

## 258. Über Curare-Alkaloide aus Calebassen.

(3. Mitteilung.)

Von **H. Schmid** und **P. Karrer**.

(24. X. 47.)

In zwei früheren Mitteilungen<sup>1)</sup> haben wir über die pharmakologisch stark wirksamen, quaternären Alkaloide aus Calebassen-Curare berichtet. Die Abtrennung dieser Alkaloide von den weniger toxischen erfolgte durch mehrmaliges Umfällen der aus dem Methanolextrakt des Rohcurare erhaltenen Reineckate aus Aceton-Wasser. Die stark toxischen Anteile befanden sich dabei in der im Wasser schwer löslichen Reineckatfraktion, während die weniger wirksamen Alkaloide sich im Filtrat anreicherten. In der vorliegenden Arbeit wird über die letzteren berichtet.

Aus einer solchen Fraktion konnten *H. Wieland*, *K. Bähr* und *B. Witkop*<sup>2)</sup> vor kurzer Zeit das *l*-Curin isolieren. Die als Ausgangsmaterial dienenden Calebassen stammten aus Urbana und Columbien. Curin stellt, wie *E. Späth*<sup>3)</sup> gefunden hat, den optischen Antipoden des Bebeerins dar und ist zum erstenmal von *R. Boehm*<sup>4)</sup> aus Tubocurare gewonnen worden. Sein Vorkommen in verschiedenen Chondrodendronarten, wie *Ch. platyphyllum* und *Ch. tomentosum* ist von *H. King*<sup>5)</sup> nachgewiesen worden.

Ausser dem Curin sind bisher keine weiteren Alkaloide aus der wasserlöslichen Reineckatfraktion isoliert worden.

Für unsere eigenen Untersuchungen standen uns ca. 35 g der obenerwähnten Reineckatfraktion zur Verfügung. Ein aus einer Probe hergestelltes Chlorid besass die geringe Wirksamkeit von 25 mg/kg Frosch. Für entsprechende Fraktionen fanden *H. Wieland* und Mitarbeiter<sup>2)</sup> Werte von 6—15 mg/kg Frosch.

Auch die wenig aktive Reineckatfraktion besteht, wie aus einem Vorversuch hervorging, zum grossen Teil aus quaternären Alkaloiden. Aus dem nicht quaternären Basengemisch konnte bisher kein kristalliner Stoff isoliert werden. Verschiedene im experimentellen Teil angeführte Reaktionen lassen vermuten, dass die nichtquaternären Basen aus unserem Calebassenmaterial auch der Gruppe der Bisbenzylisochinolin-Alkaloide zugehören.

1) *Helv.* **29**, 1853 (1946); **30**, 1162 (1947).

2) *A.* **547**, 140 (1941).

3) *B.* **61**, 1698 (1928); **67**, 55 (1934).

4) *Abh. Kgl. Sächs. Ges. Wiss.* **22**, 203 (1895); **24**, 22 (1897).

5) *Soc.* **1940**, 737; **1947**, 936.

Die Isolierung der unten aufgeführten quaternären Alkaloide gestaltete sich recht umständlich. Die Reineckate wurden zuerst an Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei beträchtliche Verluste in Kauf genommen werden mussten. Die einzelnen Fraktionen hat man mit Silbersulfat und Bariumchlorid in die Chloride übergeführt und diese erneut an Aluminiumoxyd adsorbiert. Aus einzelnen Fraktionen gelang es dann, meistens erst nach der Umwandlung in die Pikrate, krystalline Verbindungen zu fassen. Zuerst wurde aus der unteren Zone der  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Adsorptionsäule der Reineckate eine neue Curare-Base, das Fluorocurin, aufgefunden. Es konnte als Pikrat vom Smp.  $178^\circ$  isoliert werden. Die Krystallisation des zunächst amorphen Salzes gelang nur aus Methyl-n-propyl-eton. Das Pikrat haben wir an der mit Chlorionen beladenen Wofatit M-Säule in das gelb gefärbte Chlorid umgewandelt, welches nur als amorphes Pulver erhalten werden konnte. Filtration der Pikratlösung durch eine mit Jodwasserstoffsäure vorbehandelte Wofatitsäule lieferte uns das in gelben Plättchen krystallisierende Fluorocurinjodid. Sein Absorptionsspektrum ist in Fig. 1 wiedergegeben. Die verdünnten (gelb gefärbten) Lösungen des Chlorids und Jodids zeigen im Tageslicht gelbgrüne Fluoreszenz.

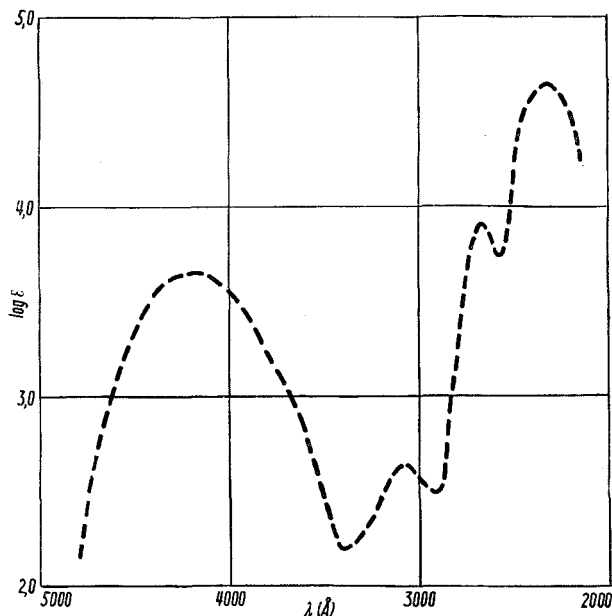


Fig. 1.

Fluorocurinjodid ( $M = 459,1$ ) in Wasser ( $c = 1,7 \times 10^{-5} - 2,4 \times 10^{-4} m$ ).

Das Fluorocurin ist die erste, aus Calebassencurare isolierte Base, die gefärbt ist. Bemerkenswert an diesem Alkaloid ist auch die grosse

spezifische Rechts-Drehung  $[\alpha]_D = +326^{\circ}$  ( $\pm 2\%$ ) (Jodid;  $c=0,831$ ; Methanol), welche grösser ist als alle an Calebassenalkaloiden bisher beobachteten Rechtsdrehungen. Die früher untersuchten rechts drehenden Calebassenalkaloide besitzen  $[\alpha]_D = +70-80^{\circ}$ .

Fluorocurin gibt mit Cer(IV)-sulfat die gleiche intensive Carminfärbung, wie sie von den anderen Alkaloiden gezeigt wird. Andere Farbreaktionen sind in der Tabelle 1 angeführt.

Tabelle 1.

	Farbreaktion mit			
	konz. HNO <sub>3</sub>	konz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Cer(IV)-sulfat	Eisen(III)-chlorid in konz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
Fluorocurin . . . .	rotbraun → bräunlich	sehr schwach rötlich	intensiv karmin	keine
Calebassinin . . . .	keine	keine	intensiv karmin in konz. Schw.säure	keine
C-Alkaloid UB als Pikrat . . . . .	keine	keine	intensiv karmin in konz. Schw.säure	—
C-Alkaloid X . . . .	intensiv rot	keine	orange in konz. Schw.säure	—

Fluorocurin besitzt, wie aus der Analyse seiner Salze hervorgeht, die Summenformel  $C_{20}H_{23}O_2N_2^+$ ; es enthält keine  $OCH_3$ - aber eine  $N-CH_3$ -Gruppe. Inwieweit die beiden Sauerstoffatome als Krystall- oder Konstitutionswasser vorliegen, kann gegenwärtig nicht entschieden werden. Über die vorläufigen Ergebnisse der katalytischen Hydrierung wird im Versuchsteil kurz berichtet.

Wir sind ausserdem im mittleren und oberen Teil des Reineckatchromatogramms auf zwei neue Calebassen-Basen gestossen, die sich von den bisher beschriebenen durch den Mindergehalt von 1 C-Atom unterscheiden. Es sind dies das Calebassinin und das C-Alkaloid „UB“. Vom letzteren konnten nur wenige mg als krystallisiertes Pikrat vom Smp. 238—240° isoliert werden. Seine Analyse entspricht der Formel  $[C_{19}H_{23}O_3N_2] \cdot C_6H_2O_7N_3$ . In etwas grösserer Menge (260 mg) liess sich das Calebassinin als in Nadeln krystallisierendes Pikrat vom Smp. 260° darstellen. Die wie beim Fluorocurin ausgeführten Umsetzungen lieferten ein farbloses amorphes Chlorid und ein farbloses, schön krystallisierendes Jodid. Das Calebassinin ist rechtsdrehend ( $[\alpha]_D \sim +63^{\circ}$ ). Sein in Fig. 2 wiedergegebenes U.V.-Absorptionsspektrum unterscheidet sich charakteristisch von allen bisher publizierten Spektren<sup>1)2)</sup> der Calebassenalkaloide, so dass es offenbar einen neuen Struktur-Typus darstellt.

<sup>1)</sup> Helv. **29**, 1853 (1946); **30**, 1162 (1947).

<sup>2)</sup> H. Wieland, B. Witkop und K. Bähr, A. **558**, 144 (1947).

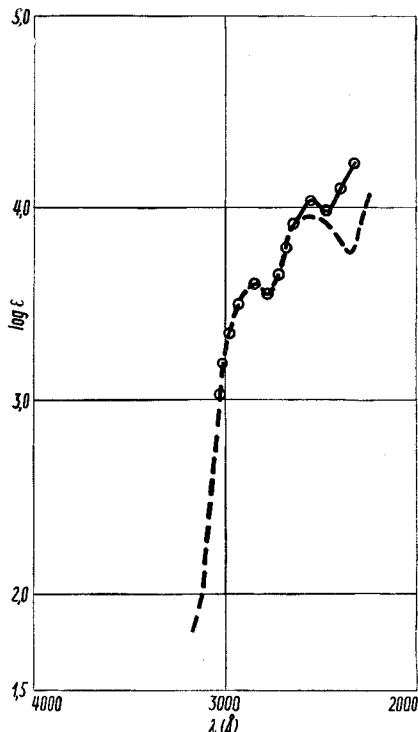


Fig. 2.

- Calebassinchlorid ( $M = 355,7$ ) in Wasser ( $c = 5 \times 10^{-5} - 5 \times 10^{-4} m$ ).  
 ○○○○○○ Calebassinjodid ( $M = 438,1$ ) in Wasser ( $c = 6 \times 10^{-5} m$ ).

Die Analyse der Salze führt zur Summenformel  $C_{19}H_{23}O_2N_2^+$ . Die Verbindung enthält eine Methylimid- aber keine Methoxylgruppe. Bezüglich der O-Atome gilt das beim Fluorocurin Ausgeführte. Auch eine Äquivalentgewichtsbestimmung steht mit der obigen Formel in guter Übereinstimmung; darüber wird unten Näheres ausgeführt.

Als viertes C-Alkaloid erhielten wir schliesslich in einer für die Analyse nicht ausreichenden Menge ein krystallines Chlorid (C-Alkaloid X), welches sich durch die prächtige rote Farbreaktion mit konz. Salpetersäure auszeichnet. Diese Farbreaktion, sowie seine bei 3025 Å und 2480 Å liegenden Absorptionsmaxima (Fig. 3), die weitgehend denjenigen des Calebassins<sup>1)</sup>, des C-Toxiferins II<sup>2)</sup> und des Toxiferins IIIa<sup>2)</sup> entsprechen, lassen seine Zugehörigkeit zu dieser Basengruppe erkennen (von *H. Wieland*<sup>2)</sup> wegen der roten Farbreaktion mit Salpetersäure als „Rotstoffgruppe“ bezeichnet). Von diesen unterscheidet es sich aber durch das Fehlen der charakteristischen Carmin-Farbreaktion mit Cer(IV)-sulfat.

<sup>1)</sup> Helv. **30**, 1162 (1937).

<sup>2)</sup> *H. Wieland* und Mitarb., A. **558**, 144 (1947).

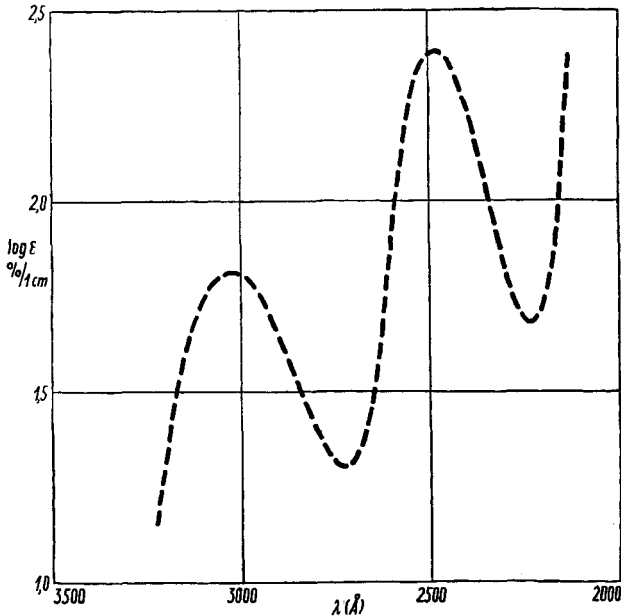


Fig. 3.  
C-Alkaloid X in Wasser ( $c = 2,094 \times 10^{-3} \%$ ).

In der nachfolgenden Tabelle 2 sind die bisher von uns isolierten Calebassen-Alkaloide angeführt. Da sie alle aus dem gleichen Material, Calebassen-Curare „Roche“ stammen, wird die komplexe Natur dieses Pfeilgiftes ersichtlich.

Tabelle 2.

C-Curarin I . . .	$C_{20}H_{21}N_2^+$
C-Calebassin . . .	$C_{20}H_{25}ON_2^+$
C-Toxiferin I . . .	$C_{20}H_{23}ON_2^+$
C-Calebassinin . . .	$C_{19}H_{23}O_2N_2^+$
C-Fluorocurin . . .	$C_{20}H_{23}O_2N_2^+$
C-Alkaloid A . . .	$C_{20}H_{23}ON_2^+$
C-Alkaloid B . . .	$C_{20}H_{25}ON_2^+$
C-Alkaloid UB . . .	$C_{19}H_{23}O_3N_2^+ (?)$
C-Alkaloid X . . .	?

Äquivalentgewichtsbestimmungen von Calebassen-Basen können nicht auf titrimetrischem Wege ausgeführt werden, da die den Salzen zu Grunde liegende freie quaternäre Base nicht beständig ist; das zweite N-Atom hingegen ist, weil sehr wahrscheinlich einem Indolring angehörend, nicht basisch.

Wir haben nun gefunden, dass sich die Bestimmung des Äquivalentgewichtes von Calebassinin gut auf spektrographischem Weg

durchführen lässt: Aus Fig. 2 ist ersichtlich, dass das Calebassinin-  
kation im Gebiet ab  $330 \text{ m}\mu$  nur noch eine ganz schwache Absorption  
besitzt ( $\varepsilon < 100$ ). Es ist deshalb möglich, aus dem Absorptionsspektrum  
des Calebassinipikrates dessen Pikrinsäuregehalt und damit sein  
Äquivalentgewicht zu bestimmen, da die K-Werte des Pikrates in der  
Nähe des langwelligen Maximum des Pikrations bei  $3571 \text{ \AA}$  nur von  
diesem stammen. Im experimentellen Teil sind die unter gleichen  
Verhältnissen aufgenommenen U.V.-Absorptionsspektren von Cale-  
bassininipikrat und Natriumpikrat im Bereich von  $4000\text{--}3000 \text{ \AA}$  auf-  
geführt. Daraus erhält man für das Äquivalentgewicht des Calebassi-  
ninipikrates  $531 (\pm 2,5 \%)$  in guter Übereinstimmung mit dem berech-  
neten Wert 539.

Die Methode besitzt den Vorteil, dass nur wenig Substanz (1 mg)  
benötigt wird, dass das Pikrat sich gut reinigen lässt und nicht  
hygroskopisch ist. Auch auf andere Alkaloide dürfte das Verfahren,  
u. U. durch Heranziehung langwelliger absorbierender Salze (z. B.  
Methylorangeat) anwendbar sein.

### Experimenteller Teil.

Im folgenden beschreiben wir die Aufarbeitung der in „Wasser leicht löslichen  
Reineckate“, aus demselben Calebassen-Curare („Roche“) aus dem schon eine Reihe  
anderer Basen früher isoliert worden waren<sup>1)</sup>. Diese Fraktion gewinnt man, wenn die  
aus einem Methanolauszug des Curare-Pulvers erhaltenen Reineckate<sup>1)</sup> aus ihrer Aceton-  
lösung durch Zugabe von viel Wasser mehrmals umgefällt werden. Die vereinigten, im  
Vakuum bei  $35\text{--}40^\circ$  eingedampften Filtrate stellen dann die oben erwähnten „leicht  
löslichen Reineckate“ dar. Über die Untersuchung der in Wasser schwer löslichen  
Reineckate ist in früheren Mitteilungen<sup>1)</sup> berichtet worden. Dort ist auch die Extraktion  
des Rohcurare und die soeben erwähnte Fraktionierung der Reineckate ausführlich be-  
schrieben.

An Hand eines Vorversuches überzeugten wir uns, dass auch die in „Wasser leicht  
löslichen Reineckate“ zum grossen Teil quaternäre Basen enthalten: Man führte die  
Reineckate (8 g) zunächst in bekannter Weise mit Silbersulfat in die Sulfate über. Die  
im Vakuum auf etwa  $200 \text{ cm}^3$  eingedampfte wässrige Sulfat-Lösung hat man mit Na-  
triumhydrogencarbonatlösung alkalisch gemacht und mehrmals mit Äther und Chloro-  
form ausgeschüttelt. Aus der auf  $p_{\text{H}} = 7$  gebrachten wässrigen Lösung erhielt man mit  
gesättigter, wässriger Reineckesäurelösung  $2,7 \text{ g}$  Reineckat zurück. Äther- und Chloro-  
formauszug hinterliessen nach dem Abdampfen nur einen geringen, dunkel gefärbten,  
ölgigen Rückstand. Es gelang bisher nicht, daraus eine krystallisierte Base, auch nicht  
nach der Überführung in die Pikrate, zu gewinnen. Das Basengemisch gab mit dem  
Cer(IV)-sulfatreagens nur eine schwache Rotfärbung. Ammoniakalische Silbernitrat-  
lösung wurde beim Kochen reduziert. Mit Eisen(III)-chlorid trat in wässrig-alkoholischer  
Lösung eine unscheinbare bräunliche Farbreaktion auf. Mit konz. Salpetersäure erhielt  
man eine rotbraune Färbung. Die angeführten Reaktionen lassen es als möglich er-  
scheinen, dass die nicht quaternären Basen den Pfeilgiften aus Tubencurare nahestehen.

Im Hauptversuch haben wir daher auf eine Abtrennung der nicht quaternären  
Basen verzichtet.

<sup>1)</sup> Helv. **29**, 1853 (1946); **30**, 1162 (1947).

## Hauptversuch.

Es standen uns 41,7 g der in Wasser leicht löslichen Reineckate zur Verfügung. Man löste in 500 cm<sup>3</sup> Aceton, filtrierte, verrieb den Rückstand mit 200 cm<sup>3</sup> Aceton und saugte ab. Die Menge des in Aceton unlöslichen Teiles (Zersetzungsprodukte infolge längerer Aufbewahrung) betrug 7,86 g. Aus der Lösung entnahm man 350 mg Salz, das wie üblich in das Chlorid umgewandelt wurde. Dessen wirksame Grenzdosierung betrug 25 mg/kg Frosch.

Der Hauptteil der Reineckatlösung (33,4 g enthaltend), wurde nun auf eine Aluminiumoxydsäule (39 × 7,5 cm) gegossen und solange mit reinem Aceton nachgewaschen, bis die unterste blaue Zone am unteren Säulenrand angelangt war. Die Säule hat man dann entsprechend der Zonenausbildung zerschnitten und die einzelnen Segmente mit Aceton-Methanol eluiert.

## Chromatogramm.

oben	braun . . . . .	UA . . . . .	3,14 g
	blauviolett. . . . .	UB . . . . .	1,56 g
	grau-grün . . . . .	UC . . . . .	0,86 g
	rosa. . . . .	UD . . . . .	2,42 g
	hellrosa . . . . .	UE . . . . .	1,23 g
	rosa. . . . .	UF . . . . .	5,33 g
	gelb und rosa . . . . .	UG . . . . .	2,46 g
	gelb. . . . .	UH . . . . .	2,33 g
unten	blau . . . . .	UJ . . . . .	sehr wenig

## Fraktion UH.

Man löste das Reineckat in 30 cm<sup>3</sup> Aceton und 10 cm<sup>3</sup> Wasser und zerlegte wie üblich mit Silbersulfat- und Bariumchloridlösung. Das Chlorid wog 1,00 g. Da Krystallisationsversuche nicht erfolgreich waren, nahm man in 6 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol und 40 cm<sup>3</sup> reinem Aceton auf und chromatographierte an Aluminiumoxyd (12 × 2,0 cm). Zum Entwickeln diente ein Gemisch von Alkohol-Aceton = 1 : 10. Es bildete sich auf der Säule eine gelb gefärbte Zone aus, die langsam nach unten wanderte und ins Filtrat getrieben wurde.

Durchlauf Fr. I farblos 144 mg  
 Fr. II gelb 697 mg  
 Fr. III gelblich 174 mg  
 (Alkohol-Aceton 7:50)

In der Säule blieben 85 mg (Methanolelution!), die nicht weiter untersucht wurden.

Aus den Fraktionen I und III erhielt man, auch nach der Überführung in die Pikrate, keine einheitliche Verbindung.

Fraktion II wurde in wenig Wasser gelöst und mit Benzylalkohol erschöpfend ausgeschüttelt. Die vereinigten, etwa 50 cm<sup>3</sup> betragenden Benzylalkoholauszüge hat man mit etwa 80 cm<sup>3</sup> Äther verdünnt und wieder mit Wasser zurückgeschüttelt. Dieser Auszug hinterliess nach dem Eindampfen im Vakuum einen gelben Lack, woraus keine Krystalle gewonnen werden konnten. Man führte daher die Substanz mit gesättigter wässriger Pikrinsäurelösung in die Pikrate über. Krystallisation aus Aceton-Wasser gelang nicht. Hingegen trat beim Umlösen aus Methyl-propyl-eton sofort Krystallisation ein (326 mg). Zur Reinigung krystallisierte man noch zweimal aus diesem Lösungsmittel und dann aus Aceton-Wasser, woraus die Krystallisation nur schwer gelang, um. Der Schmelzpunkt des Fluorocurinpikrates lag dann bei 179°. Mit Cer(IV)-sulfat in konz. Schwefelsäure trat intensive, aber wenig beständige Carminfärbung ein.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° zur Konstanz getrocknet<sup>1)</sup>.

$C_{20}H_{21}ON_2 \cdot H_2O \cdot C_6H_2O_7N_3$	Ber. C 56,60	H 4,57	N 12,71%
(551,24)	Gef. ,, 56,58; 56,97	,, 4,93; 4,74	,, 12,57; 12,95%

#### Fluorocurinchlorid.

70 mg reinstes Pikrat hat man in 20 cm<sup>3</sup> Aceton-Wasser = 1 : 1 gelöst und an einer kleinen, mit Cl-Ionen beladenen Wofatit M-Säule<sup>2)</sup> in das Chlorid umgewandelt. Es liess sich aus Methanol-Äther nur in Form eines gelben Pulvers erhalten. Seine wässrige Lösung ist gelb mit intensiver gelb-grüner Fluoreszenz.

Zur Analyse wurde bei 100° im Hochvakuum zur Konstanz getrocknet.

$C_{20}H_{23}O_2N_2Cl + \frac{1}{2} H_2O$	Ber. C 65,28	H 6,58%
(367,66)	Gef. ,, 65,37	,, 7,03%

#### Farbreaktionen.

mit konz. Salzsäure. . . . .	keine
mit konz. Salpetersäure . . . . .	Substanz wird rotbraun angefärbt, dann bräunliche Lösung.
mit konz. Schwefelsäure. . . . .	schwach rötlich. Mit Wasser geht die Farbe über orange in gelb (d. h. der Farbe in Wasser allein) über. Mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion.
mit Cer(IV)-sulfat in 50-proz. Schwefelsäure . . . . .	Intensiv rot-violett, wenig beständig.

#### Fluorocurinjodid.

60 mg reines Pikrat, gelöst in 10 cm<sup>3</sup> Aceton und 10 cm<sup>3</sup> Wasser wurden in üblicher Weise an einer mit Jodwasserstoffsäure vorbehandelten Wofatit M-Säule zerlegt. Man wusch solange mit Aceton-Wasser 1 : 1 nach, bis im Filtrat die Cer(IV)-sulfat-Reaktion negativ war. Das Filtrat wurde unter Lichtausschluss bei 30° Badtemperatur im Vakuum eingedampft. Den gelben Rückstand löste man mehrmals aus Aceton-Äther und Aceton um, woraus das Fluorocurinjodid in schönen gelben Plättchen krystallisierte. Die Farbreaktionen entsprechen denjenigen des Chlorids.

Zur Analyse wurde bei 100° im Hochvakuum zur Konstanz getrocknet.

$C_{20}H_{23}O_2N_2J + \frac{1}{2} H_2O$	Ber. C 52,27	H 5,27	N 6,10	NCH <sub>3</sub> 6,32%
(459,13)	Gef. ,, 52,07	,, 5,48	,, 6,04	,, 8,04%

Die Substanz ist methoxylfrei.

$[\alpha]_D = +326^\circ (\pm 2\%)$  (c = 0,831 in Methanol). Zur Polarisation wurde das Fluorocurinjodid 2<sup>h</sup> bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

Fluorocurinjodid lässt sich in wässriger Lösung mit Platinoxyd katalytisch hydrieren. 18,92 mg Substanz, in 4 cm<sup>3</sup> Wasser mit ca. 40 mg PtO<sub>2</sub> und Wasserstoff geschüttelt, nahmen bei 24,5° und 728 mm Druck innerhalb 6 Stunden 3,96 cm<sup>3</sup> Wasserstoff auf, was 3,4 Mol. entspricht. 2 Mol. H<sub>2</sub> wurden rasch, innerhalb 25 Minuten ohne Farbänderung absorbiert; erst nach der Aufnahme von etwa 3 Mol. war die Lösung farblos. Es gelang bisher noch nicht, krystallisierte Hydroderivate zu fassen, immerhin sei festgehalten, dass die quaternäre Natur der Base z. T. verloren ging, die Cer(IV)-sulfat-

<sup>1)</sup> Die zweite Analyse stammt von einem Pikrat, das aus dem quaternären Reineckat des Vorversuches erhalten worden ist.

<sup>2)</sup> Helv. **29**, 1853 (1946).



reaktion aber bei allen Hydrierungsprodukten unverändert erhalten blieb. Auch bei der Reaktion mit Zn und Schwefelsäure erhält man ein Gemisch von quaternären und nicht-quaternären Basen.

#### Fraktion UG.

Die Reineckate (2,46 g) dieser Fraktion verwandelte man in üblicher Weise in die Chloride (0,94 g). Da direkte Krystallisationsversuche erfolglos verliefen, nahm man in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol auf, versetzte mit 30 cm<sup>3</sup> trockenem Aceton (leichte Trübung) und adsorbierte an Aluminiumoxyd (14 × 2,2 cm).

Durchlauf Fr. I	150 cm <sup>3</sup> Alkohol/Aceton	1:10	83 mg
Fr. II	270 cm <sup>3</sup> Alkohol/Aceton	1:10	18 mg
Fr. III	400 cm <sup>3</sup> Alkohol/Aceton	1,5:10	389 mg
Fr. IV	410 cm <sup>3</sup> Alkohol/Aceton	1,5:10	130 mg
Fr. V	950 cm <sup>3</sup> Alkohol/Aceton	1,5:10	164 mg
In der Säule blieben ca. 140 mg Substanz.			

Aus Fraktion I und II liess sich nichts Krystallisiertes gewinnen. Fraktion III wurde mit gesättigter wässriger Pikrinsäurelösung in das Pikrat übergeführt. Das getrocknete Salz wog nach dem Auskochen mit Äther 475 mg. Durch Umlösen aus Aceton-Methyl-propyl-keton liessen sich daraus 220 mg krystallisiertes Calebassinipikrat gewinnen. Auch aus den Fraktionen IV und V konnten noch 44 mg desselben krystallisierten Pikrates erhalten werden. Aus den Mutterlaugen wurden auch nach der Überführung in die Perchlorate mittels einer mit Perchlorsäure aktivierten Wofatit M-Säule keine einheitlichen Substanzen gewonnen.

Das Calebassinipikrat haben wir nach dem öfteren Umlösen aus Aceton-Methyl-propyl-keton als schöne gelbe Nadelchen vom Smp. 260° erhalten. Mit Mineralsäuren trat keine Farbreaktion ein. Die Cer(IV)-sulfatreaktion ist in 50-proz. Schwefelsäure negativ, intensiv carmin aber in konz. Schwefelsäure. Die Farbe ist aber wenig beständig.

Zur Analyse wurde bei 100° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> O <sub>7</sub> N <sub>3</sub>	Ber. C 55,64	H 4,67	N 12,99%
(539,24)	Gef. ,, 55,98; 55,63	,, 4,59; 4,80	,, 13,29; 13,14%

Die Substanz enthält kein Methoxyl.

#### Calebassininchlorid.

60 mg reines Pikrat wurden, wie beim Fluorocurin beschrieben, in das Chlorid übergeführt. Die Verbindung konnte durch Umfällen aus Methanol-Äther nur als fast farbloses Pulver gewonnen werden.

Zur Analyse wurde bei 100° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Hochvakuum zur Konstanz getrocknet.

C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl + ½ H <sub>2</sub> O	Ber. C 64,10	H 6,80	N 7,88%
(355,67)	Gef. ,, 63,71	,, 7,26	,, 8,00%

$$[\alpha]_D = +63^\circ (\pm 7\%) (c = 0,46 \text{ in Wasser})$$

Keine Farbreaktionen mit Mineralsäuren. In konz. Schwefelsäure mit Cer(IV)-sulfat Carmin-Färbung, mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion.

#### Calebassininjodid.

Das Jodid gewannen wir aus 70 mg in 20 cm<sup>3</sup> Aceton und 20 cm<sup>3</sup> Wasser gelöstem Pikrat durch Zerlegen an einer mit Jodionen aktivierten Wofatit M-Säule in fast quantitativer Ausbeute. Nach dem Umlösen aus Methanol-Äther stellt es farblose, hygroscopische Nadelchen dar.

Zur Analyse wurde wie üblich bei 100° zur Gewichtskonstanz getrocknet.

C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> J	Ber. C 52,04	H 5,29	N 6,40	NCH <sub>3</sub> 6,62%
(438,13)	Gef. ,, 51,42	,, 5,34	,, 6,36	,, 7,38%

## Äquivalentgewichtsbestimmung von Calebassinipikrat (Fig. A).

Die Pikrinsäurevergleichskurve stellen wir mit einer Lösung von reiner Pikrinsäure in Wasser, welches 4% 0,1-n. Natronlauge enthielt, her.  $c = 6 \times 10^{-5}$  molar.

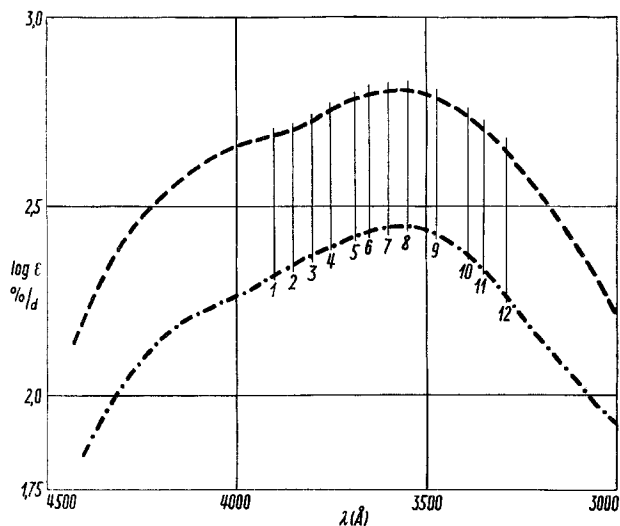


Fig. A.

----- Pikrinsäure.  
 - . . . . Calebassinipikrat.

## Auswertung von Fig. A.

	$\lambda$ (Å)	lg K		Pikrinsäure- gehalt des Pikrates in %
		Pikrin- säure	Calebassinin- pikrat	
1	3900	2,685	2,320	43,15
2	3850	2,700	2,345	44,16
3	3800	2,725	2,370	44,16
4	3750	2,755	2,390	43,15
5	3690	2,785	2,415	42,66
6	3650	2,795	2,430	43,15
7	3600	2,805	2,445	43,65
8	3550	2,805	2,445	43,65
9	3475	2,785	2,430	44,16
10	3390	2,740	2,370	42,66
11	3350	2,705	2,330	42,20
(12)	3290	2,640	2,260	(41,70)
im Durchschnitt				$43,2 \pm 2,5\%$

Daraus Äquivalentgewicht Gef. 531 Ber. 539

Die Kurve des Calebassinipikrates wurde mit einer Lösung gewonnen, die 1,074 bzw. 0,992 mg des analysenreinen Salzes in 50 cm<sup>3</sup> Wasser mit 4% 0,1-n. Natronlauge ( $c = 4 \times 10^{-5}$  molar.) enthielt.

Aus der Fraktion UF konnten nach der Überführung in das Chlorid (301 mg) und Chromatographie an Aluminiumoxyd weitere, geringe Mengen von Calebassinipikrat gewonnen werden.

Aus den Fraktionen C—E liess sich nach Überführung in die Pikrate, deren Menge überdies sehr gering war, keine kristallisierte Substanz erhalten.

#### Fraktion UB.

Die übliche Aufarbeitung lieferte aus dem zunächst erhaltenen Chlorid 249 mg amorphes Pikrat. Dieses gab aus Methyl-propyl-keton 38 mg Krystalle (UB-Pikrat), welche nach dem Umlösen aus Aceton-Methyl-propyl-keton bei 238—240° schmolzen. (Zersetzung.) Mit konz. Salpetersäure zeigen sie keine Farbreaktion, in konz. Schwefelsäure auf Zusatz von Cer(IV)-sulfat eine intensive, wenig beständige Carminfärbung.

Zur Analyse wurde bei 100° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

$C_{19}H_{23}O_3N_2 \cdot C_6H_2O_7N_3$	Ber. C 54,03	H 4,54	N 12,61 %
(555,24)	Gef. ,, 53,69	,, 4,56	,, 12,77%

Die nach der Abtrennung des UB-Pikrates anfallende Mutterlauge wurde mit viel Äther versetzt, das Pikrat abgesaugt und in 15 cm<sup>3</sup> Aceton + 15 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst. Diese Lösung goss man auf eine mit Jodionen aktivierte Wofatit M-Säule (10 × 1,4 cm) und wusch gut mit wässrigem Aceton nach. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels anfallende, gelbliche Rückstand ergab nach dem Umlösen aus Aceton-Methyl-propyl-keton wenige mg eines kristallisierten Jodides. Nach dem Umlösen aus Methanol stellte die Verbindung farblose Nadelchen dar. Mit Mineralsäuren zeigt sie keine nennenswerte Farbreaktion. Die Cer(IV)-sulfatreaktion in konz. Schwefelsäure ist intensiv carmin.

#### Fraktion UA.

Das aus dieser Fraktion erhaltene Chlorid hat man an Aluminiumoxyd adsorbiert. Nach Abtrennung zahlreicher anderer Fraktionen erschien im Durchlauf beim Waschen mit Aceton-Alkohol 5 : 1 in geringer Menge eine Fraktion, aus der sich wenige mg eines neuen Calebassenalkaloids („X“) abschieden. Nach dem Umlösen aus Methanol-Äther und Methanol allein erhielt man farblose Nadelchen, deren Menge zur Analyse aber leider nicht ausreichte. Charakteristisch für das Alkaloid „X“ ist seine intensive Farbreaktion mit Salpetersäure, wobei Rotfärbung mit violetter Fluoreszenz auftritt. Mit Cer(IV)-sulfat in konz. Schwefelsäure ist nur Orangefärbung ersichtlich, die nach 1—2 Stunden in rot übergeht. Das UV-Absorptionsspektrum dieser Verbindung ist im theoretischen Teil angeführt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.