in «Advances of Organic Chemistry», Vol. 2, p. 310ff., Interscience Publishers, Inc., New York 1960.

¹⁹⁾ C. f. die NMR.-Spektren von β -Dihydroplumericin (G. ALBERS-SCHÖNBERG & H. SCHMID, Helv. 44, 1447 (1961)) und der Verbindung X in der Arbeit W. HÄGELE, F. KAPLAN & H. SCHMID, Tetrahedron Letters No. 3, 110 (1961).

Protonenresonanz-Spektren*)

Verbindung	Lösungsmittel	Aromaten	C-19, 19'	C-17, 17'	C-2, 2'	\geq N-CH ₃ (b, b')	C-16, 16'	C-18, 18'
C-Calebassin-dichlorid	D ₂ O	416 (2) 455 (6) D; J = 8 B	374 (2) Q; J = 7	291 (2) S	—	213 S	179 S	138 D; J = 7
	Konz. D ₂ SO ₄	457 (2) 482 (6) B B	378 (2) B	402 (2) S	—	208 S	—	130 D; J = 6
	11 N DCl	463 B	375 (2) Q; J = 6	372 (2) S	—	216 S	—	130 D; J = 6
C-Calebassin-dimethyl-äther-dichlorid	D ₂ O + Spuren NaOH	412 (2) 460 (6)	376 (2) Q; J = 7	291 (2) S	—	215 S 2 OCH ₃ :199 S	170 (2) S	139 D; J = 7
Bisdesoxy-C-calebassin-dichlorid	D ₂ O	450 (8) B	374 (2) Q; J = 7	200–280 (1,95)	292 (2) D; J = 10	220 S	ca. 180 B	127 D; J = 7
Dideutero-C-calebassin-dichlorid	D ₂ O	416 (2) 455 (6) D; J = 8 B	374 (2) Q; J = 7	290 (2) S	—	213 S	—	136 D; J = 7
Dideutero-bisdesoxy-C-calebassin-dichlorid	D ₂ O	450 (8) B	374 (2) Q; J = 7	200–280	—	219 S	ca. 180 B	130 D; J = 7
C-Alkaloid-A-dichlorid	D ₂ O	423 (2) 455 (6) D; J = 7,5 B	382 (2) T; J = 7	291 (2) S	—	216 S	184 (2) S	288 (4) D; J = 7
C-Alkaloid-D-dichlorid	Konz. D ₂ SO ₄	480 (8) B	390, 408 (4) B	—	—	212	—	320 (4) D; wenig aufgelöst
	D ₂ O	460 (8) B	376 (2) Q; J = 6,5	315 (2) S	290 (2) S	215 S	—	122 (6) D; J = 6,5
Bisdesoxy-C-alkaloid-D-dichlorid	D ₂ O	450 (8) B	377 (2) Q; J = 7	ca. 250 (4)	275 (2) S	213 S	—	106 (6) D; J = 7

*) Aufgenommen mit einem Varian A-60 Spektrometer. Bei den Spektren in D₂O diente Tetramethylsilan als externer Standard; DHO = 306 c/s. Die Spektren in DCl und D₂SO₄ sind auf Tetramethylsilan in CCl₄ als externem Standard bezogen. Chemische Verschiebungen in c/s. Werte in Klammern: Anzahl der Protonen. S = Singlett; D = Dublett; Q = Quartett; T = Triplett; B = breites Multipllett; bei den Multipletten wird als chemische Verschiebung die Lage des Zentrums angegeben. J = Kupplungs-Konstante in c/s.

in derselben Weise bereitet werden wie C-Calebassin aus C-Dihydrotoxiferin⁴⁾. Präparativ wird es jetzt von uns aus C-Toxiferin in 36% Reinausbeute durch Luftoxydation im System Pyridin-Isobuttersäure-Wasser gewonnen. Das Dichlorid mit 2,5 Mol. Kristallwasser zeigt $[\alpha]_D = +64^\circ$ (H₂O). C-Alkaloid A gibt dieselben Reaktionen wie Calebassin; auch die UV.-Spektren (in alkalischem, neutralem und stark saurem Milieu) sowie die Kernresonanzspektren (Tab.) entsprechen einander, letztere mit Ausnahme der Signale der Seitenkettengruppierungen, die die erwarteten Positionen und Aufspaltungen zeigen²⁰⁾. Das Alkaloid reagierte während 24 Stunden bei pH 7 nicht mit Perjodsäure. Es kommt ihm die Formel VI zu.

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS FÜR WISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNG und seiner KOMMISSION FÜR ATOMWISSENSCHAFT herzlich für die gewährte Unterstützung. Den Herren Drs. A. FÜRST, A. BOLLER und H. ELS, F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel, gebührt unser Dank für die Überlassung wertvoller Präparate.

ZUSAMMENFASSUNG

Bekannte und neue chemische Befunde erlauben in Kombination mit einer Analyse der Kernresonanzspektren von Calebassin, Bisdesoxycalebassin und der entsprechenden deuterierten Verbindungen die Aufstellung von Strukturformeln für C-Calebassin und C-Alkaloid A.

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

²⁰⁾ W. ARNOLD, M. HESSE, H. HILTEBRAND, A. MELERA, W. V. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 44, 620 (1961).

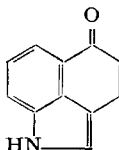
Errata

Helv. 44, 1197 (1961), Abhandlung Nr. 148 von E. HARDEGGER *et al.*, 13. Zeile von unten, lies: *2-Methyl-tetrahydrofuran-3-on-5-carbonsäure-dimethylamid* anstatt: *2-Methyl-tetrahydrofuran-3-on-carbonsäure-dimethylamid*.

Helv. 44, 1256 (1961), Abhandlung Nr. 155 von E. JUCKER & A. LINDENMANN, 26. Zeile, lies: ... *pyrazol-5-on (III)*, anstatt: ... *pyrazol-5-on (II)*.

Helv. 44, 1664 (1961), Abhandlung Nr. 200 von V. P. ARYA & B. G. ENGEL, zwischen den Zeilen 34 und 35 ist folgende Zeile ausgefallen: in Eisessig in die kristallisierte Dihydrocassaminsäure IVa überführen. 60 mg Säure Va ergaben

Helv. 44, 1736 (1961), Abhandlung Nr. 206 von C. A. GROB und O. WEISSBACH: die Formel (1) des 4-Keto-1, 3, 4, 5-tetrahydrobenz[cd]indols ist zu ersetzen durch:



Helv. 44, 1824 (1961), mémoire N° 224 d'EMILE CHERBULIEZ, BR. BAEHLER & J. RABINOWITZ, ligne 1, lire: (diéthylamino-1-propyl-2)-phénylphosphonate... au lieu de: diéthylamino-1-propyl-2-phosphonate...