

bei 20° war CrO₃ unverbraucht. Es wurde mit 1,0 cm³ Me versetzt und nach 2 Std. bei 20° wie üblich aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt, 112 mg, gab aus An-Ae-Pn 87 mg VIII. Nadeln, Smp. 237–239,5°, Tetranitromethanprobe negativ, $[\alpha]_D^{24} = +37,25^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,020$ in Chf).

C₂₅H₃₆O₇ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 67,13 H 8,14%

UV.-Spektrum vgl. Fig. 1, IR.-Spektrum vgl. Fig. 3.

Die gesammelten Mutterlaugenprodukte aus der Hydrierung von insgesamt 130 mg VII, 36 mg, gaben nach Chromatographie an 1,0 g Al₂O₃ noch 9 mg Kristalle Smp. 237–240°, die mit Be und Be-Ae-(80:20) eluiert worden waren und sich nach Mischprobe als identisch mit dem nicht chromatographierten Produkt erwiesen.

Ein synthetisches Vergleichspräparat²⁸⁾ zeigte Smp. 238–240°, $[\alpha]_D^{23} = +35,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0959$ in Chf). Die Mischprobe schmolz bei 238–241°. Die UV.- und IR.-Spektren waren gleich (vgl. theoretischer Teil).

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Labor des Institutes (Leitung E. Thommen) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Durch Abbau von 3,12-Di-O-acetyl-sarmutogenin (III) zu 3β, 12β-Diacetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (VIII) wurde die früher für Sarmutogenin vorgeschlagene Formel II bewiesen.

Organisch-chemische Anstalt
der Universität Basel.

²⁸⁾ Vgl. spätere Mitteilung.

110. Über die Bruttoformeln der Curare-Alkaloide aus Calebassen und Strychnos-Arten.

19. Mitteilung über Curare-Alkaloide aus Calebassen¹⁾

von W. v. Philipsborn, H. Schmid und P. Karrer.

(14. III. 56.)

Das erste aus Calebassen-Curare in reiner und kristallisierter Form gewonnene Alkaloid stellt das C-Curarin von *Wieland, Konz & Sonderhoff*²⁾ dar. Diesem pharmakologisch stark wirksamen Alkaloid wurde auf Grund von Analysen, vor allem des Chlorids, Jodids und Pikrats sowie auf Grund der am Chlorid ausgeführten Molekulargewichtsbestimmungen in Wasser, die unter der Annahme einer vollständigen elektrolitischen Dissoziation des Salzes Werte von 340 und 372 ergaben, die Bruttoformel C₂₀H₂₁N₂Cl zugeteilt³⁾. Die Analysen fast aller Salze und vieler Derivate des Curarins führten allerdings zu Summenformeln, die noch Sauerstoff enthalten. Von diesem wurde

¹⁾ 18. Mitteilung, *Helv.* **39**, 440 (1956).

²⁾ *H. Wieland, W. Konz & R. Sonderhoff*, *Liebigs Ann. Chem.* **527**, 160 (1937).

³⁾ *H. Wieland, H. J. Pistor & K. Bähr*, *Liebigs Ann. Chem.* **547**, 140 (1941).

angenommen, dass er als Kristallwasser vorliegt. Nur zwei Analysen eines Präparates von Curarinchlorid³⁾ sowie Analysen des *Wieland*-schen Tetrahydro-curarin-chlorids⁴⁾ und des Hexahydro-curarin-jodids⁴⁾ passten auf sauerstofffreie Formeln. Im Zürcher Laboratorium ist es trotz energischen Trocknungsbedingungen allerdings nie gelungen, vom Curarinchlorid sauerstofffreie Analysen zu bekommen.

Basierend auf der C₂₀-Formel für Curarin wurden in der Folge von *Wieland* und Mitarbeitern ähnliche Bruttoformeln für andere Alkaloide aus Calebassen-Curare und Strychnos-Pflanzen aufgestellt⁴⁾. Es seien hier nur erwähnt: C-Calebassin (C-Toxiferin-II): C₂₀H₂₅ON₂[⊕], C-Toxiferin: C₂₀H₂₃ON₂[⊕], C-Dihydro-toxiferin: C₂₀H₂₃N₂[⊕], C-Iso-dihydro-toxiferin: C₂₀H₂₃N₂[⊕]. Die auf *Wieland* und Mitarbeiter zurückgehenden Summenformeln sind von allen späteren Bearbeitern des Gebietes übernommen worden. Auch den zahlreichen inzwischen neu hinzugekommenen Alkaloiden aus Calebassen-Curare und Strychnos-Pflanzen wurden ähnliche Bruttoformeln zugeteilt⁵⁾.

Die ersten Zweifel an der Richtigkeit der C₂₀-Formel für Curarin kamen bei einem Vergleich des tertiären Norcurarins⁶⁾⁷⁾ (C₁₉H₁₈N₂), das aus Curarinchlorid unter Abspaltung von Methylchlorid entsteht, mit der durch *Hofmann*'schen Abbau aus Curarinchlorid erhältlichen sogenannten bi-tertiären Ätherbase, ihrem Tetra- und ihrem Octahydroderivat. Den 3 letzteren Verbindungen kommen auf Grund von Analysen und einer Molekulargewichtsbestimmung die Formeln C₄₀H₄₂ON₄³⁾⁸⁾⁹⁾ bzw. C₄₀H₄₆ON₄³⁾⁹⁾ und C₄₀H₅₀ON₄³⁾⁹⁾ zu. Die Tetra- und die Octahydrobase lassen sich im Hochvakuum im Kugelrohr bei 220–240° Badtemperatur ohne Zersetzung destillieren. Norcurarin, das dasselbe Chromophor wie die di-tertiäre Tetrahydrobase besitzt, destilliert unter denselben Bedingungen erst bei ca. 240–260° Luftbadtemperatur, obwohl es ein um ca. die Hälfte geringeres Molekulargewicht haben sollte. Zum Vergleich sei angeführt, dass Norfluorocurin¹⁰⁾ C₁₉H₂₂O₂N₂ bei 140–150° und ε₂-Dihydro-mavacurin¹¹⁾ C₂₀H₂₆ON₂ bei 120–140° sublimieren bzw. destillieren. Diese und andere in gleicher Richtung hinweisenden Beobachtungen beweisen natürlich noch nichts. Im Zuge der weiteren Strukturabklärung des Curarins war es aber jetzt notwendig, die Frage nach seinem Molekulargewicht endgültig zu entscheiden. Wir wählten hierzu ein

4) *H. Wieland, B. Witkop & K. Bähr*, Liebigs Ann. Chem. **558**, 144 (1947).

5) Vgl. die Zusammenfassung von *P. Karrer & H. Schmid*, Angew. Chem. **67**, 361 (1955).

6) *P. Karrer & H. Schmid*, Helv. **29**, 1853 (1946).

7) *H. Schmid, A. Ebnöther & P. Karrer*, Helv. **33**, 1486 (1950).

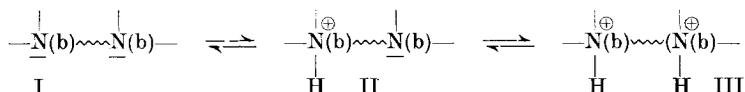
8) *H. Wieland & H. J. Pistor*, Liebigs Ann. Chem. **536**, 68 (1938).

9) *W. von Philipsborn, H. Schmid & P. Karrer*, Helv. **38**, 1067 (1955).

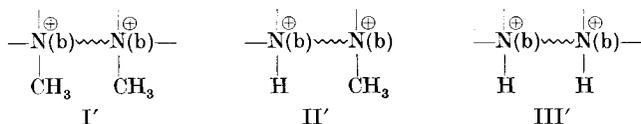
10) *H. Bickel, E. Giesbrecht, J. Kebrle, H. Schmid & P. Karrer*, Helv. **37**, 553 (1954).

11) *H. Bickel, H. Schmid & P. Karrer*, Helv. **38**, 649 (1955).

chemisches Verfahren. Falls Norcurarin eine dimolekulare Formel besitzt, muss es, wie die oben erwähnten bi-tertiären Basen, zwei basische N(b)-Atome besitzen. Diese haben auf Grund der Titrationskurve⁶⁾ nur wenig voneinander verschiedene pK-Werte, d. h. sie sollten sich bei der Protonisierung und Quartärnisierung gegenseitig nur wenig beeinflussen. Es ist daher vorauszusehen, dass nach Versetzen einer Lösung von Norcurarin und einem halben Äquivalent Säure im Lösungsgleichgewicht bei symmetrischer Anordnung die drei folgenden Partikeln I, II und III im ungefähren Verhältnis 1:2:1 vorliegen:



Durch Methylierung mittels Methyljodid wird dann dieses Gleichgewicht irreversibel festgelegt, wobei die 3 Salze I', II' und III' entstehen, von denen I' di-quartär, II' monoquartär-monoprotonisiert und III' diprotoniert ist. Diese müsseten sich in einem Papierchromatogramm leicht trennen und nachweisen lassen.



Wir haben nun 2,4 mg Norcurarin in wässrig-acetonischer Lösung mit einem halben Äquivalent Salzsäure versetzt, die Lösung bei Zimmertemperatur im Vakuum eingedampft und den in wenig Methanol gelösten Rückstand mit überschüssigem reinem Methyljodid methyliert. Nach Umwandlung in die Chloride wurde das erhaltene Produkt mit dem Pyridin-haltigen Lösungsmittelgemisch „D“ (Essigester:Pyridin:Wasser = 7,5:2,3:1,65) am Papierstreifen chromatographiert. Dieses Lösungsmittelgemisch setzt aus den Hydrochloriden die freien Basen in Freiheit. Man erhielt 3 mit Cer(IV)-sulfat nachweisbare Flecken mit R_e-Werten¹²⁾ von 1,2¹³⁾, 5,3 und 14. Der erste Fleck entspricht dem Curarinchlorid, der letzte dem Norcurarin. Der mittlere Fleck gab nach der Methylierung bei Gegenwart einer Spur Natriumhydrogencarbonat Curarinchlorid. Es kann sich daher bei ihm nur um Norcurarin-monochlormethylat handeln.

In einem präparativ ausgeführten Ansatz haben wir letztere Verbindung frei von Curarin und Norecurarin in ca. 50% Ausbeute als amorphes, in Wasser mit alkalischer Reaktion lösliches Pulver erhalten. Kristallisationsversuche verliefen bisher erfolglos, dasselbe trifft für das Dipikrat und das Norcurarin-monojodmethylat zu. Das rohe

¹²⁾ H. Schmid, J. Kebrle & P. Karrer, *Helv.* **35**, 1864 (1952).

¹³⁾ Siehe Exp. Teil.

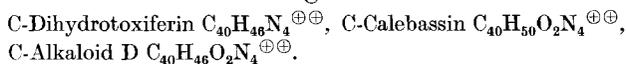
Chlorid liess sich mit Methyljodid und nachfolgendem Austausch von Jod gegen Chlor in das kristallisierte Curarin-dichlorid überführen, das durch Farbreaktionen und Papierchromatogramme sowie durch Überführung in das bei 305–307° schmelzende Curarin-dipikrat identifiziert wurde. Norcurarin-monochlormethylat gab auch ein kristallisiertes Norcurarin-methyl-äthyl-dichlorid. Das amorphe Dipikrat aus Norcurarin-monochlormethylat gab bei der N-Methyl-Bestimmung die Hälfte $\text{CH}_3\text{-N}$ wie das gleichzeitig analysierte Curarin-dipikrat. Bei der potentiometrischen Titration (80-proz. Methylcellosolve) fand man als Äquivalentgewicht 1090 (ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{ON}_4 \cdot 2$ ($\text{C}_6\text{H}_2\text{O}_7\text{N}_3$), Molekulargewicht 1039) und ein pK' von 6,7₈. Das aus dem Dipikrat bereitete Norcurarin-monochlormethylat-hydrochlorid gab ein pK' von ca. 6,7. Das Spektrum des gleichen Produktes stimmt, sowohl was Wellenlängen als auch was Extinktionen betrifft, praktisch mit denjenigen des Curarin-dichlorids und des Norcurarins überein (siehe experimenteller Teil). Diese Versuche beweisen unserer Ansicht nach die Existenz des Norcurarin-monochlormethylats. Damit ist die C_{20} -Formel für Curarin unhaltbar geworden und zu verdoppeln. Die Zuverlässigkeit dieses Testes wurde bei der ditertiären Tetrahydrobase $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{ON}_4$ nachgeprüft. Nach Halbneutralisierung und Methylierung erhielt man ein Produkt, das in der Chloridform im Papierchromatogramm (Lösungsmittelgemisch D) 3 Flecken mit R_f -Werten von 1,83, 11 und 16 gab. Der erste Fleck entspricht dem Dichlormethylat der Base, der letzte der freien ditertiären Base und der mittlere dem Monochlormethylat der ditertiären Base. Letztere liess sich durch Methylierung wieder in eine Substanz mit $\text{R}_\text{f} = 1,83$ überführen. Nachstehend sind noch die Spektren von Curarin, Norcurarin, der bitertiären Tetrahydrobase und der bitertiären Octahydrobase aufgeführt:

Bitertiäre Tetrahydrobase $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{ON}_4$ (MG = 599) (Alkohol)	
$\lambda_{\text{max}} = 259 \text{ m}\mu$ (log $\epsilon = 4,38$) ($\epsilon = 2,42 \cdot 10^4$)	$\lambda_{\text{max}} = 290 \text{ m}\mu$ (log $\epsilon = 4,07$) ($\epsilon = 1,19 \cdot 10^4$)
Bitertiäre Octahydrobase $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{ON}_4$ (MG = 603) (Alkohol)	
$\lambda_{\text{max}} = 258 \text{ m}\mu$ (log $\epsilon = 4,33$) ($\epsilon = 2,12 \cdot 10^4$)	$\lambda_{\text{max}} = 286 \text{ m}\mu$ (log $\epsilon = 4,08$) ($\epsilon = 1,22 \cdot 10^4$)
Norcurarin (Alkohol)	
$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (MG = 274) $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{ON}_4$ (MG = 567)	
$\lambda_{\text{max}} = 264 \text{ m}\mu$ (log $\epsilon = 4,10$; ($\epsilon = 1,26 \cdot 10^4$;	4,42) 2,62 · 10 ⁴)
$\lambda_{\text{max}} = 300 \text{ m}\mu$ (log $\epsilon = 3,83$; ($\epsilon = 0,67 \cdot 10^4$;	4,14) 1,39 · 10 ⁴)
Curarin-dichlorid (Alkohol)	
$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (MG = 379) $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{ON}_4\text{Cl}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (MG = 758)	
$\lambda_{\text{max}} = 260 \text{ m}\mu$ (log $\epsilon = 4,11$; ($\epsilon = 1,29 \cdot 10^4$;	4,41) 2,58 · 10 ⁴)
$\lambda_{\text{max}} = 296 \text{ m}\mu$ (log $\epsilon = 3,77$; ($\epsilon = 0,59 \cdot 10^4$;	4,07) 1,18 · 10 ⁴)

Die Extinktionen von Norecurarin und Curarinchlorid stimmen mit denjenigen der bitertiären Tetrahydro- bzw. Octahydrobase überein, wenn den beiden erstgenannten Stoffen eine C_{38} - bzw. C_{40} -Formel zugrunde gelegt wird.

Wie schon erwähnt, stützen sich die Bruttoformeln einer Reihe weiterer Curare-Alkaloide auf die für das Curarin bisher angenommene C_{20} -Formel. Sie erscheinen deshalb jetzt ebenfalls unsicher. Zur Durchführung des beschriebenen Testes sind die Norverbindungen der betreffenden Alkaloide notwendig, die bisher nur zu einem geringen Teil bekannt sind, bzw. sich nur selten durch thermische Spaltung der quartären Verbindungen herstellen lassen. Vor kurzer Zeit liess sich aus einer Strychnos-toxifera-Rinde eine Norverbindung, das Nor-C-dihydro-toxiferin, als kristallisiertes Pikrat bzw. Hydrojodid isolieren¹⁴). C-Dihydro-toxiferin liess sich ferner durch verdünnte Salzsäure¹⁵) in das C-Alkaloid D¹²)¹⁶) der B,C,D-Gruppe und mit Pyridin/Essigsäureanhydrid¹⁷) bei Gegenwart von Luftsauerstoff in C-Calebassin umwandeln.

Das tertiäre Nor-dihydro-toxiferin gab nach Halbneutralisierung und Methylierung im Papierchromatogramm (Lösungsmittel D) 3 Flecken mit R_F-Werten von 1,32, 5,3 und 14. Der erste Fleck rührt, wie Papierchromatogramme ergaben, vom Dihydro-toxiferin-chlorid, der letzte vom tertiären Nor-dihydro-toxiferin her. Der mittlere Fleck repräsentiert das Nor-dihydro-toxiferin-monochlormethylat, da nach Methylierung daraus Dihydro-toxiferinchlorid entstand. Damit ist bewiesen, dass dem Dihydro-toxiferin und den mit ihm verknüpften Alkaloiden eine dimolekulare Summenformel zukommt. Den genannten Alkaloiden kommen daher wahrscheinlich folgende Bruttoformeln zu, wobei allerdings ähnliche, z. T. innerhalb der Analysenfehler liegende Formeln nicht ausgeschlossen sind:



Auf der anderen Seite erhielt man bei Anwendung unseres Testes auf das tertiäre Nor-hydro-fluorocurin¹⁰), das die Summenformel $C_{19}H_{24}O_2N_2$ besitzt, im Papierchromatogramm mit Lösungsmittel D nur zwei Flecken mit R_F-Werten von 4,0 und 7,8, die Hydro-fluorocurinchlorid bzw. Nor-hydro-fluorocurin repräsentieren. Den Curare-Alkaloiden Fluorocurin und Mavacurin kommen daher die bisher angenommenen Molekularformeln $C_{20}H_{25}O_2N_2^{\oplus}$ und $C_{20}H_{25}ON_2^{\oplus}$ mit Recht zu¹⁰)¹¹).

Es ergibt sich die interessante Tatsache, dass in Calebassen-Curare und Strychnos-Rinden offenbar 2 Typen von Alkaloiden vor-

¹⁴) H. Asmis, P. Waser, H. Schmid & P. Karrer, Helv. **38**, 1661 (1955).

¹⁵) H. Asmis, E. Bächli, H. Schmid & P. Karrer, Helv. **37**, 1993 (1954).

¹⁶) J. Kebrle, H. Schmid, P. Waser & P. Karrer, Helv. **36**, 102 (1953).

¹⁷) H. Asmis, H. Schmid & P. Karrer, Helv. **39**, 440 (1956).

kommen, nämlich mono-quartäre C_{20} -Alkaloide, zu denen Fluorocurin, Mavacurin und Melinonin A¹⁸⁾ gehören, und diquartäre C_{40} -Körper mit Curarin, Calebassin, Dihydrotoxiferin und dem Alkaloid D als Repräsentanten. Es sei hier nochmals vermerkt, dass die genauen Bruttoformeln der letzteren Alkaloide noch nicht gesichert sind. Es ist kennzeichnend, dass die Alkaloide des ersten Typs R_c -Werte⁵⁾ besitzen, die bedeutend grösser sind als eins (R_c -Wert des C-Curarins) und nur eine geringe oder überhaupt keine Curare-Aktivität entfalten. Die Alkaloide des zweiten Typs zeichnen sich dadurch aus, dass sie im Papierchromatogramm häufig nur langsam wandern und eine starke physiologische Aktivität besitzen. Diese ist offenbar, wie beim d-Tubocurarinchlorid, auf die Anwesenheit zweier, durch mehrere Kohlenstoffatome voneinander getrennte quartäre Ammoniumsalz-Gruppierungen zurückzuführen. Man wird kaum fehl gehen in der Annahme, dass die meisten zur Curaringruppe gehörenden Alkaloide, wie die C-Alkaloide Curarin E, G, Guajanin und Caracurin V, die Alkaloide der Toxiferingruppe mit C-Toxiferin, C-Dihydro-toxiferin, C-Iso-dihydro-toxiferin und Caracurin VI sowie die Alkaloide der Calebassin-Gruppe mit C-Calebassin, Toxiferin II, den C-Alkaloiden A und F, C-Curarin II und Caracurin IV und der B-, C-, D-Gruppe mit den C-Alkaloiden B, C, D und den Caracurinen I, II, III, evtl. Caracurin VII, dem zweiten Typus angehören⁵⁾. Doch muss dies noch für jedes einzelne Alkaloid besonders bewiesen werden. Auch die früher gemachte Beobachtung¹⁶⁾, dass die stark Curare-wirksamen Alkaloide im Papierchromatogramm kleine R_c -Werte besitzen, d. h. nur langsam wandern, wird jetzt verständlich.

Eines speziellen Kommentars bedarf noch die Molekularformel des Curarins. Nach den eingangs erwähnten Analysen von *H. Wieland* und Mitarbeitern käme hierfür $C_{40}H_{42}N_4^{\oplus\oplus}$ in Frage. Wir selbst haben von Curarin und seinen Abkömmlingen noch nie eine sauerstofffreie Analyse erhalten können. Die vollständige Analyse (C, H, O, N) des chromatographierten, mehrmals umkristallisierten und im Hochvakuum destillierten Norcurarins spricht eindeutig für seine Formel $C_{38}H_{38-40}ON_4$. (Die Verbindung ist chlorfrei.) Für Curarin würde damit die Summenformel $C_{40}H_{44-46}ON_4^{\oplus\oplus}$ folgen. Diese Formel macht die bis heute rätselhaft gewesene Annahme, dass beim *Hofmann'schen* Abbau des Curarins zur bitertiären Ätherbase $C_{40}H_{42}ON_4$ ein Sauerstoffatom eingeführt wird, unnötig. In den IR.-Spektren (Tetrachlorkohlenstoff) des Norcurarins, der bitertiären Ätherbase und ihrer Hydrierungsprodukte fehlen Hydroxyl- und Carbonylbanden. Keine der erwähnten Verbindungen lässt sich acetylieren. Es erscheint daher sehr wahrscheinlich, dass das Sauerstoffatom in diesen Verbindungen in einer Ätherbindung vorliegt.

¹⁸⁾ *E. Schlittler & J. Hohl, Helv. 35, 29 (1952).*

Wir möchten abschliessend darauf hinweisen, dass in den dimeren Calebassen-Alkaloiden die beiden Hälften vollständig oder doch weitgehend gleich aufgebaut sein müssen, zumindest was die Umgebung des Chromophors betrifft. Dies folgt z. B. aus den gelungenen Umwandlungen des Dihydro-toxiferins in C-Alkaloid D und Calebassin. Eine ähnliche Annahme dürfte auch für die Ätherbindung im Curarin und seinen Abkömmlingen zulässig sein.

Der Eidg. Stiftung zur Förderung schweizerischer Volkswirtschaft durch wissenschaftliche Forschung und dem Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir bestens für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil.

Norcurarin⁷⁾. Die in üblicher Weise gewonnene Rohbase⁶⁾ hat man wie folgt gereinigt. 440 mg Rohbase in wenig Pentan/Benzol-Mischung (4:1) gelöst, wurden an 40 g Aluminiumoxyd (*Brockmann*) chromatographiert. Pentan/Benzol, Benzol und Benzol/Äther-Gemisch (9:1) eluierten nur Spuren Substanz.

Norcurarin liess sich mit Benzol-Äther-Gemischen (anfangs 4:1, worauf der Äthergehalt allmählich bis 1:1 gesteigert wurde) eluieren. Man erhielt 420 mg eines farblosen Lackes, der beim Anspritzen mit Aceton kristallisierte. Zur Reinigung wurde die Base mehrmals aus Aceton/Wasser umgelöst und zur Analyse im Kugelrohr bei 240–260° (Luftbadtemperatur)/0,01 mm Hg sublimiert bzw. destilliert.

$C_{38}H_{38}ON_4$ (566,72)	Ber. C 80,53	H 6,76	O 2,82	N 9,89%
$C_{38}H_{40}ON_4$ (568,73)	Ber. ,, 80,25	„ 7,09	„ 2,81	„ 9,85%
Gef. ¹⁹⁾ C 80,24; 80,15; 80,68	H 6,96; 6,88; 6,64	„ 3,22	„ 10,03; 10,14%	

Norcurarin zeigt dieselben Halochromie- und Farbreaktionen wie Curarin; die blaue Cer(IV)-sulfat-Farbe ist äusserst unbeständig und verblasst sehr rasch zu Gelb.

Das Dihydrochlorid und das Dipikrat von Norcurarin enthalten ein Mol Kristallwasser; die früher veröffentlichten Analysen der beiden Salze passen gut auf die Formeln $C_{38}H_{38-40}ON_4 \cdot 2 HCl$, $1 H_2O$ bzw. $C_{38}H_{38-40}ON_4 \cdot 2 C_6H_5O_7N_3 \cdot 1 H_2O^6)$.

Norcurarin-monochlormethylat. a) Mikroansatz: 2,406 mg frisch im Hochvakuum destilliertes Norcurarin wurden in 1 ml wäss. Aceton gelöst und mit 0,44 ml 0,01-n. Salzsäure (0,5 Äquivalente) versetzt. Anschliessend wurde die Lösung im Exsikkator über Phosphorpentoxyd zur Trockene eingedampft, der Rückstand in wenig Methanol gelöst und mit überschüssigem Methyljodid 12 Std. bei 20° stehengelassen. Nach dem Eindampfen löste man den Rückstand in Aceton-Wasser 1:1 und filtrierte über eine kleine Säule Amberlit IRA 410 (Chlorid-Form). Einen Teil des eingedampften Eluates hat man an *Whatman*-Papier Nr. 1 mit dem Lösungsmittelgemisch D (Essigester: Pyridin: Wasser = 7,5:2,3:1,65) chromatographiert. Gleichzeitig liess man Curarin-dichlorid und Norcurarin-dihydrochlorid mitlaufen (Temp. 16–18°). Man beobachtete 3 Flecken mit folgenden R_c-Werten: A: R_c = 1,2²⁰⁾; es handelt sich um Curarin-dichlorid. B: R_c = 5,3 und C: R_c = 14. Der Fleck C erwies sich auf Grund der Wanderungsgeschwindigkeit und der Farbreaktionen als identisch mit Norcurarin. Der Fleck B, der eine dunkelblaue, aber wenig beständige Cer(IV)-sulfat-Reaktion zeigte, stellt Norcurarin-monochlormethylat dar, wie aus folgendem Versuch hervorgeht: Fleck B aus einem anderen Papierchromatogramm wurde mit Methanol eluiert, das Eluat auf ein kleines Volumen eingedampft und

¹⁹⁾ Die Analyse kann naturgemäss zwischen sehr ähnlichen Bruttoformeln hier nicht entscheiden. So würden die Analysenresultate z. B. auch auf eine Formel $C_{39}H_{40}ON_4$ (Mol. Gew. 580,74; C 80,66 H 6,94 N 9,65%) einigermassen passen.

²⁰⁾ Die R_c-Werte wurden bei diesem und den folgenden Chromatogrammen mit dem Gemisch bestimmt; die diquartären Verbindungen allein laufen um ca. 10–20% langsamer. Die Wanderungsstrecke des Curarinchlorids betrug 2,1–2,8 cm.

nach Zugabe einer Spur Natriumhydrogencarbonat mit überschüssigem Methyljodid im zugeschmolzenen Rohr 12 Std. am Vibrator geschüttelt. Nach dem Stehen über Nacht wurde eingedampft, der Rückstand an einer Austauschersäule in das Chlorid umgewandelt, das eingedampfte Rohchlorid mit kaltem abs. Alkohol behandelt und die erhaltene Lösung nach dem Eindampfen mit Lösungsmittel D chromatographiert. Man beobachtete jetzt einen einzigen Fleck, der auf Grund seiner Cer(IV)-sulfat-Reaktion und der Wanderungsgeschwindigkeit mit Curarin identisch war.

b) Präparativer Ansatz: 94,4 mg Norcurarin in 3 ml Aceton und 1 ml Wasser versetzte man mit 1,55 ml 0,1-n. Salzsäure. Nach dem Eindampfen der Lösung liess man den in wenig Methanol gelösten Rückstand mit 3 ml Methyljodid 60 Std. bei 20° stehen. Das Jodmethylat wurde an Amberlit IRA 410 (Chlorid-Form) in das Chlorid umgewandelt und dieses mit Lösungsmittelgemisch „D“ an 20 g Cellulosepulver (*Whatman*) der Verteilungschromatographie unterworfen.

Die ersten Fraktionen enthielten 30 mg Norcurarin (Farbreaktion; Rf-Wert). Nach einer substanzfreien Zwischenfraktion wanderten 52 mg Norcurarin-monochlormethylat (50%) und nach einer ebenfalls substanzlosen Zone 31 mg krist. Curarin-dichlorid (Farbreaktionen; Rf-Wert) durch die Säule.

Das rohe Norcurarin-monochlormethylat stellt ein amorphes Pulver dar, das bisher nicht kristallin erhalten werden konnte. Es löst sich in Wasser spielend auf; die Lösung zeigt alkalische Reaktion (pH ~ 8). Die Farb- und Halochromie-Reaktionen sind dieselben wie beim Curarin, nur ist die bei der Cer(IV)-sulfat-Reaktion auftretende Blaufärbung — ähnlich wie beim Norcurarin — unbeständig. Versuche zur Herstellung eines krist. Pikrates oder Jodides verliefen bisher ohne Erfolg.

Zur N-Methylbestimmung hat man 20 mg Norcurarin-monochlormethylat in methanolischer Lösung über wenig Aluminiumoxyd (*Brockmann*) filtriert und das eingedampfte Eluat mit wäss. Pikrinsäurelösung in das Pikrat umgewandelt. Dieses wurde gründlich mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen mehrmals mit Äther ausgekocht. Zur Analyse hat man die Substanz bei 80—90° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{39}H_{42}ON_4$, 2 $C_6H_2O_7N_3$ (1038,9) Ber. $CH_3(N)$ 1,45% Gef. $CH_3(N)$ 1,83%

Gleichzeitig zur Konstanz getrocknetes Curarin-dipikrat gab folgende Analyse:

$C_{40}H_{44}ON_4$, 2 $C_6H_2O_7N_3$ (1053,0) Ber. 2 $CH_3(N)$ 2,85% Gef. $CH_3(N)$ 3,13%

Eine Probe des Pikrates hat man zur Aufnahme des UV.-Spektrums an einer Austauschersäule quantitativ in das Norcurarin-monochlormethylat-hydrochlorid umgewandelt.

Norcurarin-monochlormethylat-hydrochlorid.

$\lambda_{max} = 261 m\mu$	$lg \epsilon = 4,41$	$\lambda_{max} = 262 m\mu$	$lg \epsilon = 4,40$
	297 $m\mu$		4,07
$\lambda_{min} = 232 m\mu$	4,00	$\lambda_{min} = 233 m\mu$	4,01
	285 $m\mu$		3,99

($c = 2,56 \cdot 10^{-5}$; MG = 654; 95-proz. Alk.) ($c = 2,43 \cdot 10^{-5}$; MG = 654; 0,05-n. KOH; 95-proz. Alk.)

Curarin-dichlorid.

$\lambda_{max} = 260 m\mu$	$lg \epsilon = 4,41$	$\lambda_{max} = 260 m\mu$	$lg \epsilon = 4,45$
	296 $m\mu$		4,08
$\lambda_{min} = 230 m\mu$	3,83	$\lambda_{min} = 231 m\mu$	3,93
	285 $m\mu$		4,02

($c = 2,05 \cdot 10^{-5}$; MG = 758; 95-proz. Alk.) ($c = 1,63 \cdot 10^{-5}$; MG = 758; 0,05-n. KOH; 95-proz. Alk.)

Norcurarin.

$\lambda_{max} = 264 m\mu$	$lg \epsilon = 4,42$	$\lambda_{min} = 235 m\mu$	$lg \epsilon = 3,95$
	300 $m\mu$		4,14
			287 $m\mu$
			4,04

($c = 2,12 \cdot 10^{-5}$; MG = 567; 95-proz. Alk.)

Potentiometrische Titration des Pikrates aus Norcurarin-mono-chlor-methylat: 4,795 mg Pikrat in 0,5 ml 80-proz. Methylcellosolve ($c = 9,2 \cdot 10^{-3}$) verbrauchten 0,055 ml 0,1-n. Natronlauge. $pK' = 6,7_8$.

$C_{39}H_{42}ON_4 \cdot 2C_6H_5O_7N_3$ Äqui.-Gew. Ber. 1039 Gef. 1090

Curarin-dipikrat verbrauchte unter den gleichen Bedingungen keine Lauge.

Curarin aus Norcurarin-mono-chlormethylat. 10 mg Mono-chlormethylat hat man bei Gegenwart von etwas Natriumhydrogencarbonat in methanolischer Lösung wie früher beschrieben mit Methyljodid umgesetzt. Nach der Umwandlung in das Chlorid erhielt man 9 mg farbloses krist. Curarin-dichlorid (Farbreaktionen; $R_c = 1,00$). Ein Teil dieses Produktes wurde in das Pikrat umgewandelt; es schmolz nach dem Umlösen aus Aceton-Wasser bei 305–307° (Zers.); die Mischprobe mit authentischem Curarin-dipikrat⁶⁾ schmolz bei der gleichen Temperatur.

Norcurarin-mono-chlormethylat gab mit Äthyljodid nach der Umwandlung in die Chloridform ein krist. Äthyl-methyl-norcurarin-dichlorid, das im Papierchromatogramm nur einen Fleck mit demselben R_f -Wert wie Curarindichlorid zeigte. Das mit Benzylchlorid bereitete Benzyl-methyl-norcurarin-dichlorid konnte nur als amorphes Pulver erhalten werden; es zeigte im Papierchromatogramm mit Lösungsmittel D nur einen Fleck mit dem R_c -Wert = 1,45.

Partielle Quartärnisierung der „Tetrahydrobase“⁽³⁾⁹⁾ aus Curarin. Die Methylierung der halbneutralisierten ditertiären Tetrahydrobase und die weitere Aufarbeitung geschah wie beim Norcurarin. Beim Papierchromatogramm („D“-Gemisch) traten 3 Flecken mit $R_c = 1,83$; 11 und 16 auf. Ersterer rührt vom Dichlormethylat der Tetrahydrobase, letzterer von unveränderter ditertiärer Tetrahydrobase her. Der Fleck mit $R_c = 11$ wurde eluiert, bei Gegenwart einer Spur Natriumhydrogencarbonat methyliert und in das Chlorid umgewandelt. Nach Farbreaktionen und R_c -Wert lag jetzt das Dimethochlorid der Tetrahydrobase vor.

Partielle Quartärnisierung von Nor-dihydro-toxiferin. 4,97 mg reines Pikrat¹⁴⁾ wurde in Wasser-Aceton über eine sorgfältig ausgewaschene Säule von Amberlit IRA 410 (Hydroxyl-Form) filtriert. Die durchlaufende farblose Lösung tropfte in eine Mischung aus 1 ml Wasser und 0,49 ml 0,01-n. Salzsäure ein. Die Säule wurde gut nachgewaschen. Anschließend wurde das halbneutralisierte Eluat im Vakuum zur Trockene gebracht. Ein Teil des Rückstandes wurde bei Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat in das Dijod- bzw. Dichlormethylat umgewandelt. Die Hauptmenge des Rückstandes hat man, wie früher beschrieben, mit Methyljodid umgesetzt. Das daraus gewonnene Chlorid-Gemisch gab im Papierchromatogramm drei Flecken: $R_c = 1,32$, Cer(IV)-sulfat-Reaktion: (blau)-violett \rightarrow gelblich; $R_c = 5,3$, Cer(IV)-sulfat-Reaktion: (blau)-violett; $R_c = 14$, Cer(IV)-sulfat-Reaktion: rosa violett.

Der erste Fleck stellte Dihydro-toxiferin-dichlorid (Nor-dihydro-toxiferin-dichlormethylat), der letzte ditertiäres Nor-dihydro-toxiferin und der mittlere Nor-dihydro-toxiferin-mono-chlormethylat dar. Methylierung des letzteren lieferte die Substanz mit $R_c = 1,32$ (Dihydro-toxiferin-dichlorid).

Partielle Quartärnisierung der Base „B“ aus Calebassin. Durch Hofmannschen Abbau von Calebassin erhielt man neben anderen Stoffen eine krist. tert. Base „B“⁽²¹⁾, die nach halber Neutralisation wieder drei Stoffe gab mit folgenden R_c -Werten: 1,69 (Dichlormethylat), 6,8 (Mono-chlormethylat) und 12 (Ausgangsmaterial). Die Substanz $R_c = 6,8$ gab bei der weiteren Methylierung wiederum das diquartäre Salz $R_c = 1,69$.

Partielle Quartärnisierung von Nor-hydro-fluorocurin¹⁹⁾. Der Versuch wurde gleich wie die voranstehenden ausgeführt. Im Papierchromatogramm erhielt man aber nur zwei Flecken mit $R_c = 4,0$ und 7,8; beide gaben carminrote Cer(IV)-sulfat-Reaktionen. Ersterer stammt vom Hydro-fluorocurin-chlorid, letzterer vom tertiären Nor-hydrofluorocurin. Hydro-fluorocurin und damit Fluorocurin und Mavacurin sind deshalb monomer.

²¹⁾ Vgl. eine spätere Mitteilung.

Zusammenfassung.

Durch Einwirkung von Methyljodid auf das mit Salzsäure zur Hälfte versalzene Norcurarin konnte ein Monojodmethylat (und daraus das entsprechende Chlormethylat) des Curarins dargestellt werden, welches auf 38 C-Atome 1 Mol JCH_3 bzw. ClCH_3 gebunden enthält. Daraus ergibt sich, dass die bisher für Curarin richtiggehaltene Formel mit 20 C-Atomen zu verdoppeln ist und dass in dem vorgenannten Methylierungsprodukt ein Norcurarin-monochlormethylat vorliegt, welches durch weitere Methylierung in Norcurarin-dichlormethylat übergeführt werden kann, das mit natürlichem Curarin-dichlorid identisch ist.

Auf ähnlichem Wege konnten auch für die Calebassen-Alkaloide C-Dihydro-toxiferin, C-Calebassin (und indirekt C-Alkaloid D) Formeln wahrscheinlich gemacht werden, welche doppelt so gross sind wie die bisher verwendeten, d. h. für Dihydro-toxiferin $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_4^{\oplus\oplus}$, für C-Calebassin $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{N}_4^{\oplus\oplus}$ und für C-Alkaloid D $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{N}_4^{\oplus\oplus}$. Dagegen bedürfen die Molekularformeln der von uns früher genauer untersuchten Alkaloide Mavacurin und Fluorocurin keiner Veränderung; ihre Molekularformeln entsprechen den früher verwendeten, d. h. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ON}_2^{\oplus}$ für Mavacurin und $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2^{\oplus}$ für Fluorocurin.

Wahrscheinlich müssen die Formeln der meisten in den Chromatogrammen langsam wandernden Calebassen-Alkaloide, die zugleich die stärksten Curarewirkungen besitzen, verdoppelt werden. Die hohe Curarewirkung dieser Verbindungen ist demnach auf ihren biquarternären Charakter zurückzuführen.

Alle bisherigen Erfahrungen über das chemische Verhalten der Calebassen-Alkaloide machen es wahrscheinlich, dass die „bimolekularen“ Verbindungen, d. h. diejenigen mit den hohen Molekulargewichten, aus 2 gleichen (oder sehr ähnlichen) Molekelhälften bestehen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.
