

Zur Kenntnis des C-Calebassins und der Alkaloide der Calebassin-Gruppe

22. Mitteilung über Calebassenalkaloide

Von K. BERNAUER, E. BÄCHLI, HANS SCHMID und P. KARRER

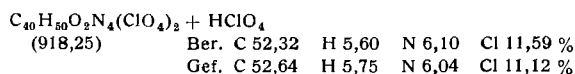
Chemisches Institut der Universität Zürich

Kürzlich wurde über die Umwandlung des C-Dihydrotoxiferins in das C-Calebassin berichtet¹). Die Identität des beschriebenen Jodid-Präparates mit C-Calebassin-jodid konnte seither noch durch den Vergleich der IR-Spektren erhärtet werden, die in allen Einzelheiten übereinstimmen. Da für C-Dihydrotoxiferin eine C_{40} -Formel sichergestellt ist, folgt auch für das C-Calebassin eine solche²). Wir konnten dies inzwischen auch an einem tertiären Abkömmling des C-Calebassins selbst beweisen. Einen weiteren Hinweis dafür, daß eine C_{40} - und nicht, wie bislang angenommen, eine C_{20} -Molekel vorliegt, liefert die Zusammensetzung des weiter unten beschriebenen sauren Isocalebassin-perchlorates. Die Formel $C_{40}H_{50}O_2N_4^{2+}$ für das Calebassin-Kation wird bis jetzt allen unseren experimentellen Befunden gerecht.

Präparate von Calebassin-chlorid und Tetrahydro-calebassin-chlorid³), die aus dem entsprechenden Pikrat bzw. Jodid durch Ionenaustausch an der Cl^- -Form von Amberlit IRA 400 gewonnen wurden, geben beim Alkalischemachen keine Rotverschiebung ihres UV-Spektrums. Kristallisiert man die Chloride jedoch in Gegenwart von Salzsäure aus Methanol/Äther um, so erhält man Präparate, die eine Rotverschiebung von ca. 12 m μ aufweisen. Wir schlagen für das C-Calebassin mit Rotverschiebung die Bezeichnung C-Calebassin-A vor. Die in unserem Laboratorium früher⁴) an Calebassin-Präparaten beobachtete Rotverschiebung unter Alkali-Einwirkung ist darauf zurückzuführen, daß jene Präparate durch Austauscher filtriert wurden, welche bereits einen Übergang in die Calebassin-Form A bewirkten. Es steht heute fest, daß Calebassin-Präparate, welche aus HCl-haltigem Methanol umkristallisiert wurden (d. h. in Calebassin A übergeführt sind) stets die besagte Rotverschiebung zeigen⁵). Vergleicht man Calebassin-chlorid und Calebassin-chlorid A nach der $\Delta\epsilon$ -Methode, so findet man, daß das Calebassin-chlorid-A eine zusätzliche starke Absorptionsbande bei etwa 260 m μ besitzt (vgl. Tabelle 1). Bei den Chloriden der Tetrahydro-Stufe erhält man eine ähnliche Differenzbande. Es besteht demnach kein Zusammenhang zwischen der Fähigkeit zur Ausbildung der „A-Form“ und der Existenz der in den Tetrahydro-Derivaten aushydratierten Doppelbindungen. Beide Formen des Calebassins liefern beim Ozonisieren Acetaldehyd im Gegensatz zu den beiden Formen der Tetrahydro-Stufe.

Lösungen von Calebassin-chlorid, Calebassin-chlorid-A oder Calebassin-jodid in starker Salzsäure färben sich — besonders in der Wärme — rasch je nach Konzentration gelb bis rot. Aus solchen Ansätzen (die keine violette $Ce(IV)$ -Reaktion mehr geben) konnten wir leuchtend gelb gefärbte Kristallite isolieren; im Falle des Jodids mit 90- und mehr-prozentiger Ausbeute. Es handelt sich um saure Salze eines neuen Verbindungstyps, den wir Isocalebassin nennen.

Verwendet man zur Isomerisierung des Calebassin-chlorids Perchlorsäure, so kann man ein rotes, sehr gut kristallisiertes Perchlorat fassen. Es enthält zusätzlich 1 Mol Perchlorsäure, aber kein Kristallwasser:



¹) H. Asmis, H. Schmid u. P. Karrer, *Helv. chim. Acta* 39, 440 [1956].

²) W. v. Philipsborn, H. Schmid u. P. Karrer, ebenda 39, 913 [1956].

³) Entsprechend der verdoppelten Summenformel nennen wir das bisherige Dihydrocalebassin jetzt Tetrahydrocalebassin.

⁴) J. Kehrle, H. Schmid, P. Waser u. P. Karrer, *Helv. chim. Acta* 36, 102 [1953].

⁵) Vgl. dazu den gegenteiligen Befund von Th. Wieland u. H. Merz, *Liebigs Ann. Chem.* 580, 205 [1953], der vielleicht auf einer Verwechslung der Bezeichnungen (C-Strychnotoxin I und Ia) beruht.

Den Angaben der Tabelle 1 ist zu entnehmen, daß sich das Chromophor des Isocalebassins grundlegend von dem des Calebassins unterscheidet. Das Isocalebassin-Spektrum erfährt in saurer Lösung eine Rotverschiebung. Das Spektrum einer frisch bereiteten, abs. methanolischen Lösung des Isocalebassinjodids ändert sich anfangs sehr rasch, um nach etwa 70 h nahezu konstant zu werden (Tabelle 1 und Bild 1).

Erwärmt man Isocalebassin-jodid längere Zeit unter Luftausschluß in abs. Methanol auf 60 °C, so erhält man eine Verbindung 1. Das UV-Spektrum in wässriger Lösung zeigt, daß es sich bei Verbindung 1 um eine von Isocalebassin-jodid verschiedene Substanz handelt. (Tabelle 1).

$C_{40}H_{50}O_2N_4J_2$ Ber. C 55,05 H 5,78 N 6,43 %
(872,69) Gef. C 54,79 H 5,94 N 6,20 %

Substanz	Lösungsmittel	λ_{max} [m μ] lg ϵ_{max}			
Calebassin-chlorid A	95proz. Äthanol	212	254	303	
		4,48	4,36	3,74	
Calebassin-chlorid		212	253	303	
		4,48	4,34	3,71	
Differenzkurve (CA—C)		262			
		3,74			
Tetrahydrocalebassin-chlorid-A	95proz. Äthanol	213	256	306	
		4,49	4,37	3,72	
Tetrahydrocalebassin-chlorid		213	254	305	
		4,49	4,35	3,71	
Differenzkurve (TC-A—TC)		264			
		3,55			
Isocalebassin-jodid	Wasser	226	250	434	
		4,58	4,20	4,05	
	0,01 n HCl	226	252	318	450
		4,54	4,22	3,74	4,37
	0,01 n NaOH	226	254	430	
		4,61	4,22	3,99	
	abs. Methanol		252	292	404
	frische Lösg.		4,20	3,77	4,14
Isomerisiertes C-Alkaloid-A*)	ca. 0,1 n HCl	254	318	456	
		4,10	3,67	4,15	
Isomerisiertes C-Alkaloid-F**)	ca. 0,1 n HCl	253	318	450	
		4,21	3,80	4,23	
Verbindung 1	Wasser	226	294	352	
		4,57	3,85	3,96	
Verbindung 2	Wasser	225	254	282	304 356 486
		4,62	4,26	3,95	3,98 3,86 4,18
Verbindung 2	1 n HCl	224	264		304 378 540
		4,63	4,02		3,97 3,87 4,31
Verbindung 2	0,01 n NaOH	226	262		316 364 514
		4,41	4,15		3,98 3,78 4,18

*) lg ϵ bezogen auf M. G. 908.8 **) lg ϵ bezogen auf M. G. 1107.0

Tabelle 1. Spektroskopische Daten

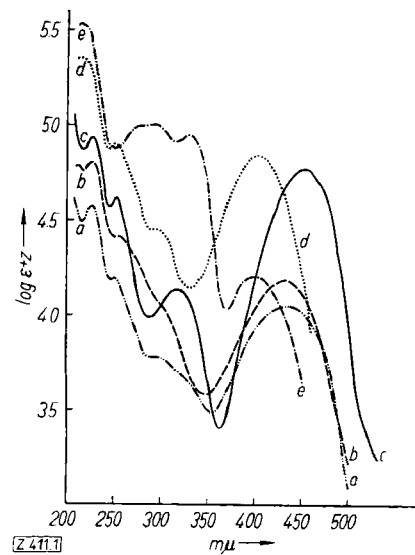
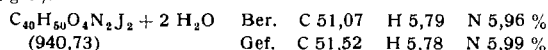


Bild 1
Isocalebassin-jodid:
a — in Wasser, Z=0;
b — in 0,01 n NaOH, Z=0,2;
c — in 0,01 n HCl, Z=0,4;
d — in abs. Methanol, Z=0,7;
e — in abs. Methanol nach 70 h, Z=0,9

Durch katalytische Hydrierung in alkalischem Milieu wird Isocalebassin tertiärisiert, wobei seine gelbe Farbe erhalten bleibt. Isocalebassin wird beim Aufbewahren an der Luft oxydiert. Besonders empfindlich sind methanolische Lösungen, die rasch eine rote Färbung annehmen. Wir haben das Oxydationsprodukt als Jodid in kristallisierter Form gewinnen können (Verbindung 2).



Säure und Alkali verschieben das Spektrum der Verbindung 2 nach längeren Wellen (Tabelle 1 und Bild 2).

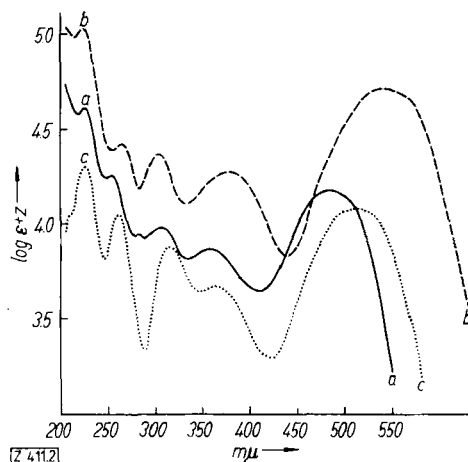


Bild 2

Verbindung 2: a — in Wasser, Z=0; b — in 1 n HCl, Z=0,4; c in 0,01 n NaOH, Z=0,1

Reduktion des Isocalebassin-chlorids mit Natrium-borhydrid und anschließende Säureeinwirkung führen zu einer Verbindung mit Calebassin-Spektrum zurück.

Das charakteristische Spektrum des Isocalebassins ermöglichte es, auch die anderen Alkaloide der Calebassin-Gruppe⁴⁾, von denen nur sehr geringe Mengen zur Verfügung stehen, auf ihre Isomerisierbarkeit mit Säure zu prüfen. Es zeigte sich, daß nur die C-Alkaloide-A und -F, die wie C-Calebassin-A mit Alkali eine Rotverschiebung geben, zu Verbindungen des Isocalebassin-Typs isomerisiert werden (Tabelle 1). Die C-Alkaloide-I und -X werden zwar auch verändert, besitzen aber nach der Säureeinwirkung keine merkliche Absorption bei Wellenlängen > 360 mμ.

Es scheint ein Zusammenhang zu bestehen zwischen der Fähigkeit zur Ausbildung einer „A-Form“ unter dem Einfluß sehr verdünnter Säure und der Fähigkeit zum Übergang in eine „Iso-Form“ unter energiereicheren Bedingungen.

Dem Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir bestens für die Unterstützung dieser Arbeit.

Eingegangen am 29. November 1956 [Z 411]

D,L-β-Hydroxypyrrolidin und β-Pyrrolidon-hydrochlorid

Von Prof. Dr. RICHARD KUHN
und Dr. G. OSSWALD

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung
Heidelberg, Institut für Chemie

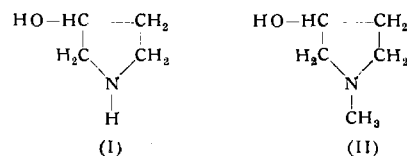
Unter den biogenen Aminen, die sich von natürlich vorkommenden Aminosäuren durch Abspaltung von CO₂ ableiten, fehlt noch das β-Hydroxypyrrolidin (I), das in optisch aktiver Form sowohl aus Hydroxyprolin wie aus *allo*-Hydroxyprolin durch enzymatische Decarboxylierung entstehen könnte. Unbekannt ist auch noch das entsprechende Keton, das β-Pyrrolidon (III), das L. Ruzicka und C. F. Seidel¹⁾ vergeblich ringsynthetisch zu erhalten versucht haben. Die von uns kürzlich beschriebene neue Synthese von substituierten β-Pyrrolidonen²⁾ macht nunmehr auch die Stammsubstanz gut zugänglich.

N-Carbäthoxy-β-pyrrolidon²⁾ wurde durch Trophhydrierung in 90proz. Äthanol unter Zusatz katalyt. Mengen Alkali mit PtO₂ zum Carbinol (Kp_{0,05} 115–116 °C, Ausbeute 70–83 % d.Th.; 3,5-Dinitrobenzoat Fp 100–102 °C) reduziert und dieses mit 10proz.

¹⁾ Helv. chim. Acta 5, 715 [1922].

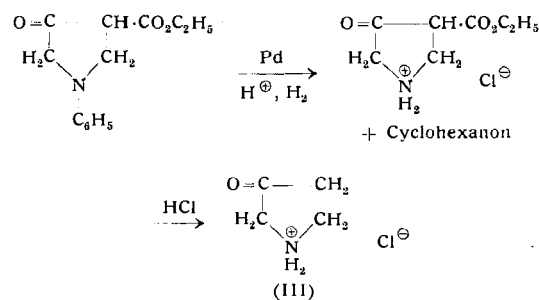
²⁾ R. Kuhn u. G. Osswald, Chem. Ber. 89, 1423 [1956].

Barytwasser bei 110–115 °C verseift. Das so erhaltene D,L-β-Hydroxypyrrolidin C₄H₉ON (Ausb. bis 73 % d.Th.) ist ein farbloses, zähes Öl vom Kp₁₂ 102–103 °C. Das Hydrochlorid ist hygroskopisch. Pikrolonat Fp 228–230 °C (Zers.), Chloraurat Fp 197–200 °C (Zers.), Tetraphenylborat Fp 160–163 °C (Zers.).



Das D,L-N-Methyl-β-hydroxypyrrolidin (II) erhielten wir bei durchgreifender Hydrierung des N-Carbäthoxy-β-pyrrolidons mit LiAlH₄ (Ausbeute 76 % d.Th.) als farbloses Öl vom Kp₁₂ 74–75 °C. Tetraphenylborat Fp 121–123 °C.

N-Carbäthoxy-β-pyrrolidon²⁾ läßt sich mit 18proz. Salzsäure bei 110–115 °C zum β-Pyrrolidon-hydrochlorid (III) (Ausbeute 33–34 % d.Th.) spalten. Bessere Ausbeuten (60 % d.Th.) erreichten wir durch katalytische Hydrierung von N-Phenyl-3-carbäthoxy-pyrrolidon-(4)³⁾ mit braunem Palladiumoxyhydrat-Bariumsulfat⁴⁾, wobei wie bei der Synthese des D-Isoglucosamins⁵⁾ Entarylierung am Stickstoff unter Bildung von Cyclohexanon eintrat:



β-Pyrrolidon-hydrochlorid (III) kristallisiert aus ganz wenig 2n Salzsäure + Eisessig + Äther in farblosen, glänzenden Stäbchen. Fp 143–144 °C. C₄H₈ONCl (121,6); Ber. C 39,52; H 6,63; N 11,52; Cl 29,17; Gef. C 39,39; H 6,61; N 11,21; Cl 28,99. — 2,4-Dinitrophenylhydrazon-hydrochlorid, orangefarbene Blättchen, Fp 189–192 °C (Zers.).

Das β-Pyrrolidon konnte bisher nur in Form seiner Salze kristallisiert erhalten werden. Alkalische Lösungen reduzieren schon bei 20 °C Fehlingsche Lösung, ammoniakal. Silberlösung, Triphenyltetrazoliumchlorid und o-Dinitrobenzol sofort. Eine FeCl₃-Reaktion war nicht festzustellen.

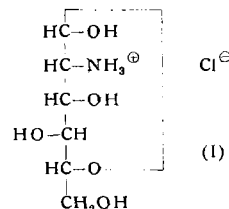
Eingegangen am 6. Dezember 1956 [Z 414]

Synthetisches α-D-Gulosamin*)

Von Prof. Dr. RICHARD KUHN,
Dr. W. KIRSCHENLOHR
und Dipl.-Chem. WALTRAUT BISTER

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung
Heidelberg, Institut für Chemie

Als Spaltstück der Antibiotika Streptothricin und Streptoligin B ist soeben ein neuer Aminosucker beschrieben worden. Chemische Umsetzungen und physikalische Vergleiche sprechen dafür, daß es sich um ein Derivat der seltenen D-Gulose handelt, nämlich um α-D-Gulosaminhydrochlorid (I)⁶⁾.



⁵⁾ A. T. de Moulipied, J. chem. Soc. [London] 87, 435 [1904].

⁴⁾ R. Kuhn u. H. J. Haas, diese Ztschr. 67, 785 [1955].

³⁾ R. Kuhn u. H. J. Haas, Liebigs Ann. Chem. 600, 148 [1956].

²⁾ Aminosucker-Synthesen IX; Aminosucker-Synthesen VIII: R. Kuhn u. W. Bister, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

⁶⁾ E. E. van Tamelen, J. R. Dyer, H. E. Carter, J. V. Pierce u. E. E. Daniels, J. Amer. chem. Soc. 78, 4817 [1956].