

210. Photochemie des C-Dihydro-toxiferins (C-Alkaloids-K).**Präparative Umwandlung in C-Curarin-I und C-Calebassin.**27. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide¹⁾von **K. Bernauer, H. Schmid** und **P. Karrer.**

(11. IX. 57.)

Reines C-Dihydro-toxiferinchlorid ist farblos. Setzt man es dem Licht aus, so nimmt es bald eine rötlichbraune Farbe an²⁾. Diese Beobachtung und der Befund, dass alte, ehemals analysenreine Dihydro-toxiferin-Präparate C-Curarin-I in papierchromatographisch nachweisbarer Menge enthielten, haben uns veranlasst, zu prüfen, ob sich Dihydro-toxiferin durch Belichten in Curarin umwandeln lässt.

Dies ist tatsächlich möglich, wie durch folgende einfache Versuchsanordnung evident wird: Auf einen Chromatographie-Papierbogen werden zwei Flecke reinsten Dihydro-toxiferinchlorids aufgetragen. Ein Fleck wird durch schwarzes Papier abgedeckt, während auf den anderen ca. 25 Std. das Sonnenlicht einwirkt. Anschliessendes Entwickeln des Chromatogrammes zeigt, dass der belichtete Fleck neben wenig Ausgangsmaterial viel Curarin enthält, ausserdem in geringen Mengen weitere, z. T. fluoreszierende Substanzen, die nicht identifiziert werden konnten. Der abgedeckte Fleck dagegen besteht aus unverändertem Dihydro-toxiferin. – Da diese Umwandlung auch stattfindet, wenn das Papier unter einer dicken Glasplatte belichtet wird, kann geschlossen werden, dass kurzwelliges UV.-Licht für die Reaktion nicht nötig ist³⁾.

Im präparativen Versuch diente eine gewöhnliche Glühlampe als Lichtquelle. In einer dünnen, auf Glas aufgetragenen Schicht von Dihydro-toxiferinchlorid entstand Curarinchlorid in einer Rohausbeute von ca. 15% d. Th. (s. exp. Teil). Für den Identitätsnachweis des so gewonnenen Curarins haben wir den papierchromatographischen Vergleich, UV.- und IR.-Spektren, *Debye-Scherrer*-Diagramm⁴⁾, Smp. des Pikrates (Mischprobe) und optische Drehung herangezogen (exp. Teil).

¹⁾ 26. Mitteilung, *Helv.* **40**, 1793 (1957).

²⁾ *J. Kehrle, H. Schmid, P. Waser & P. Karrer*, *Helv.* **36**, 120 (1953).

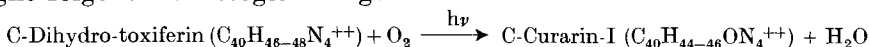
³⁾ Glas ist bis etwa 350 m μ herab lichtdurchlässig (s. z. B. *G. O. Schenck*, *Angew. Chem.* **64**, 12 (1952)).

⁴⁾ Die *Debye-Scherrer*-Aufnahmen wurden am Mineralogischen Institut der ETH. gemacht, wofür wir auch an dieser Stelle bestens danken.

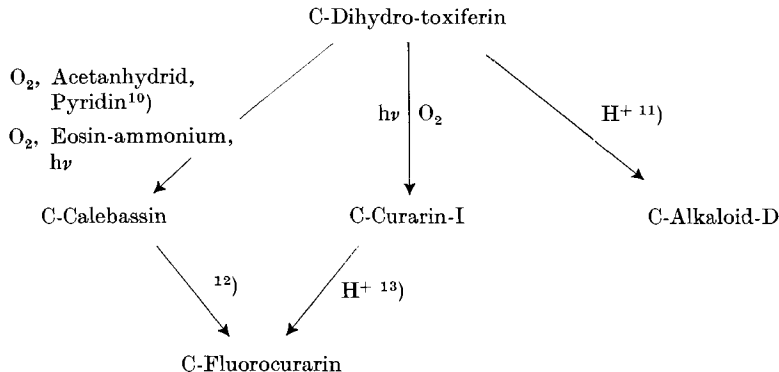
⁵⁾ *H. Asmis, P. Waser, H. Schmid & P. Karrer*, *Helv.* **38**, 1661 (1955).

Für Dihydro-toxiferin ist, vor allem nach den analytischen Befunden an der Nor-Verbindung⁵⁾, eine sauerstofffreie Formel anzunehmen; das Curarin hingegen enthält 1 O-Atom pro C₄₀⁶⁾. Es war deshalb von Interesse, zu ermitteln, wie sich Dihydro-toxiferin beim Belichten unter strengem Sauerstoffausschluss verhält. Wir konnten sicherstellen, dass es unter dieser Bedingung stabil ist (exp. Teil⁷⁾.

Demnach handelt es sich bei dem Übergang des Dihydro-toxiferins in Curarin um eine Photooxydation. Da bei den gewählten Versuchsbedingungen Sauerstoff nur als O₂ mit dem Dihydro-toxiferin in Reaktion treten kann, muss primär ein Peroxyd entstehen, das unter Eliminierung von 1 O-Atom in Curarin übergeht. Sehr wahrscheinlich gilt folgende Bruttogleichung:



Es liegt nahe, zu untersuchen, ob Dihydro-toxiferin auch in Lösung Lichtreaktionen eingeht. Vorversuche ergaben, dass das grundsätzlich der Fall ist⁸⁾. Interessanterweise lässt sich die Lichtreaktion durch der Reaktionslösung zugesetzte Sensibilisatoren⁹⁾ lenken. So entsteht in Methanol-Wasser in Gegenwart von Eosin-ammonium aus Dihydro-toxiferin C-Calebassin, das schon früher auf rein chemischem Wege aus Dihydro-toxiferin erhalten worden ist¹⁰⁾. In Gegenwart von Methylenblau dagegen wird kein Calebassin gebildet, wohl aber eine (noch nicht identifizierte) Substanz von sehr kleinem R_C-Wert⁸⁾.



⁶⁾ W. v. Philipsborn, H. Schmid & P. Karrer, Helv. **39**, 914 (1956).

⁷⁾ Der Wasserdampfpartialdruck scheint nicht ohne Einfluss auf die Reaktion zu sein. Unsere Versuchsanordnung gewährleistet aber, dass die zu vergleichenden Proben unter demselben H₂O-Partialdruck belichtet werden.

⁸⁾ Weitere Versuche sind z. Zt. im Gang.

⁹⁾ „Sensibilisator“ im Sinn von G. O. Schenck (vgl. Fussnote ³⁾).

¹⁰⁾ H. Asmis, H. Schmid und P. Karrer, Helv. **39**, 440 (1956).

¹¹⁾ H. Asmis, E. Bächli, H. Schmid & P. Karrer, Helv. **37**, 1993 (1954).

¹²⁾ H. Volz & Th. Wieland, Liebigs Ann. Chem. **604**, 1 (1957).

¹³⁾ Nach Mitteilung von V. Boeckelheide (zusammen mit A. Zürcher & O. Ceder) am Internationalen Symposium über Curare in Rio de Janeiro 5.—17. August 1957.

Die experimentelle Verknüpfung von C-Dihydro-toxiferin und C-Curarin-I dürfte für die Ermittlung der Konstitution dieser Alkaloide von grossem Nutzen sein. Es steht nunmehr fest, dass die drei Hauptalkaloide der Calebassen, C-Curarin-I, C-Dihydro-toxiferin und C-Calebassin eng miteinander verwandt sind. Dem Dihydro-toxiferin kommt unter den dimeren⁶⁾ Calebassen-Alkaloiden eine Schlüsselstellung zu, denn es sind bis heute die vorstehenden Übergänge verwirklicht.

Ausgehend von den anderen Alkaloiden des Dihydro-toxiferin-Typus¹⁴⁾ werden sich vermutlich analoge Umwandlungsprodukte gewinnen lassen⁸⁾¹⁵⁾.

Es liegt auf der Hand, dass die oben geschilderten Reaktionen und Überlegungen im Hinblick auf die Genese der Calebassen-alkaloide von Wichtigkeit sind.

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

Experimenteller Teil.

1. C-Curarin-I aus C-Dihydro-toxiferin. Man lässt die Lösung von 69 mg Dihydro-toxiferinchlorid in 2 ml Methanol in einer Kristallisierschale von 20 cm Durchmesser verdunsten, wobei man darauf achtet, dass die Substanz einen gleichmässigen Belag am Boden der Schale bildet. Man belichtet mit einer Glühlampe (200 Watt), wobei die Schale auf einer Aluminiumfolie steht, die als Reflektor dient. Der Reflektor der Lampe hat ungefähr den Durchmesser der Schale. Seitliches Austreten des Lichtes wird durch einen Zylinder aus Aluminiumfolie verhindert, der an dem Lampenreflektor angebracht ist und 3 cm über dem Schalenrand endet. Der Abstand zwischen Schalenboden und unterem Ende der Glühlampe beträgt 25 cm.

Nach einer Belichtungszeit von 20 Std. hat die Substanz eine braune Farbe angenommen. Sie wird jetzt in wenig Methanol gelöst und erneut eingetrocknet. Dabei entsteht ein klarer Film (keine Kristallisation mehr). Ein nach 28 ½ Std. vorgenommener papierchromatographischer Test zeigt, dass alles Ausgangsmaterial umgesetzt ist. Zusammen mit ca. 12 mg belichteter Substanz aus einem Vorversuch wird das Reaktionsprodukt an 34 g *Whatman*-Papierpulver (standard grade) mit Lösungsmittelgemisch C aufgetrennt. Dabei ergibt sich folgendes Bild:

Fractionen 1—60	16 mg verschiedener nicht identifizierter Substanzen, die z. T. fluoreszieren;
Fractionen 61—78	12 mg reines Curarin;
Fractionen 79—90	5 mg Mischfraktionen, vorwiegend Curarin;
Fractionen 91—204	37 mg Gemisch. Darin vorwiegend eine Substanz mit Curarin-spektrum und blauer Cer-Reaktion, aber kleinerem R _C -Wert als Curarin.

¹⁴⁾ Die unter ²⁾ zitierte Arbeit, S. 104.

¹⁵⁾ Bei Einwirkung schwacher Säure auf C-Toxiferin entsteht z. B. ein Produkt, das nach seinem UV.-Spektrum dem C-Alkaloid-D entspricht (vgl. die unter ¹¹⁾ zitierte Arbeit).

Die direkt kristallisierenden Fraktionen 61—78 werden zusammen viermal aus Methanol-Äther umkristallisiert: 5 mg reiner Substanz. Die Mutterlaugen werden zusammen mit den Fraktionen 79—90 an *Whatman*-1-Papier chromatographiert. Das Eluat der Curarin-Zone gibt 1,4 mg Pikrat (einmal aus Aceton-Wasser umkristallisiert).

Zur Identifizierung werden von dem Chlorid-Präparat UV.-Spektrum (Maxima bei $260\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,42$), $296\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,04$)), IR.-Spektrum (völlige Übereinstimmung mit den Spektren einer authentischen Vergleichssubstanz) und *Debye-Scherrer*-Diagramm⁴⁾ aufgenommen. Letzteres stimmt mit dem Diagramm eines authentischen Präparates völlig überein, bis auf die relativen Intensitäten zweier Linien. Dieser kleine Unterschied ist wahrscheinlich auf einen Orientierungseffekt oder eine geringfügige Verunreinigung eines der Präparate zurückzuführen. — Darüber hinaus verhält sich die Substanz hinsichtlich der Farbreaktionen und Papierchromatographie genau wie authentisches Curarin. Ein aus einem Vorversuch stammendes Pikrat-Präparat zeigt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Wasser den Smp. $298\text{--}300^\circ$. Mit einem Vergleichspräparat (Smp. $302\text{--}305^\circ$) tritt keine Depression ein (alle Smp. korrigiert).

$$[\alpha]_D^{20} = +0,10^\circ \cdot 1,43/1 \cdot 1 \cdot 0,002064 = +69^\circ (\pm 7^\circ) \text{ (in Wasser)}$$

(Literatur + $73,6^\circ$; + $70,2^\circ$).

2. Vergleichende Belichtungsversuche an C-Dihydro-toxiferinchlorid mit und ohne Luftausschluss. In zwei einseitig geschlossene Pyrexrohre a und b (40 cm lang, 20 mm weit, Wandstärke 2 mm) werden je 9 mg Dihydro-toxiferinchlorid, gelöst in 1 ml Methanol eingefüllt. Die Rohre werden fast horizontal eingespannt und unter Drehen mit dem Föhn erwärmt. In das Rohrinne ragt ein an die Wasserstrahlpumpe angeschlossenes Glasrohr, welches die Methanoldämpfe absaugt. Durch Regulieren der Rohrneigung erreicht man, dass ein Substanzfilm von 10 cm Breite erzeugt wird. Dieser wird durch einen Bausch Glaswolle geschützt, auf welchen ein Phosphor-pentoxydrohr zu stehen kommt.

Rohr a wird nach Ansetzen eines Hahns mit der Quecksilberpumpe evakuiert (Klebevakuum), dabei 30 Min. im Bad auf 100° erwärmt und dann abgeschmolzen.

An Rohr b wird ein T-Stück angesetzt, das ein Phosphor-pentoxydrohr und einen Hahn trägt. Das Phosphor-pentoxydrohr läuft in eine Kapillare aus, die zunächst abgeschmolzen ist. Rohr b wird gleichfalls 30 Min. im Hochvakuum erwärmt, worauf man den Hahn schliesst, die Kapillare des Phosphor-pentoxydrohres abschneidet (Belüften) und wieder abschmilzt.

Beide Rohre werden 62 Std. unter einer Glühlampe (200 Watt, Abstand ca. 25 cm) belichtet. Dann werden beide Rohrinhalte papierchromatisch untersucht. In Rohr a ist das Dihydro-toxiferinchlorid vollständig erhalten geblieben. Dementsprechend erhält man bei zweimaliger Umkristallisation des Rohrinhaltes aus Methanol-Äther 6,3 mg reiner Substanz (IR.-Spektrum, UV.-Spektrum). Auch die Mutterlauge zeigt das typische UV.-Spektrum des Dihydro-toxiferins.

In dem belüfteten Rohr b ist ein Substanzgemisch entstanden, in welchem sich nur C-Curarin-I sicher nachweisen lässt. Dihydro-toxiferin ist nicht mehr vorhanden.

3. C-Calebassin aus C-Dihydro-toxiferin. 66,5 mg Dihydro-toxiferinchlorid werden zusammen mit 94,2 mg Eosin-ammonium in 10 ml Methanol + 5 ml Wasser gelöst und in einem Reagensglas von 22 mm Durchmesser unter Einleiten von Sauerstoff mit der Labortauchlampe 581 (*Quarzlampengesellschaft Hanau*), deren Licht zunächst durch einen 500 ml-Rundkolben mit Chloroform fällt, belichtet. Die Anordnung ist so getroffen, dass der als Filter und Linse zugleich wirkende Chloroform-Kolben den Brenner der Quarzlampe gerade auf dem Reagensglas abbildet. Verdunstetes Methanol wird von Zeit zu Zeit ersetzt. Nach 15 Std. verdünnt man die Lösung mit Methanol-Wasser und gibt sie durch eine Säule von Amberlit IRA 400 (Chlorid-Form), wobei der Farbstoff

zum grössten Teil im Austauscher festgehalten wird. Anschliessend trennt man das Reaktionsgemisch durch Chromatographie an 29 g *Whatman*-Papierpulver (standard grade) mit Gemisch C. Die (papierchromatisch getesteten) Calebassin-Fractionen werden zusammen als Pikrat gefällt: 18 mg. Nach dreimaligem Umkristallisieren erhält man 5,9 mg reinstes Calebassin-pikrat, daraus 3,8 mg farbloses, sehr gut kristallisiertes Chlorid.

Pikratmutterlaugen und Chloridmutterlaugen werden an *Whatman*-1-Papier chromatographiert. Das Eluat der Calebassinzone ergibt noch 5,6 mg kristallisiertes Pikrat (einmal aus Aceton-Wasser umkristallisiert).

Von dem reinen Chlorid werden UV.-Spektrum (Maxima bei 253 m μ ($\log \epsilon = 4,37$) 302 m μ ($\log \epsilon = 3,77$)), und IR.-Spektrum (völlige Übereinstimmung mit dem Spektrum der Vergleichssubstanz) aufgenommen. Hinsichtlich der Papierchromatographie mit Gemisch C und D stimmt die Substanz mit C-Calebassinchlorid überein, desgleichen hinsichtlich der Farbreaktionen.

Zusammenfassung.

C-Dihydro-toxiferin konnte durch Belichtung bei Gegenwart von Sauerstoff in C-Curarin-I in einer Ausbeute von ca. 15% übergeführt werden. Belichtet man C-Dihydro-toxiferin-Lösung bei Gegenwart von Sensibilisatoren, so können andere Umwandlungsprodukte erhalten werden. So entsteht in Methanol-Wasser in Gegenwart von Eosin-ammonium aus C-Dihydro-toxiferin C-Calebassin.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.
