

19. Zur Konstitution des C-Curarins

Vorläufige Mitteilung

41. Mitteilung über Calebassenalkaloide¹⁾

von **W. von Philipsborn, W. Arnold, J. Nagyvari, Karl Bernauer, H. Schmid** und **P. Karrer**

(13. X. 59)

Die wichtigsten bisher am C-Curarin (I), einem Hauptalkaloid aus Calebassen-curare²⁾, erhobenen Befunde lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Die Summenformel beträgt $C_{40}H_{44-46}ON_4^{\oplus\oplus 3)}$. Thermolyse im Hochvakuum liefert das bitertiäre, zwei basische $N_{(b)}$ -Atome enthaltende Norcurarin (II)⁴⁾, $C_{38}H_{38-40}ON_4$, das sich durch Methylierung in I zurückverwandeln lässt. Bei der Zinkstaubdestillation von II entstehen β -Äthylindol, Carbazol, 1-Methylcarbazol und β -Äthylpyridin⁵⁾. Das Sauerstoffatom im Curarin (I) liegt in einer Äthergruppierung³⁾⁶⁾ vor, wie entsprechende IR.-Banden (CCl_4) des Norcurarins (II) bei $8,35 \mu$, der durch HOFMANN'schen Abbau erhaltenen Base III⁷⁾⁸⁾⁶⁾, $C_{40}H_{42}ON_4$, und ihrer Tetrahydro- und Octahydro-Derivate IV⁷⁾⁸⁾⁶⁾ und V⁷⁾⁸⁾⁶⁾ bei $8,55-8,57 \mu$ aufzeigen. Die Ätherbase III wird aus Curarin (I) unter Einwirkung von Lauge durch einen zweifachen vinylogenen HOFMANN'schen Abbau gebildet.

Die Differenz der in Alkohol aufgenommenen UV.-Spektren von III und IV gibt eine einzige Bande bei $226 m\mu$ ($\epsilon = 22400$), diejenige der Spektren der Dimethochloride von III und IV eine solche bei $225 m\mu$ ($\epsilon = 29000$) und diejenige von III und Norcurarin (II) eine solche bei $228 m\mu$ ($\epsilon = 22000$)⁸⁾. BOEKELHEIDE, CEDER, NATSUME & ZÜRCHER⁹⁾ haben kürzlich durch Erhitzen eines Gemisches von Curarin-dichlorid und Curarin-dihydroxyd eine monoquartäre Base VI, $C_{40}H_{43-45}ON_4^{\oplus}$, erhalten, die durch einen zweiten HOFMANN-Abbau in III übergeht. Subtrahiert man vom UV.-Spektrum des VI-Chlorides die UV.-Spektren von Curarin-dichlorid und der Tetrahydro-Base IV, wobei man die beiden letzteren mit halber Extinktion einsetzt, so resultiert eine Bande bei $224 m\mu$ ($\epsilon = 14100$) (Alkohol). Dadurch ist erneut gezeigt, dass die Base III die Butadien-Seitenkette *zweimal* enthält.

Von grosser Wichtigkeit für die Chemie des Curarins sind die Befunde, dass einerseits das Alkaloid beim Behandeln mit konz. Salzsäure¹⁰⁾¹¹⁾ oder Bromwasserstoff-

¹⁾ 40. Mitteilung: F. BERLAGE, K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **42**, 2650 (1959).

²⁾ H. WIELAND, W. KONZ & R. SONDERHOFF, *Liebigs Ann. Chem.* **527**, 160 (1937).

³⁾ W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **39**, 913 (1956).

⁴⁾ P. KARRER & H. SCHMID, *Helv.* **29**, 1853 (1946).

⁵⁾ H. SCHMID, A. EBNÖTHER & P. KARRER, *Helv.* **33**, 1486 (1950).

⁶⁾ Diss. W. v. PHILIPSBORN, Universität Zürich 1956.

⁷⁾ H. WIELAND, H. J. PISTOR & K. BÄHR, *Liebigs Ann. Chem.* **547**, 140 (1941).

⁸⁾ W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **38**, 1067 (1955).

⁹⁾ V. BOEKELHEIDE, O. CEDER, M. NATSUME & A. ZÜRCHER, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 2256 (1959).

¹⁰⁾ A. ZÜRCHER, O. CEDER & V. BOEKELHEIDE, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 1500 (1958).

¹¹⁾ H. FRITZ & TH. WIELAND, *Liebigs Ann. Chem.* **611**, 277 (1958).

säure¹²⁾ in etwa 5–10% Ausbeute C-Fluorocurarin (VIII)^{13a)}¹⁴⁾ liefert und andererseits durch Photooxydation von festem C-Dihydro-toxiferin (IX)¹⁵⁾ gebildet wird¹⁶⁾.

Durch partielle Quartärisierung von Norcurarin (II) erhält man Norcurarin-monochlormethylat³⁾, welches jetzt zur Kristallisation gebracht werden konnte und auf die Formel $C_{39}H_{41}ON_4^{\oplus}Cl^{\ominus}$ stimmende Analysenwerte gibt. Der Stoff enthält 1 N-Methylgruppe. Auch das entsprechende Jodid $C_{39}H_{41}ON_4^{\oplus}J^{\ominus}$ ist schön kristallisiert. Da das Chlorid ferner bei der Papierchromatographie in verschiedenen Lösungsmittelgemischen nur einen Fleck gibt, (R_c -Werte: in Gemisch C 6,20; in D 2,76; in n-Butanol-Wasser 1,78) handelt es sich zweifellos um eine einheitliche Verbindung. Beim Behandeln von reinstem Norcurarin-monochlormethylat mit Methyljodid-[¹⁴C] entsteht nach Austausch des Jodions gegen Chlorion radioaktives C-Curarin-dichlorid³⁾, in welchem eine N_(b)-Methylgruppe mit ¹⁴C signiert ist. Dieses radioaktive Curarin-dichlorid liefert beim Erhitzen mit 63-proz. Bromwasserstoffsäure während 70 Min. auf 55–60° ca. 7% C-Fluorocurarin-chlorid, das nach sorgfältiger Reinigung und zehnstündigem Trocknen im Hochvakuum bei 100° gegen das unter gleichen Bedingungen getrocknete radioaktive Curarin-dichlorid ausgezählt worden ist. In der gleichen Weise sind die Aktivitäten der entsprechenden Jodide miteinander verglichen worden. Man findet:

$$\frac{\text{molare Aktivität des C-Fluorocurarin-chlorids (MG 342,9)}^7)}{\text{molare Aktivität des C-Curarin-dichlorids (MG 717,7)}^{17)}} = 0,50 \pm 0,01$$

und

$$\frac{\text{molare Aktivität des C-Fluorocurarin-jodids (MG 434,2)}^{13)}}{\text{molare Aktivität des C-Curarin-dijodids (MG 856,3)}^{17)}} = 0,50 \pm 0,01.$$

Die säurekatalysierte Spaltung von C-Curarin in C-Fluorocurarin (VIII) braucht, wie wir durch Versuche im Hochvakuum geprüft haben, keinen Sauerstoff. Das Experiment mit dem radioaktiven Alkaloid beweist, dass C-Curarin aus zwei in bezug auf das Kohlenstoffgerüst gleichen Hälften aufgebaut ist, welche das *Skelett des C-Fluorocurarins* haben.

Die Tetrahydro-Base IV geht beim 22-stündigen Erhitzen mit 1 N Salzsäure auf 56° unter Luftausschluss in eine aus Aceton kristallisierende Base VII mit rotvioletter Cer(IV)-sulfat-Reaktion über, welche Kristalllösungsmittel enthält und unscharf zwischen 125° und 130° schmilzt. Die im Hochvakuum destillierte Indolinbase besitzt die Summenformel $C_{40}H_{48}O_2N_4$ [UV.-Maxima bei 244 und 291 m μ (lg ϵ = 4,34 und 3,68) (85-proz. Äthanol); mit Lauge und verdünnter Säure keine Verschiebung]. Ihr IR.-Spektrum (CCl_4) zeigt eine Bande bei 6,19 μ (Indolin) und eine sehr intensive Bande bei 8,56 μ (Äther). OH-, NH- und Vinylbanden, sowie solche der Gruppierungen $>C=N-$ und $>C=\overset{|}{C}-N<$ fehlen. Die noch als krist. Dipikrat und Dimethopikrat charakterisierte Indolinbase VII enthält zwei Buten-(2)-yl-(2)-Seitenketten

¹²⁾ J. NAGYVARI, unveröffentlicht.

¹³⁾ W. v. PHILIPSBORN, H. MEYER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **41**, 1257 (1958).

^{13a)} W. v. PHILIPSBORN, K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **42**, 461 (1959).

¹⁴⁾ H. FRITZ, E. BESCH & TH. WIELAND, *Angew. Chem.* **71**, 126 (1959).

¹⁵⁾ K. BERNAUER, F. BERLAGE, W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **41**, 2293 (1958).

¹⁶⁾ K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **40**, 1999 (1957).

¹⁷⁾ Molekulargewicht auf Grund einer C,H-Analyse ermittelt.

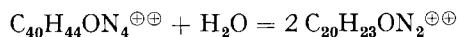
(Acetaldehyd, kein Formaldehyd bei der Ozonisierung; keine Propionsäure bei der Mikrochromsäureoxydation), im Gegensatz zur Ausgangsbasis IV, die ein Gemisch von Substanzen mit Buten-(2)-yl-(2)- und Buten-(1)-yl-(2)-Seitenketten zu sein scheint⁸⁾. Katalytische Hydrierung von VII liefert ein kristallisiertes Tetrahydroderivat, das auch aus der Octahydrobasis V mit heisser 1N Salzsäure entsteht, und das bei der Chromsäureoxydation neben Essigsäure und etwas Propionsäure Methyläthyllessigsäure gibt.

In 10N Salzsäure zeigt die Indolinbasis VII ein UV.-Spektrum mit Maxima bei 243 ($\log \epsilon = 4,16$), 248 ($\log \epsilon = 4,13$) und 315 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,13$), ähnlich den Spektren von C-Calebassin-dichlorid¹⁸⁾ und Isodihydro-N_(a)-methyl-fluorocurarin-chlorid¹³⁾ in starker Salzsäure. Aus einer solchen Lösung lässt sich die Indolinbasis VII unverändert zurückisolieren (Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektren).

Nach den obigen Daten enthält die Indolinbasis VII, C₄₀H₄₈O₂N₄, ihre zwei Sauerstoffatome in Äthergruppierungen, woraus folgt, dass ihr auf gleicher Oxydationsstufe stehender Vorläufer, die Tetrahydrobasis IV, neben den zwei Seitenkettendoppelbindungen und der Äthergruppierung zwei weitere, *zentralgelegene*, Doppelbindungen enthalten muss. Diese beiden letztgenannten Doppelbindungen und die Äthergruppierung sind auch in den Basen III und V, sowie in Norcurarin (II) und C-Curarin (I) vorhanden, denn diese Verbindungen zeigen – wenn man von der Absorption der beiden Butadienchromophore in III absieht – nahezu gleiche UV.-Spektren wie IV, und alle besitzen wie dieses eine intensive IR.-Bande im Bereich von 5,97–6,04 μ (tertiäre Basen in CCl₄, C-Curarin in KBr), die für diese beiden zentral gelegenen Doppelbindungen $\left(\begin{array}{c} >C=C-N< \\ | \\ \phantom{>C=C-N<} \end{array} \right)$ charakteristisch ist.

Im Gegensatz zum UV.-Spektrum des Norcurarins (II) erleiden aber die UV.-Spektren der Basen III, IV und V eine charakteristische Verschiebung in Richtung auf ein α -Methylenindolinspektrum, wenn man den Spektrallösungen Mineralsäure zusetzt. Die gleiche Erscheinung beobachtet man beim Quartarisieren der Basen III, IV und V an den N_(b)-Atomen⁸⁾. Diese spektralen Verschiebungen sind vorläufig schwer deutbar.

Da C-Curarin (I) durch Photooxydation von C-Dihydrotoxiferin, C₄₀H₄₆N₄^{⊕⊕} (IX), entsteht, andererseits aber, wie gezeigt, neben der Äthergruppierung zwei zentral gelegene Doppelbindungen enthält, ist für das Alkaloid eine Formel mit 46 H-Atomen auszuschliessen. Eine H₄₂-Formel kommt auf Grund der analytischen Daten von C-Curarin (I) und seiner Derivate nicht in Frage. Es ist ihm daher die Formel C₄₀H₄₄ON₄^{⊕⊕} zuzuschreiben; d. h. C-Curarin (I) steht auf der gleichen Oxydationsstufe wie C-Fluorocurarin (VIII), und seine Spaltung in diese Verbindung ist als einfache Hydrolyse zu formulieren:



Für C-Curarin (I) ist nach dem Gesagten eine der beiden Formeln Ia oder Ib zumindest sehr wahrscheinlich, zumal man in Anbetracht der relativen Säurestabilität des Alkaloids eine Vierring-aminoacetal-Gruppierung ausschliessen kann. Die UV.-Spektren von C-Curarin (I)¹⁹⁾ und Norcurarin (II) sind verschieden von dem des C-Dihydrotoxiferins (IX)¹⁹⁾ und ähneln mehr einem Indolinspektrum. Für die Chromo-

¹⁸⁾ K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 41, 673 (1958).

¹⁹⁾ J. KEHRLE, H. SCHMID, P. WASER & P. KARRER, *Helv.* 36, 102 (1953).

phore der Formeln Ia und Ib fehlen aber noch geeignete Modells-substanzen. Eine sichere Entscheidung zwischen den beiden Formeln ist z. Zt. nicht möglich.

Es ist bemerkenswert, dass eine Verbindung, die, wie die Indolinbase VII, einen durch zwei Äthersauerstoffatome überbrückten, doppelbindungsfreien zentralen Achterring enthält, aus C-Curarin (I) oder Norcurarin (II) bisher nicht zugänglich ist.

Die Indolinbase VII haben wir inzwischen in ein sauerstofffreies Indolin umwandeln können. Versuche, letzteres mit Dihydrotoxiferin (IX) zu korrelieren, sind im Gange. – Auf die Struktur der Ultracurine²⁰⁾ werden wir später zurückkommen.

Die dem C-Curarin analogen hydroxylhaltigen C-Alkaloide-G¹⁾ und E²¹⁾, die sich von C-Alkaloid-H und C-Toxiferin ableiten, sind in entsprechender Weise zu formulieren, d. h. sie besitzen die Formeln Ia oder Ib mit einer bzw. zwei OH-Gruppen in den Stellungen 18 und 18'.

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG für die gewährte Unterstützung.

ZUSAMMENFASSUNG

Methylierung des einheitlichen, kristallisierten Norcurarin-N_(b)-monomethochlorids mit Methyljodid-[¹⁴C] liefert ein C-Curarin, in welchem nur eine der an beiden N_(b)-Atomen stehenden Methylgruppen durch ¹⁴C markiert ist. Bei der Hydrolyse dieser Verbindung wird C-Fluorocurarin mit der halben molaren Aktivität des eingesetzten C-Curarins-[¹⁴C] gebildet. Auf Grund dieses Befundes und anderer Ergebnisse werden für C-Curarin die Formeln Ia und Ib in Betracht gezogen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität

²⁰⁾ H. FRITZ & H. MEYER, *Liebigs Ann. Chem.* 617, 162 (1958).

²¹⁾ K. BERNAUER, F. BERLAGE, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 41, 1202 (1958).

20. Ozonolyse von Diacetylgitoxigenin

Untersuchung des Verlaufs der alkalischen Hydrolyse bei einigen 14 β -Hydroxyätiensäuren und ihren Methylestern

I. Mitteilung¹⁾

von Max Zingg und Kuno Meyer

(9. XI. 59)

Bei der Verseifung acetylierter Abbauester aus gewissen Bufogeninen²⁾ mit 2,5-proz. KOH-Lösung (in Methanol-Wasser) war beobachtet worden, dass ausser der beabsichtigten Hydrolyse der Estergruppen unerwarteterweise auch in einem ganz erheblichen Ausmass Isomerisierung eingetreten war³⁾. Da allen diesen Abbauestern

¹⁾ Auszug aus dem 3. Teil der Dissertation MAX ZINGG, Basel 1957.

²⁾ K. MEYER, *Helv.* 35, 2444 (1952) (Resibufogenin); ST. PATAKI & K. MEYER, *Helv.* 38, 1631 (1955) (Marinobufagin); J. P. RUCKSTUHL & K. MEYER, *Helv.* 41, 2121 (1958) (Cinobufagin).

³⁾ Die Acetoxysäuren verhalten sich demgegenüber völlig normal, d. h. sie erleiden unter denselben Bedingungen der Alkalieinwirkung keine Umlagerung.