

Das Hydrochlorid ist recht hygroskopisch, die Kalignost-Verbindung schwer löslich und schön kristallisierend. Die bei der Hydrierung hinzukommenden asymmetrischen C-Atome im Ring machen die Bildung von Stereoisomeren wahrscheinlich. Über die räumliche Anordnung der Substituenten in der Seitenkette, $-CH(OH)-$, kann dagegen auf Grund der Gewinnung aus D-Glucosamin kein Zweifel bestehen. Die synthetische Substanz XXXIII ist linksdrehend, während natürliches Muscarin-chlorid rechtsdrehend ist.

Alles, wovon hier die Rede war, umfaßt nur mehr oder minder willkürlich herausgegriffene Teile unserer bereits

umfangreichen Kenntnisse auf dem Gebiete der Aminozucker. Doch ist damit, wenigstens in Umrissen, ein Bild entworfen von der Vielheit der Naturstoffe, die hierher gehören, sowie von der Mannigfaltigkeit der Fragestellungen und der Methoden, die heute im Dienste der Forschung stehen. In methodischer Hinsicht ist noch zu bemerken, daß die Synthese der Aminozucker, über die hier berichtet wurde, wenn man dazu H^4CN verwendet, zu radioaktiven Aminozuckern führt, mit deren Hilfe es möglich werden sollte, dem Schicksal dieser Substanzen in lebenden Zellen besser als bisher nachzuspüren.

Eingegangen am 5. Oktober 1956 [A 774]

Die aromatischen Erythrina-Alkaloide

Von Prof. Dr. V. PRELOG, Zürich

Aus dem Organisch-chemischen Laboratorium der ETH Zürich

Das Grundgerüst der Erythrina-Alkaloide ist das Erythrinan, ein tetracyclisches Spiran. Die Synthese entsprechender Verbindungen, die wegen ihrer peroral Curare-ähnlichen Wirkung pharmakologisch von Interesse sind, dürfte zu erwarten sein.

Einleitung

Seitdem die Curare-Wirksamkeit der Extrakte aus Erythrinen festgestellt worden war^{1,2)}, haben besonders K. Folkers und Mitarbeiter³⁻⁸⁾ diese Pflanzen-Gattung, die der Familie der Leguminosen angehört, auf ihren Alkaloid-Gehalt systematisch untersucht. Von ihnen wurden aus 51 von den 105 beschriebenen Erythrina-Arten 9 von den 11 bisher näher untersuchten sog. „freien“ und „befreiten“ Erythrina-Alkaloiden isoliert und charakterisiert. Ein weiterer Vertreter dieser Alkaloid-Gruppe ist vor kurzem von M. Tomita⁹⁾ in *Cocculus laurifolius DC.*, einer Menispermacee, gefunden worden. Acht von diesen Alkaloiden, deren Namen, empirische Formeln sowie typische Eigenschaften und funktionelle Gruppen in Tabelle 1 wiedergegeben sind, zeichnen sich dadurch aus, daß sie einen aromatischen Kern enthalten, der leicht durch die typische Absorption im UV nachgewiesen werden kann. Hier soll über die Eigenschaften, Konstitutionsaufklärung, Biogenese sowie Synthese dieser aromatischen Erythrina-Alkaloide zusammenfassend berichtet werden^{10a-d)}.

Erythrina-Alkaloide, welche phenolische Hydroxyle enthalten, kommen in der Pflanze entweder ganz oder teilweise „gebunden“ als Ester der Sulfoessigsäure oder als Glucoside vor. Einige von diesen „gebundenen“ Alkaloiden können auch in reiner Form isoliert werden: so sind die Alkaloide Erysothiovin, $C_{20}H_{23}O_7NS \cdot 2H_2O$ und Erysothiopin, $C_{19}H_{21}O_7NS \cdot H_2O$, Sulfoessigsäure-ester des Erysovins bzw. des Eryspins¹¹⁾, während das Glucoerysodin, $C_{24}H_{33}O_9N$, das Glucosid des Erysodins darstellt^{12,13)}. Die „befreiten“ Alkaloiden werden aus den „gebundenen“ leicht durch saure Hydrolyse erhalten.

Vom biogenetischen Standpunkt aus ist es interessant, daß in Erythrinen als ständiger Begleiter der eigentlichen Erythrina-Alkaloide das Hypaphorin, das Methylbetain des L-Tryptophans, vorkommt.

Eigenschaften und Konstitutionsaufklärung

UV-Absorptionsspektren¹³⁻¹⁸⁾.

Typische UV-Absorptionsspektren der „Eryso“-Alkaloide, welche freie phenolische Hydroxyle enthalten und der „Erythra“-Alkaloide, welche keine freie phenolische Hydroxyle aufweisen, sind in Bild 1 dargestellt, in dem man

die UV-Absorptions-spektren des Erysodins, des Dihydroerysodins, des Tetrahydro-erysodins, des Erythralins, des Erythramins und des Tetrahydroerythralins in saurer und alkali-scher alkoholischer Lösung findet. In

saurer Lösung ist bei allen diesen Spektren eine für substituierte Benzol-Ringe charakteristische Bande mit einem Absorptionsmaximum bei 285 bzw. 291 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,6$) anwesend. Neben diesem Absorptionsmaximum weisen alle aromatischen Erythrina-Alkaloide in saurer Lösung ein zweites Absorptionsmaximum bei 230 bis 242 $m\mu$ auf,

¹¹⁾ K. Folkers, F. Koniuszy u. J. Shavel, J. Amer. chem. Soc. 66, 1083 [1944].

¹²⁾ C. Laprière, J. Pharmac. Belge 6, 71 [1951].

¹³⁾ C. Laprière: Contribution à l'étude des alcaloïdes des Erythrinées, Liège, 1952.

¹⁴⁾ K. Folkers u. F. Koniuszy, J. Amer. chem. Soc. 62, 1673 [1940].

¹⁵⁾ K. Folkers, F. Koniuszy u. J. Shavel, ebenda 64, 2146 [1942].

¹⁶⁾ V. Prelog, K. Wiesner, H. G. Khorana u. G. W. Kerner, Helv. chim. Acta 32, 453 [1949].

	Formel	[a] _D (Alk.)	pK _{MCS}	UV-Kur-ve	Doppel-bdg.	·OH	·OCH ₃	·O CH ₂ ·O	Konstitu- tion
1 Erysodin ⁵⁾	$C_{18}H_{21}O_3N$	+267 °	6,29	1	2	1	2	0	XIIa
2 Dihydro-erysodin ⁹⁾ . . .	$C_{18}H_{20}O_3N$	+239 °	7,02	2	1	1	2	0	XIIIa
3 Erysovin ⁵⁾	$C_{18}H_{21}O_3N$	+252 °	6,45		2	1	2	0	XIIb
4 Erysovin ⁵⁾	$C_{17}H_{20}O_3N$	+265 °	6,60		2	2	1	0	XIIc
5 Erysonin ⁶⁾	$C_{17}H_{19}O_3N$	+278 °	6,50		2	2	1	0	XIId
6 Erythralin ⁶⁾	$C_{18}H_{19}O_3N$	+228 °	5,97	4	2	0	1	1	XIIe
7 Erythramin ³⁾	$C_{18}H_{21}O_3N$	+223 °	6,65	5	1	0	1	1	XIIIe
(Dihydro-erythralin)									
8 Erythratin ⁴⁾	$C_{18}H_{21}O_4N$	+146 °			1	1	1	1	

Tabelle 1. Aromatische Erythrina-Alkaloide

¹⁾ A. J. Lehman, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 33, 501 [1936].
²⁾ A. J. Lehman, J. Pharmacol. exp. Therap. 60, 69 [1937].
³⁾ K. Folkers u. F. Koniuszy, J. Amer. chem. Soc. 61, 1232 [1939].
⁴⁾ K. Folkers u. F. Koniuszy, ebenda 62, 436 [1940].
⁵⁾ K. Folkers u. F. Koniuszy, ebenda 62, 1677 [1940].
⁶⁾ K. Folkers, J. Shavel u. F. Koniuszy, ebenda 63, 1544 [1941].
⁷⁾ K. Folkers, F. Koniuszy u. J. Shavel, 102nd Meeting of the Amer. chem. Soc., September 1941. Abstracts.
⁸⁾ K. Folkers u. J. Shavel, J. Amer. chem. Soc. 64, 1892 [1942].
⁹⁾ M. Tomita, Pharamac. Bull. [Tokyo] 4, 225 [1956].
¹⁰⁾ Frühere zusammenfassende Darstellungen: a) T. A. Henry: The Plant Alkaloids, Churchill, London 1949, S. 386 ff.; b) L. Marion in H. L. Holmes u. R. H. F. Manske: The Alkaloids, Vol. 2, Academic Press, New York, 1952, S. 499; c) L. E. Craig in R. H. F. Manske: The Alkaloids, Vol. 5, Academic Press, New York, 1955, S. 281; d) V. Boekelheide u. V. Prelog in J. W. Cook: Progress in Organic Chemistry, Butterworths, London, 1955 S. 242.

dessen Extinktion von der Zahl der anwesenden Doppelbindungen abhängig ist. Bei Alkaloiden, welche nur eine oder keine Doppelbindung enthalten, ist $\log \epsilon = 3,7$, während die Alkaloide mit zwei Doppelbindungen ein $\log \epsilon = 4,3-4,4$ aufweisen. Wie besonders aus dem Vergleich der

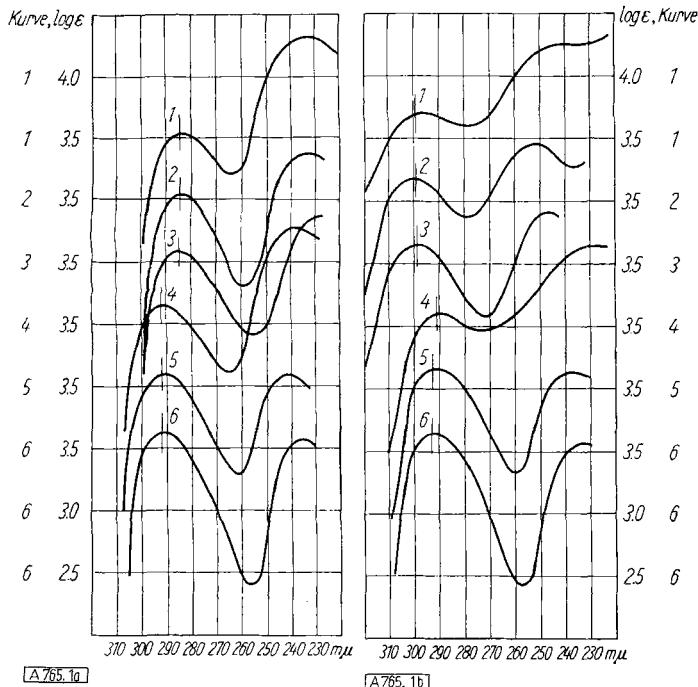


Bild 1. a. UV-Absorptionsspektren in alkoholischer 0,01nHCl; b. in 0,01nNaOH

Absorptionsspektren der Alkaloide mit denjenigen ihrer Hydrierungsprodukte hervorgeht, ist es sehr wahrscheinlich, daß der größere Teil der Absorption in diesem Gebiet bei doppelt ungesättigten Verbindungen von einem heteroanularen System von konjugierten Doppelbindungen herröhrt. Die Absorptionsmaxima werden bei „Erythra“-Alkaloiden in alkalischer Lösung kaum verschoben, während sie bei „Eryso“-Alkaloiden erwartungsgemäß bei längeren Wellenlängen liegen.

Hydrierung¹³⁻¹⁹⁾

Durch Hydrierung mit Platin-Katalysator in Eisessig gehen die Erythrina-Alkaloide mit zwei Doppelbindungen in einheitliche Tetrahydro-Derivate über, Dihydroerysodin, Erythramin und Erythralin mit einer Doppelbindung geben unter gleichen Bedingungen Dihydro-Derivate. Mit Palladium-Katalysator in Alkohol wird in den doppelt ungesättigten Alkaloiden nur eine Doppelbindung hydriert, unter Entstehung von einheitlichen Dihydro-Derivaten.

Die UV-Absorptionsspektren der Dihydro- und der Tetrahydro-Derivate der gleichen Erythrina-Alkaloide, in welchen die kürzerwellige Absorptionsbande eine niedrige Extinktion besitzt ($\log \epsilon = 3,7$), sind untereinander sehr ähnlich. Wenn man diese Absorptionsspektren von denjenigen der entsprechenden doppelt ungesättigten Alkaloide subtrahiert, so erhält man die Absorptionskurve eines heteroanularen Diens mit dem Absorptionsmaximum bei etwa 235 mμ ($\log \epsilon = 4,1$).

Durch Hydrierung konnten das Erythralin und das Erythramin miteinander auf eindeutige Weise verknüpft werden. Beide Alkaloide gehen bei der Hydrierung mit Platin-

Katalysator in Eisessig in dasselbe Tetrahydro-erythralin über. Das Erythramin erwies sich weiter als identisch mit dem Dihydro-erythralin, das aus Erythralin durch Hydrierung mit Palladium-Katalysator in Alkohol entsteht und kann somit aus dem letzteren hergestellt werden.

Das vor kurzem aus *Cocculus laurifolius DC.* isolierte Alkaloid, das Dihydro-erysodin, ist seit längerer Zeit als Hydrierungsprodukt des Erysodins bekannt gewesen und konnte durch Vergleich mit diesem identifiziert werden.

Stickstoff-Atom

Der Stickstoff ist in Erythrina-Alkaloiden tertiär, wie aus der leichten Bildung der quaternären Ammonium-Salze mit Methyljodid und Dimethylsulfat^{15,18)} sowie der N-Aminoxyde mit Wasserstoffperoxyd folgt¹⁸⁾.

Die Basizität des tertiären Stickstoffs in Erythrina-Alkaloiden ist verhältnismäßig gering. Die in Wasser gemessenen pK_A -Werte der konjugaten Ammonium-Salze der doppelt ungesättigten Alkaloide betragen etwa 7,1¹⁹⁾, die entsprechenden pK_{MCS}^* -Werte²⁰⁾ liegen um 6,0-6,7²¹⁾. Die einfach ungesättigten Alkaloide sind etwas stärker basisch, pK_{MCS}^* 6,6-7,0, die gesättigten Derivate dagegen bedeutend stärker basisch, $pK_{MCS}^* \sim 9,0$. Man kann daraus mit Vorbehalt schließen, daß die schwieriger hydrierbaren Doppelbindungen näher zum tertiären Stickstoff stehen, als die leichter hydrierbaren.

Sauerstoff-Funktionen und Gleichheit des Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüstes

Wie besonders aus den später zu besprechenden Abbauversuchen eindeutig hervorgeht, sitzen zwei von den in aromatischen Erythrina-Alkaloiden anwesenden Sauerstoff-Atomen in o-Stellung am Benzol-Kern.

Erysodin, Erysovin und Eryspoin konnten durch Überführung in N-Aminoxyde, Behandlung mit Dimethylsulfat und reduktive Entfernung des Aminoxyd-Sauerstoffs¹⁸⁾ oder durch direkte Methylierung mit Diazomethan²²⁾ in die gleiche Verbindung mit drei Methoxy-Gruppen, das Erysostrin übergeführt werden. Erysodin und Erysovin können sich demnach nur dadurch unterscheiden, daß in ihnen die aromatische Methoxy-Gruppe und das phenolische Hydroxyl ausgetauscht sind, während das Eryspoin an derselben Stelle zwei freie phenolische Hydroxyle aufweist.

Das Erysonin, welches ein phenolisches und ein mit Dimethylsulfat bzw. Diazomethan nichtmethylierbares Hydroxyl sowie eine Methoxy-Gruppe aufweist, entsteht anscheinend neben anderen Reaktionsprodukten beim Erwärmen des Erysodins mit Säuren²³⁾. Beide Alkaloide unterscheiden sich offenbar dadurch, daß an Stelle der nicht aromatischen Methoxy-Gruppe des Erysodins in Erysonin ein Hydroxyl steht.

Die „Eryso“-Alkaloide besitzen demnach alle das gleiche Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst und unterscheiden sich nur durch die Zahl und Lage der an Sauerstoffen sitzenden Methyle.

Die „Erythra“-Alkaloide, die eine Methylendioxy-Gruppierung und eine nicht aromatische Methoxy-Gruppe aufweisen, zeigen eine so große Ähnlichkeit in physikalischer und chemischer Hinsicht mit den „Eryso“-Alkaloiden, daß es naheliegend war anzunehmen, daß sie sich

²⁰⁾ Unveröffentlichte Messungen aus unserem Laboratorium.

²¹⁾ Definition und Meßmethodik: W. Simon, E. Kováts, L. H. Chopard-dit-Jean u. E. Heilbronner, Helv. chim. Acta 37, 1872 [1954].

²²⁾ R. A. Labriola, V. Deulofeu u. B. Berinzaghi, J. Org. Chemistry 16, 90 [1951].

²³⁾ M. Carmack, B. C. McKusick u. V. Prelog, Helv. chim. Acta 34, 1601 [1951].

¹⁷⁾ K. Folkers u. F. Koniuszy, J. Amer. chem. Soc. 61, 3053 [1939].
¹⁸⁾ F. Koniuszy, P. F. Wiley u. K. Folkers, ebenda 77, 875 [1949].
¹⁹⁾ K. Folkers u. F. Koniuszy, ebenda 72, 1832 [1950].

ebenfalls vom gleichen Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst wie diese ableiten. Bei den Versuchen zur Verknüpfung der beiden Alkaloid-Gruppen zeigten sich jedoch gewisse Schwierigkeiten.

Man erhielt zuerst die Tetrahydro-Derivate des Ery sodins und des Erythralins mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor und methylierte die entstandenen Reaktionsprodukte mit Diazomethan¹⁶⁾. Es wurden auf diesem Wege Basen von der erwarteten Zusammensetzung C₁₈H₂₅O₂N erhalten, in welchen die nicht aromatische Methoxy-Gruppe reduktiv entfernt, die Phenoläther-Gruppierungen hydrolytisch gespalten und die freien phenolischen Hydroxyle methyliert worden sind. Man erwartete, daß die Basen C₁₈H₂₅O₂N, falls Erysodin und Erythralin das gleiche Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst besitzen, identisch sein würden. Das war jedoch nicht der Fall und es ist erst später gelungen, auf einem anderen Wege (s. unten) „Eryso“- und „Erytha“-Alkalioide experimentell zu verknüpfen und zu zeigen, daß sie wirklich vom gleichen Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst abgeleitet sind.

Das Erythralin^{4,15)}, welches eine Methylendioxy-Gruppierung, ein nichtphenolisches Hydroxyl und eine nicht aromatische Methoxy-Gruppe enthält, wurde mit anderen aromatischen Erythrina-Alkaloiden nicht experimentell verknüpft, es ist jedoch aus biogenetischen Gründen wahrscheinlich, daß es sich um ein Hydroxyerythramin handelt.

Abbau

Die bisher diskutierten Ergebnisse führen zum Schluß, daß die aromatischen Erythrina-Alkalioide einen Benzol-Kern und zwei, eine oder keine Doppelbindung enthalten; ihr Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst muß also an Hand ihrer Zusammensetzung tetracyclisch sein.

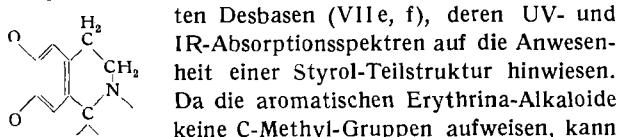
Die Konstitutionsaufklärung dieses Gerüstes stellt vom Standpunkt der Methodik aus einen interessanten Fall dar. Die große Zahl der Naturstoffe, die der organische Chemiker zu bewältigen hat, führt dazu, daß man immer mehr geneigt ist, die Konstitutionsaufklärung als ein Problem zu betrachten, das aus ökonomisch-ästhetischen Gründen mit einem Minimum an Operationen gelöst werden soll. Wenn die Ergebnisse mit einem plausiblen biogenetischen Schema in Einklang stehen, so wird man manchmal dazu verleitet, die Konstitution als praktisch aufgeklärt zu betrachten, obwohl dem tatsächlich nicht so ist.

Das Tatsachenmaterial, welches bis 1951 bekannt war, schien zu genügen, um für die aromatischen Erythrina-Alkalioide, die vom biogenetischen Standpunkt aus sehr plausiblen Formeln Ia bis e und IIa, e aufzustellen. Diese Formeln sind zusammen mit der ersten Interpretation der damals bekannten Reaktionen der Erythrina-Alkalioide in der Formelübersicht A (S. 36) dargestellt.

Die Oxydation der Metho-hydroxyde oder der freien Base mit Kaliumpermanganat^{5,16,22)} lieferte die Imide der 3,4-substituierten Phthalsäuren Ve, f. Diese Reaktionsprodukte erlaubten sowohl die Lage der am Benzol-Kern sitzenden Sauerstoff-Atome zu bestimmen, als auch die relative Lage des Stickstoffs zum Benzol-Kern festzulegen.

Der erste Hofmannsche Abbau der quaternären Ammoniumbasen aus Tetrahydro-erythralin (IIIe) und aus Tetrahydro-erysotrin (IIIf)²⁴⁾ führte zu einfach ungesättig-

ten Desbasen (VIIe, f), deren UV- und IR-Absorptionsspektren auf die Anwesenheit einer Styrol-Teilstruktur hinwiesen. Da die aromatischen Erythrina-Alkalioide keine C-Methyl-Gruppen aufweisen, kann



²⁴⁾ G. W. Kenner, H. G. Khorana u. V. Prelog, ebenda 34, 1969 [1951].

man aus diesem Ergebnis schließen, daß sie eine Tetrahydro-isochinolin-Teilstruktur besitzen, in der man zwei von den vier postulierten Ringen des tetracyclischen Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüstes der aromatischen Erythrina-Alkalioide findet.

Über den Rest der Molekel und die übrigen zwei Ringe gab die Alkali-Schmelze Auskunft, die in manchen Fällen in relativ guter Ausbeute (bei Erysodin bis 26% d. Th.) Indol lieferte^{16,25)}.

Der Stickstoff und ein Kohlenstoff-Atom des Tetrahydro-isochinolin-Anteiles und des Indol-Anteiles des tetracyclischen Gerüstes sind offenbar identisch und eine aus biogenetischen Gründen sehr verlockende Art, diese beiden Bausteine zusammenzulegen und die Doppelbindungen und funktionellen Gruppen zu lokalisieren, führt zu den schon erwähnten Formeln. Verbindungen mit dem gleichen Gerüst sind schon früher in vitro durch milde Oxydation von Benzyl-isochinolin-Alkaloiden z. B. Laudanosolin erhalten worden^{26,27)}, was als eine Stütze für die Möglichkeit ihrer Entstehung in vivo angesehen wurde.

Bei der Aufstellung der Formeln Ia bis f wurde einzig nicht beachtet, daß auf Grund der UV-Absorptionsspektren die konjugierten Doppelbindungen eine heteroanulare Lage besitzen sollen. Diese Forderung läßt sich jedoch im diskutierten Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst leicht erfüllen.

Apo-Derivate und die Apo-Umlagerung^{23,25)}

Durch Erhitzen mit konz. Halogenwasserstoffsäuren gehen die aromatischen Erythrina-Alkalioide: Erysodin, Erysovin und Erythralin in eine und dieselbe Verbindung C₁₈H₁₅O₂N über, die Apo-erysopin genannt wurde. Bei der Bildung von Apo-erysopin werden die Phenoläther-Gruppierungen hydrolytisch gespalten und die nicht aromatische Methoxy-Gruppe als Methanol eliminiert. Auf Grund der Formeln Ia bis f sollte eine solche Reaktion zu einem zweiten Benzol-Kern führen und das Apo-erysopin ein optisch inaktives, aromatisches Amin von der Konstitution IX darstellen. Alle diese Schlußfolgerungen fand man bestätigt und insbesondere führte auch die zweimalige erschöpfende Methylierung des Apo-erysopin-dimethyläthers und die nachfolgende Hydrierung des doppelt ungesättigten Zwischenproduktes (formuliert als X) zu einem aromatischen Amin (formuliert als XI), dessen Methohydroxyd bei der Pyrolyse Methanol und das Ausgangsmaterial lieferte.

Der erste berechtigte Zweifel kam auf, als man fand, daß durch eine mildere Behandlung des Erysodins und des Erythralins mit Bromwasserstoffsäure stabile Zwischenprodukte der Reaktion, die das Apo-erysopin liefert, entstehen. Unter milder Bedingungen blieben die Phenoläther-Gruppen im Erysodin und im Erythralin unberührt, und es wurde nur die nicht aromatische Methoxy-Gruppe unter Bildung einer neuen Doppelbindung eliminiert. Die erhaltenen Produkte — das Apo-erysodin und das Apo-erythralin — waren jedoch in zwei wesentlichen Punkten vom Apo-erysopin verschieden. Sie waren erstens optisch aktiv und besaßen ein sehr hohes optisches Drehungsvermögen und sie zeigten, zweitens, eine Absorption im UV, die auf das Vorliegen eines konjugierten Trien-Systems hinwies.

Es war kaum zu erwarten, daß Verbindungen von der Formel I unter Einwirkung von Säuren stabile, hochdrehende Triene liefern würden, auch dann, wenn man sie den UV-Absorptionsspektren entsprechend so modifiziert, daß die Doppelbindungen hetero-anular zu liegen kommen.

²³⁾ K. Folkers, F. Koniuszy u. J. Shavel, J. Amer. chem. Soc. 73, 589 [1951].

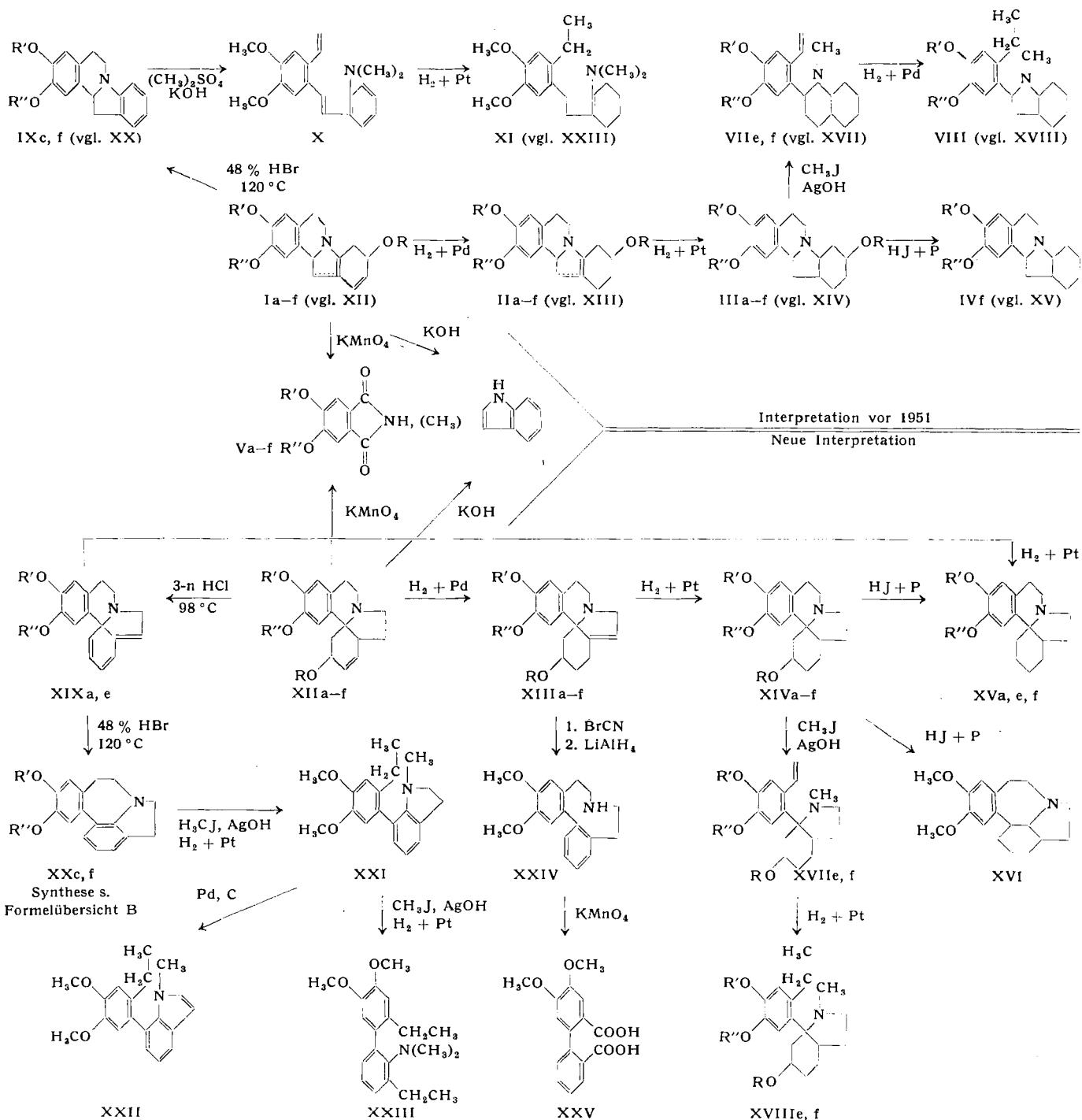
²⁴⁾ R. Robinson u. S. Sugasawa, J. chem. Soc. [London] 1932, 789.

²⁵⁾ Cl. Schöpf u. K. Thierfelder, Liebigs Ann. Chem. 497, 22 [1932].

Formelübersicht A
Konstitutionsaufklärung der Erythrina-Alkaloide

a. od. b. R' od. R'' = CH₃, R'' od. R' = H, R = CH₃; c. R' = R'' = H, R = CH₃; d. R' od. R'' = CH₃, R = R'' od. R' = H; e. R' ,R'' = > CH₂, R = CH₃; f. R' = R'' = R = CH₃.

Ery sodin = XIIa, Dihydro-ery sodin = XIIIa, Tetrahydro-ery sodin = XIVa, Ery sovin = XIIb, Erys opin = XIIc, Erysonin = XIId, Ery thralin = XIe, Ery thramin = XIIIe, Erys otin = XIIIf, Apo-ery sodin = XXc, Apo-ery sopin-dimethyläther XXf.



Man mußte vielmehr annehmen, daß zwischen Apo-ery sodin und Apo-ery thralin mit dem Trien-System einerseits und Apo-ery sopin mit dem zweiten aromatischen Kern andererseits, eine größere Energiebarriere liegt. Tatsächlich läßt sich aus den beiden Teilstrukturen, die auf Grund der Abbauergebnisse abgeleitet wurden, — dem Tetrahydro-isochinolin- und dem Indol-Anteil — leicht ein zweites Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst konstruieren, welches dieser Tatsache Rechnung trägt. Durch sinngemäße Lokalisierung der Doppelbindungen und der funktionellen Gruppen in diesem Gerüst, erhält man für die aromatischen

Erythrina-Alkaloide die neuen Formeln XIIa–e, XIIIa, e und XIVa, durch die sich alle bisher besprochenen physikalischen Eigenschaften und chemischen Reaktionen, wie die Formelübersicht A zeigt, zwanglos erklären lassen²⁸⁾. Der Übergang von Apo-ery sodin XIa und Apo-ery thralin XIe in Apo-ery sopin XXc ist nach der neuen Formulierung mit einer Umlagerung verbunden, deren

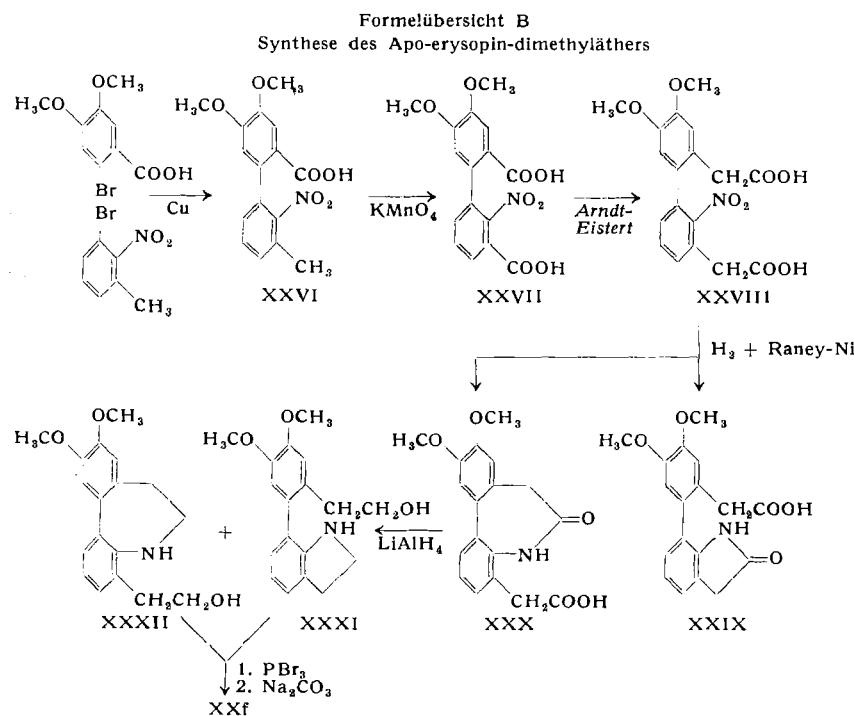
²⁸⁾ Es ist in diesem Zusammenhang nicht uninteressant zu erwähnen, daß es gelungen ist, bald nachdem gezeigt werden konnte, daß die aromatischen Erythrina-Alkaloide das zuerst vorgeschlagene Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst nicht besitzen, ein Alkaloid mit diesem Gerüst in der Natur zu finden (J. Ewing, G. H. Hughes, E. Ritchie u. W. C. Taylor, Nature [London] 169, 618 [1952]).

Reaktionsmechanismus einleuchtend ist. Durch Anlagerung eines Protons an das Trien-System entsteht zuerst ein mesomeres ungesättigtes Carbonium-Ion. Eine 1,2-Wanderung des Phenyl-Restes in diesem Carbonium-Ion führt zu einem isomeren Carbonium-Ion, in welchem das quaternäre Kohlenstoff-Atom, das ein Hindernis für die Aromatisierung bildete, nicht mehr vorliegt. Das letztere Carbonium-Ion kann sich deshalb leicht unter Abspaltung eines Protons und Ausbildung eines neuen Benzol-Kernes stabilisieren.

Abbau²⁹⁾ und Synthese^{30a, b)} des Apo-erysopin-dimethyläthers

Die Wiederholung der erschöpfenden Methylierung des Apo-erysopin-dimethyläthers XXf und Hydrierung des ungesättigten Reaktionsproduktes nach der ersten Stufe, führte zu einem Dihydro-indol-Derivat XXI, welches mit Palladium-Kohle leicht zu einem Indol-Derivat dehydriert werden konnte. Im Apo-erysopin liegt demnach, wie übrigens sowohl aus der neuen wie aus der alten Formulierung folgt, ein Dihydro-indol-Derivat vor.

Die aus der neuen Formulierung folgende Konstitution XXf des Apo-erysopin-dimethyläthers wurde endgültig durch die Synthese von Wiesner und Mitarbeitern bestätigt, die in der Formelübersicht B (XXVI–XXXI) wiedergegeben ist und keines weiteren Kommentares bedarf.



Verknüpfung der „Eryso“- mit den „Erythra“-Alkaloiden²⁸⁾

Die beiden Triene — das Apo-erysodin XIXa und das Apo-erythralin XIXe — nahmen bei der Hydrierung mit Platin-Katalysator in Alkohol sechs Wasserstoff-Atome auf und gingen in die entsprechenden Hexahydro-Derivate XVa bzw. e über. Durch Methylierung des Hexahydro-apo-erysodins mit Diazomethan entstand die gleiche Base C₁₈H₂₅O₂N XVf, welche früher¹⁶⁾ durch Reaktion des Tetrahydro-erysodins mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor und nachfolgende Methylierung mit Diazomethan erhalten worden war. Dieselbe Base XVf ließ sich

²⁹⁾ Unveröffentlichte Versuche von B. C. McKusick u. J. R. Merchant, aus unserem Laboratorium.

³⁰⁾ a) Z. Valenta u. K. Wiesner, Chem. and Ind. 1954, 402. b) K. Wiesner, Z. Valenta, A. J. Mason u. F. W. Stoner, J. Amer. chem. Soc. 77, 675 [1955].

auch aus Hexahydro-apo-erythralin XVe durch saure Hydrolyse der Methylendioxy-Gruppierung und Methylierung des Verseifungsproduktes mit Diazomethan erhalten. Es folgt daraus, daß die beiden Alkalioide, wie vermutet, das gleiche Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst besitzen. Die Base C₁₈H₂₅O₂N, welche früher aus Tetrahydro-erythralin durch Behandlung mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor und Methylierung mit Diazomethan erhalten worden war, ist dagegen vermutlich das Produkt einer Apo-Umlagerung und besitzt wahrscheinlich die Formel XVI.

Bromcyan-Abbau des Dihydro-erysotrins³¹⁾

Obwohl durch die Synthese des Apo-erysopin-dimethyläthers die neuen Formeln der aromatischen Erythrina-Alkalioide weitgehend gesichert waren, schien es doch wünschenswert, den chemischen Beweis dafür zu erbringen, daß der ursprüngliche Benzol-Kern bei der Apo-Umlagerung gewandert ist. Dies ist durch den Bromcyan-Abbau des Dihydro-erysotrins XIIIIf gelungen.

Die sekundäre Base C₁₈H₂₁O₂N, welche durch Reduktion des nicht isolierten Cyanamids mit Lithium-aluminiumhydrid entsteht, besitzt die Konstitution XXIV, da sie bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat die 3,4-Dimethoxydiphensäure (XXV) liefert. Diese letztere wurde durch den Vergleich mit einem authentischen, aus 2,3-Dimethoxy-phenanthrenchinon hergestellten Präparat identifiziert. Durch den Bromcyan-Abbau des Dihydro-erysotrins wurde also, ähnlich wie bei der Entstehung des Apo-erysopins XXc, ein zweiter Benzol-Kern gebildet. Wie aus der Konstitution des Oxydationsproduktes folgt, findet jedoch dabei die Entriegelung des quaternären Kohlenstoffs nicht durch die Wanderung eines Phenyl-Restes statt, der an seiner ursprünglichen Stelle bleibt, sondern durch die Spaltung der Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung.

Die Entstehung der Base C₁₈H₂₁O₂N einerseits und des Apo-erysopins andererseits, bildet somit einen chemischen Beweis für die Spiranten-Struktur der aromatischen Erythrina-Alkalioide.

Röntgenographische Untersuchung^{32, 31)}

Das auf chemischem Wege abgeleitete ungewöhnliche Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst der aromatischen Erythrina-Alkalioide konnte durch eingehende röntgenographische Untersuchungen des Erythralinhydrobromids von W. Nowacki und G. F. Bonsma bestätigt werden. Darüber hinaus gab diese Untersuchung Antwort auf zwei bisher nicht behandelte Fragen.

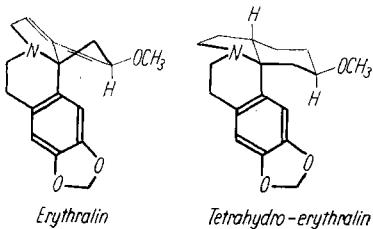
Die Lage der nichtaromatischen Methoxy-Gruppe bzw. des nichtphenolischen Hydroxyls, welche aus Analogiegründen zu der inzwischen begründeten Lage der analogen Methoxy-Gruppe in Erythroidinen am Kohlenstoff 3 lokalisiert wurde, konnte bestätigt werden.

³¹⁾ V. Prelog, B. C. McKusick, J. R. Merchant, S. Julia u. M. Wilhelm, Helv. chim. Acta 39, 498 [1956].

³²⁾ Prof. W. Nowacki, Bern, danke ich bestens für die Mitteilung der nichtveröffentlichten Ergebnisse. (Anmerkung bei der Korrektur vgl. Chiria 11, 255 [1956].)

Die röntgenographische Untersuchung zeigte weiter, daß die erwähnte Methoxy-Gruppe in cis-Stellung zum Stickstoff steht.

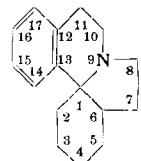
Für das Erythralin selbst ergibt sich daraus das schematisch dargestellte räumliche Modell.



Das Modell, welches *mutatis mutandis* auch den Bau anderer aromatischer Erythrina-Alkaloide wiedergibt, erklärt gut ihr Verhalten beim Hydrieren. Der Tetrahydro-isochinolin- und Indol-Anteil stehen darin annähernd senkrecht zueinander und das System der konjugierten Doppelbindungen ist von einer Seite stark abgeschirmt, so daß die Annäherung an den Katalysator nur von einer Seite gut möglich ist. Dadurch läßt sich nicht nur der sterisch einheitliche Verlauf der Hydrierung erklären, sondern auch die wahrscheinliche Konfiguration der Tetrahydro-Derivate ableiten, die durch die schematische Zeichnung des Modells von Tetrahydro-erythralin dargestellt ist.

Rationale Nomenklatur³³⁾

Die Sauerstoff-freie Verbindung, welche das Kohlenstoff-Stickstoff-Grundgerüst der aromatischen Erythrina-Alkaloide enthält und von der zwei diastereomere Paare von Enantiomeren möglich sind, wurde Erythrinan genannt und wie folgt bezeichnet:



Man kann, ausgehend von diesem Namen, eine rationale Nomenklatur der aromatischen Erythrina-Alkaloide und ihrer Derivate entwickeln. So ist z. B. das Erysoxin XIIc ein 15,16-Dihydroxy-3-methoxy-erythrinadien-(4,6) und das Hexahydro-apo-erysotrin XVf ein 15,16-Dimethoxy-erythrinan.

Das optische Drehungsvermögen

Alle bisher bekannten, doppelt ungesättigten aromatischen Erythrina-Alkaloide sind stark rechts-drehend. Das Drehungsvermögen wird durch die Absättigung der leichter hydrierbaren Doppelbindung nur wenig, und zwar nach links verschoben und somit sind auch die einfach ungesättigten Erythrina-Alkaloide noch immer stark rechts-drehend. Im Gegensatz dazu ist die Absättigung der zweiten Doppelbindung mit einer starken Linksverschiebung verbunden, so daß die Tetrahydro-Derivate schwach linksdrehend sind.

Eine auffallend hohe Rechtsdrehung zeigen die dreifach ungesättigten Apo-Verbindungen – das Apo-erysodin und das Apo-erythralin – obwohl sie nur ein asymmetrisches Kohlenstoff-Atom enthalten. Dies ist vermutlich auf die Tatsache zurückzuführen, daß die mit dem asymmetrischen Kohlenstoff-Atom verbundenen ungesättigten Systeme, d. h. der substituierte Benzol-Kern und die kon-

jugierten Doppelbindungen, die im nahen UV optisch anisotrope Absorptionsbanden besitzen, fast senkrecht zueinander in einem starren Gerüst liegen.

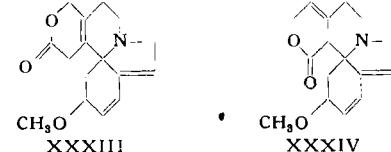
In Tabelle 2 sind einige, in Alkohol gemessene, molekulare Drehungsvermögen $[M]_D$ analoger Verbindungen in der „Eryso“- und in der „Erythra“-Reihe angegeben. Man kann daraus schließen, daß die beiden Reihen nicht nur in ihrer Konstitution sondern auch in ihrer Konfiguration übereinstimmen.

	$[M]_D$		$[M]_D$
Erysodin	+ 757 °	Erythralin	+ 642 °
Dihydro-erysodin	+ 682 °	Dihydro-erythralin	+ 631 °
Tetrahydro-erysodin	- 52 °	(Erythramin)	
Apo-erysodin	+2570 °	Tetrahydro-erythralin	- 54 °
		Apo-erythralin	+2120 °

Tabelle 2
Drehungsvermögen in der „Eryso“- und in der „Erythra“-Reihe

Die Konstitution von β - und α -Erythroidin^{34, 35)}

Auf Grund eines umfangreichen Versuchsmaterials haben V. Boekelheide und Mitarbeiter die Formel XXXIII für das β -Erythroidin und die Formel XXXIV für das α -Erythroidin abgeleitet. Beide Formeln zeigen eine nahe Verwandtschaft dieser Alkaloide mit den aromatischen Erythrina-Alkaloiden und weisen auf eine gemeinsame Biogenese hin.



Pharmakologische Eigenschaften vgl. 10c, 36)

Die Erythrina-Alkaloide zeichnen sich hauptsächlich durch ihre Curare-ähnliche Wirkung aus. Sie sind von anderen Verbindungen mit analoger pharmakologischer Wirkung besonders dadurch verschieden, daß sie auch peroral wirken und daß sie tertiäre Basen sind, während es sich bei anderen, natürlichen und synthetischen Verbindungen mit Curare-Wirkung meistens um quaternäre Ammonium-Verbindungen handelt, die nur parenteral wirksam sind. Interessanterweise verlieren die Erythrina-Alkaloide durch Überführung in quaternäre Ammonium-Verbindungen sogar stark von ihrer Wirksamkeit.

Auch sonst ist die curarisierende Wirkung der Erythrina-Alkaloide stark von kleinen Unterschieden in der Konstitution abhängig, wie folgende Zusammenstellung der am Frosch gefundenen, (in mg/kg angegebenen) minimalen wirksamen Dosen zeigt^{37, 38)}:

Erysothiovin-Na : 1 = Erysothiopin-Na : 1 < β -Erythroidin·HCl : 3 = Erysovin : 3 < Erysoxin·HCl : 10 = Erythralin·HBr : 10 = Erythramin·HBr : 10 < Erythrin·HBr : 75 < Erysonin·HCl : 100 < β -Erythroidin-jodomethylat : 200.

Die Biogenese der Erythrina-Alkaloide vgl. 10d, 39, 40)

Obwohl über die wirkliche Biogenese der Erythrina-Alkaloide keine experimentellen Arbeiten veröffentlicht worden sind, so regen ihre Formeln zu hypothetischen Überlegungen über ihre Entstehung aus Aminosäuren nach bekannten biochemischen Mustern an.

³⁴⁾ V. Boekelheide, J. Weinstock, M. F. Grundon, G. L. Sauvage u. E. J. Agnello, ebenda 75, 2550 [1953].

³⁵⁾ J. C. Godfrey, D. S. Tarbell u. V. Boekelheide, ebenda 77, 3342, 6729 [1955].

³⁶⁾ L. E. Craig, Chem. Rev. 42, 285 [1948].

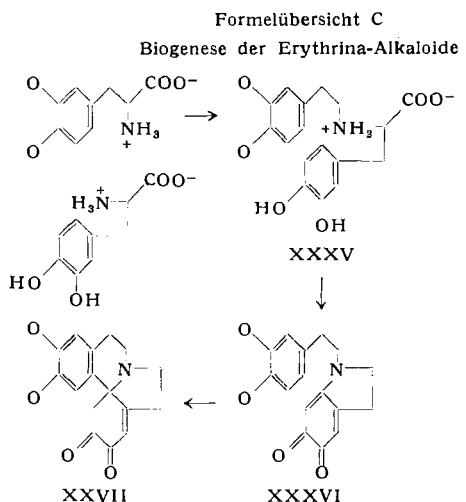
³⁷⁾ K. Unna, M. Kriazuk u. J. G. Greslin, J. Pharmacol. 80, 39 [1944].

³⁸⁾ K. Unna u. J. G. Greslin, ebenda 80, 53 [1944].

³⁹⁾ E. Wenkert, Chem. and Ind. 1953, 1088.

⁴⁰⁾ R. Robinson, ebenda 1953, 1317.

Man kann z. B. von zwei Dihydroxyphenyl-alanin-Molekülen oder ihren biogenetischen Äquivalenten (vgl. Formelübersicht C) ausgehen und diese zuerst zu einer



Vorstufe XXXV verknüpfen, die einer großen Anzahl von Benzyl-isochinolin-Alkaloiden gemeinsam zu sein scheint. Die Oxydation einer solchen Vorstufe würde durch eine Reaktion, die der Bildung des Dopachroms aus Dihydroxyphenyl-alanin analog wäre, eine Zwischenstufe XXXVI geben. In einer solchen Zwischenstufe kann der Ring B nach verschiedenen Reaktionsmechanismen geschlossen werden. Aus der erhaltenen tetracyclischen Verbindung XXXVII lassen sich dann sowohl die aromatischen Erythrina-Alkaloide als auch die Erythroidine durch biochemisch plausible Reaktionen, deren genauere Diskussion jedoch verfrüht wäre, ableiten.

Synthetische Versuche

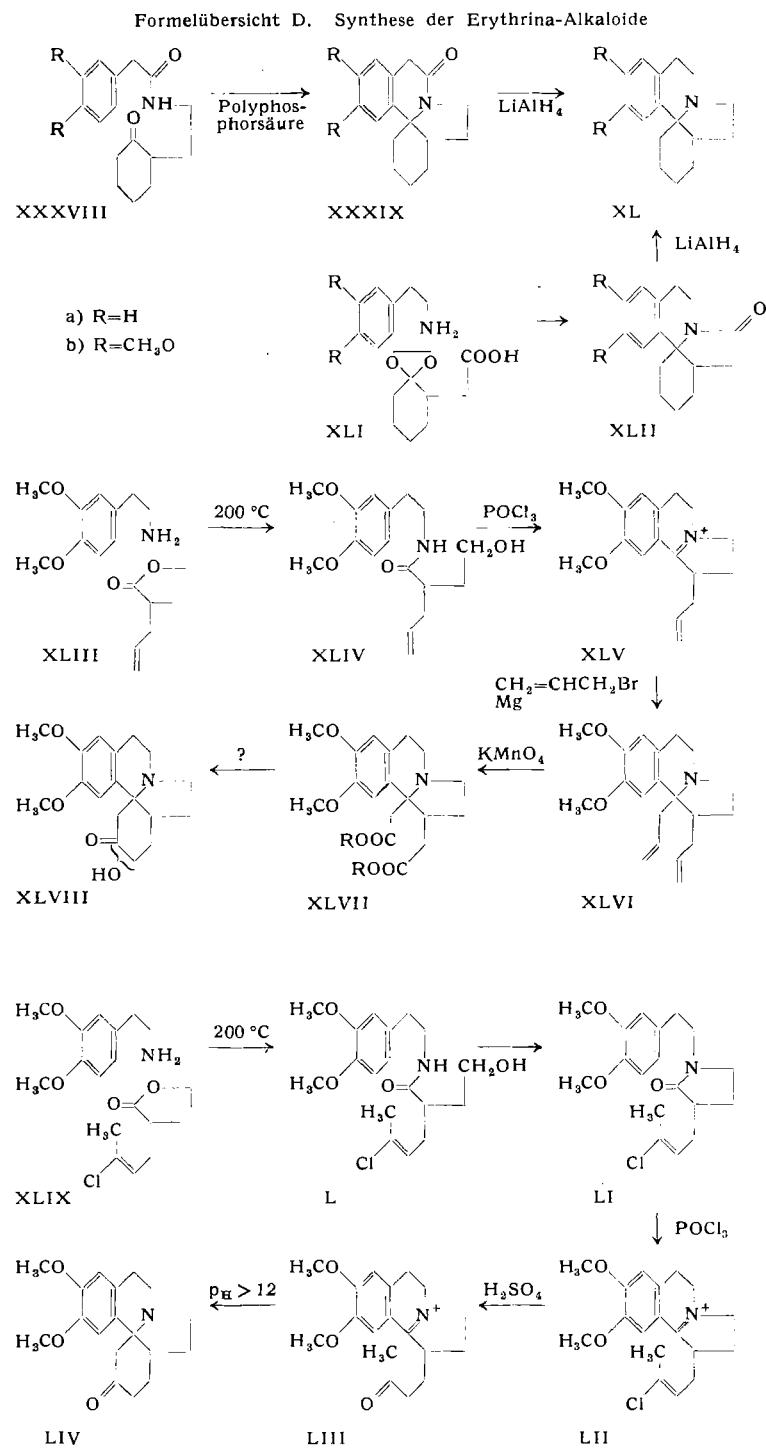
Die synthetischen Versuche, die von verschiedenen Seiten zur Herstellung von Verbindungen mit Erythrinan-Gerüst aufgenommen wurden, führten bisher noch nicht zu einem Produkt, das mit einem natürlichen Erythrinan-Derivat identifiziert werden könnte. Dies ist jedoch nur eine Zeitfrage, da sich die Verbindungen mit Erythrinan-Gerüst, wie die bisherigen Erfahrungen zeigen, ohne besondere Schwierigkeiten herstellen lassen.

B. Belleau³³⁾ hat auf dem in der Formelübersicht D dargestellten Wege XXXVIII–XL^a eines von den beiden theoretisch möglichen Erythrinanen hergestellt. Analog wurde von ihm⁴¹⁾ auch ein racemisches 15,16-Dimethoxyerythrinan bereitet, dessen Pikrat mit demjenigen des natürlichen (–)-Hexahydro-erysotrins (XVf) verglichen wurde. Die IR-Absorptionsspektren in Lösung zeigten keine Unterschiede, so daß es möglich ist, daß die synthetische Verbindung das Racemat der natürlichen darstellt. Vor kurzem hat A. Mondon⁴²⁾ eine Variante XLI–XLII–XL^b dieser Synthese beschrieben, die ein 15,16-Dimethoxy-erythrinan in guter Ausbeute liefert.

³³⁾ B. Belleau, Chem. and Ind. 1956, 410.

⁴²⁾ A. Mondon, diese Ztschr. 68, 578 [1956].

In der Formelübersicht D sind noch zwei weitere Synthesen wiedergegeben, die zu Dimethoxy-erythrinan-Derivaten mit Sauerstoff-Funktionen im Ring D führen sollten. Der von K. Wiesner und Mitarbeitern^{30 b, 43)} eingeschlagene Weg endete vorläufig bei der Zwischenstufe XLVII, in welcher der Ring D nicht geschlossen ist.



Die nicht abgeschlossene Synthese XLIX–LIV in unserem Laboratorium⁴⁴⁾ führte zu einem 15,16-Dimethoxy-erythrinanon-(3) (LIV). Die Unbeständigkeit dieser Verbindung gegen Basen und Säuren hat ihre Verknüpfung mit einem natürlichen Erythrinan-Derivat bisher verhindert.

Eingegangen am 26. September 1956 [A 765]

⁴³⁾ A. J. Manson u. K. Wiesner, Chem. and Ind. 1953, 641.

⁴⁴⁾ Unveröffentlichte Versuche von M. Ternbach u. O. R. Rodig, aus unserem Laboratorium.