

## 67. Zur Kenntnis des Fluorocurins.

10. Mitteilung<sup>1)</sup> über Curarealkaloide aus Calebassen

von H. Bickel, E. Giesbrecht, J. Kebrle, H. Schmid und P. Karrer.

(25. I. 54.)

Unter den bisher kristallisiert erhaltenen Calebassen-Inhaltsstoffen finden sich zwei gelbe, im UV. stark fluoreszierende quartäre Alkaloide, das Fluorocurin<sup>2)</sup> und das Fluorocurinin<sup>3)</sup>, die, wie ihre UV.-Absorptionsspektren zeigen, wahrscheinlich ein Indoxylgerüst enthalten<sup>4)</sup>.

Bei einer neuerlichen Aufarbeitung von südamerikanischem Calebassen-Curare aus dem Orinoco-Gebiet sind wir in den Besitz von einigen hundert Milligrammen Fluorocurin-pikrat gelangt, so dass eine etwas eingehendere Untersuchung dieses Alkaloides möglich war.

Dem stark rechtsdrehenden Fluorocurin haben wir früher<sup>2)</sup> die Bruttoformel  $C_{20}H_{23}O_2N_2^+$  zugeschrieben. Die Analysen der nachstehend aufgeführten Fluorocurin-Abkömmlinge passen aber besser auf die wasserstoffreichere Formel  $C_{20}H_{25}O_2N_2^+$ . Fluorocurin enthält eine  $N-CH_3$ , aber keine  $OCH_3$ -Gruppe<sup>2)</sup>.

Thermische Zersetzung des amorphen Fluorocurin-chlorids im Hochvakuum bei  $190-230^\circ$  lieferte in 57–58-proz. Ausbeute das schön kristallisierende, gelbe,  $N-CH_3$ -freie Norfluorocurin  $C_{19}H_{22}O_2N_2$  (Äquivalentgewicht ber. 310; gef. 311) vom Smp.  $200-201^\circ$ . Die Norbase gibt dieselben Farbreaktionen wie Fluorocurin-chlorid (siehe exp. Teil) und lässt sich mit Methyljodid in das kristallisierte Fluorocurin-jodid zurückverwandeln. Die UV.-Absorption von Norfluorocurin wird nur wenig vom pH beeinflusst; das Spektrum in saurer Lösung entspricht weitgehend demjenigen von Fluorocurin (Fig. 1). Die Norbase gab mit Essigsäure-anhydrid-Pyridin ein amorphes Acetat, das sich nach erfolgter Quaternisierung in das krist. Acetylfluorocurin-pikrat  $C_{22}H_{27}O_3N_2$ ,  $C_6H_2O_7N_3$  vom Smp.  $186-187^\circ$  überführen liess. Dieselbe Verbindung wird auch aus Fluorocurin gewonnen. Im Acetat kann der Acetylrest nicht am Indoxyl-Stickstoff haften, da die Spektren von Fluorocurin und Acetylfluorocurin sehr ähnlich sind<sup>5)</sup>. Diese Reaktionen und die Beobachtung, dass sich das Acetat schon mit kalter 2-n. Lauge verseifen lässt, zeigen, dass im Alkaloid eine, vermutlich primäre oder sekundäre alkoholische Hydroxylgruppe vorliegt, und dass das basische N(b)-Atom tertiär ist. Das nicht basische

<sup>1)</sup> 9. Mitteilung, Helv. **36**, 345 (1953).

<sup>2)</sup> H. Schmid & P. Karrer, Helv. **30**, 2081 (1947).

<sup>3)</sup> H. Schmid, J. Kebrle & P. Karrer, Helv. **35**, 1864 (1952).

<sup>4)</sup> J. Kebrle, H. Schmid, P. Waser & P. Karrer, Helv. **36**, 102 (1953).

<sup>5)</sup> Andernfalls würde die langwellige Bande eine Verschiebung um mehr als  $60\text{ m}\mu$  nach kurzen Wellen erleiden. B. Witkop, Am. Soc. **72**, 614 (1950).

N(a) entstammt der Indoxylgruppierung. Bei der Oxydation von Norfluorocurin nach *Kuhn-Roth* entstanden 0,82 Mol einer leicht flüchtigen Säure, die sich papierchromatographisch als Essigsäure identifizieren liess. Neben der C-Methylgruppe enthält Fluorocurin noch eine aliphatische Doppelbindung. Bei der katalytischen Hydrierung nahm Norfluorocurin zwar je nach den Bedingungen 1,5—3 Mol Wasserstoff auf. Bei einem präparativen Versuch (Platinoxyd; Eisessig),

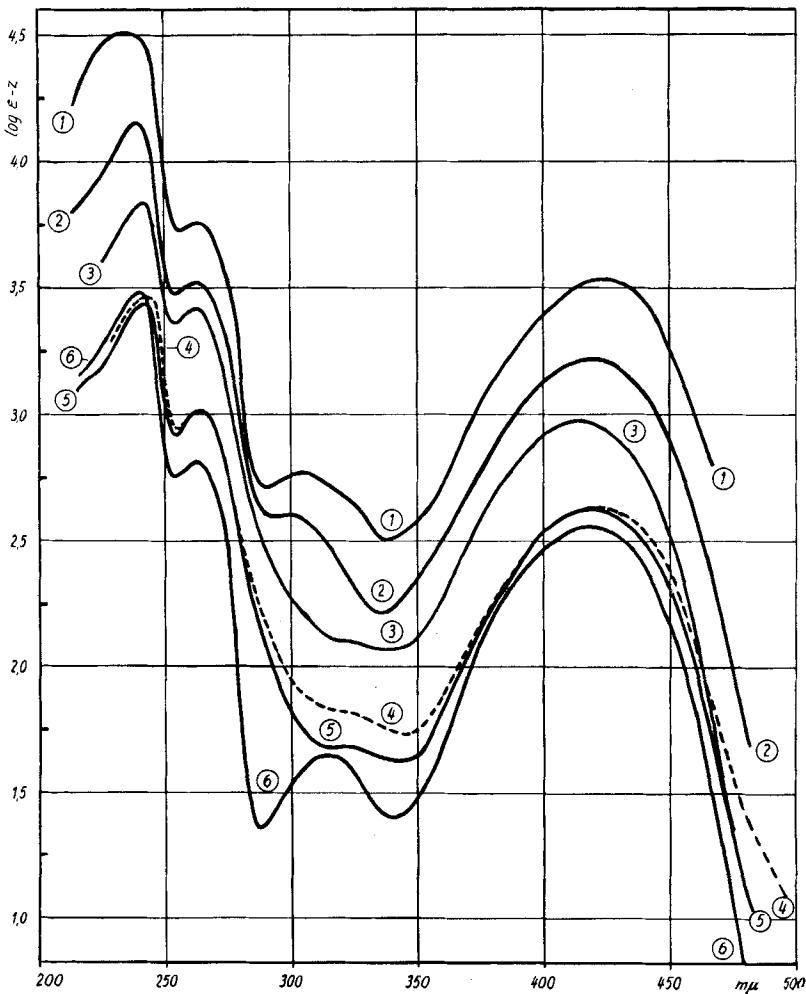


Fig. 1. UV.-Absorptionsspektren.

- |  |          |
|--|----------|
| Kurve 1: Norfluorocurin-jodmethylat in Wasser            | Z = 0.   |
| Kurve 2: Acetylfluorocurin-chlorid in Wasser             | Z = 0,3. |
| Kurve 3: Dihydro-norfluorocurin in 99-proz. Äthanol      | Z = 0,6. |
| Kurve 4: Norfluorocurin in 96-proz. alkohol. 0,05-n. KOH | Z = 1,0. |
| Kurve 5: Norfluorocurin in 96-proz. Alkohol              | Z = 1,0. |
| Kurve 6: Norfluorocurin in 96-proz. alkohol. 0,05-n. HCl | Z = 1,0. |

den man nach der Aufnahme von zwei Mol Wasserstoff abgebrochen hatte, entstand in grösster Menge nämlich das gelbe, fluoreszierende Dihydro-norfluorocurin  $C_{19}H_{24}O_2N_2$  vom Smp. 241–243°, das dieselben Farbreaktionen wie Norfluorocurin zeigt und nach seinem UV.-Spektrum (Fig. 1) noch das unveränderte Indoxyl-Chromophor besitzt. Das IR.-Spektrum des Norfluorocurins erlaubt die Schlussfolgerung, dass die Doppelbindung nicht einer Vinylgruppierung angehört (Fig. 4 A). Der Doeuvre-Test zeigte ebenfalls die Abwesenheit einer Vinylgruppe an. In kleiner Menge liess sich bei der Hydrierung von Norfluorocurin eine farblose, kristallisierte Substanz (FA) isolieren, die auf Grund ihres Spektrums (Fig. 2) ein hydriertes  $\beta$ -Oxyindolin darstellt.

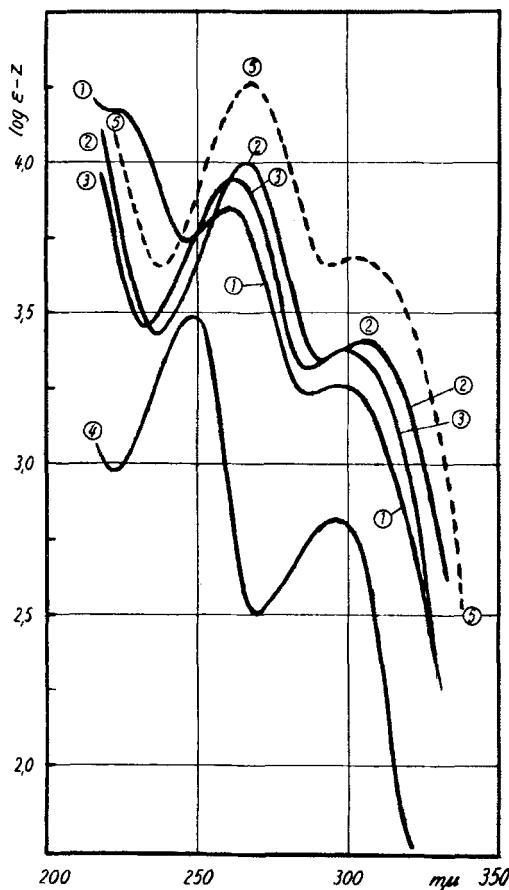


Fig. 2. UV.-Absorptionsspektren.

Kurve 1: Hydro-fluorocurin-jodid in Wasser	Z = 0.
Kurve 2: Norhydro-fluorocurin in 96-proz. Alkohol <sup>1)</sup>	Z = 0.
Kurve 3: Norhydro-fluorocurin in 96-proz. alkohol. 0,05-n. HCl	Z = 0.
Kurve 4: Substanz FD-chlorid in Wasser	Z = 0,6.
Kurve 5: Substanz FA in 99-proz. Alkohol	Z = ca. -0,3.

<sup>1)</sup> Das Spektrum erfährt mit Lauge keine Veränderung.

Um die Indoxylnatur des Fluorocurins weiter zu stützen und um das Alkaloid in eine für den weiteren Abbau geeignete Form überzuführen, haben wir Norfluorocurin mit Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid in guter Ausbeute zum farblosen Norhydro-fluorocurin  $C_{19}H_{24}O_2N_2$  (Äquivalentgewicht ber. 312; gef. 315) vom Smp.  $244 - 246^\circ$  reduziert<sup>1)</sup>. Die Substanz gibt intensive Carminrotfärbungen mit Cer(IV)-sulfat und konz. Salpetersäure und besitzt ein Indolin-Spektrum<sup>2)</sup> (Fig. 2). In analoger Weise verlief die Reduktion des Fluorocurin-chlorids zum Hydro-fluorocurin, das als kristallisiertes Chlorid und Jodid zur Analyse gelangte. Sein Spektrum stimmt mit demjenigen des Norhydro-fluorocurins in saurer Lösung weitgehend überein. Hydro-fluorocurin-jodid liess sich auch aus Norhydro-fluorocurin und Methyljodid bereiten. Das tertiäre N(b)-Atom liegt nicht in einer aliphatischen  $\text{--C}=\text{N}^{\oplus}\text{--}$ -Gruppierung vor, da solche Bindungen mit  $\text{LiAlH}_4$ <sup>3)</sup> oder  $\text{NaBH}_4$ <sup>4)</sup> reduziert werden; es gehört somit zwei Ringen gemeinsam an.

Mit warmer 0,5-n. Schwefelsäure lagert sich Norhydro-fluorocurin unter Wasserabspaltung zu einer tertiären Indolbase  $C_{19}H_{22}ON_2$  um, die als Hydrochlorid kristallisierte, eine intensive carminrote Zimtaldehyd-Salzsäure-Reaktion<sup>5)</sup> gibt und das typische Spektrum eines im Benzolkern unsubstituierten 2,3-disubstituierten Indols besitzt (Fig. 3). Die beschriebenen Umwandlungen sind charakteristisch für 2,2-disubstituierte  $\Psi$ -Indoxyle, deren Chromophor im Fluorocurin damit als bewiesen gelten darf.

Die durch Säure katalysierte Umlagerung des quaternären Hydrofluorocurins führte zu einem quartären Indolderivat  $C_{20}H_{25}ON_2^{\oplus}$ , das als Pikrat vom Smp.  $179 - 180^\circ$  und als Jodid vom Smp.  $177,5 - 179^\circ$  gefasst wurde. Beide Salze erwiesen sich auf Grund der Analysen, Mischproben, Farbreaktionen, Papierchromatogramme und UV.-Spektren (Fig. 3) mit Mavacurin-pikrat bzw. dessen Jodid identisch. Damit sind zum erstenmal zwei strukturell verschiedene Alkaloide aus Calebassencurare miteinander verknüpft worden. C-Mavacurin ist vor kürzerer Zeit erstmalig von *Th. Wieland & H. Merz*<sup>5)</sup> aus der südamerikanischen Droge Mavacure sowie aus Calebassen, die auch Fluorocurin enthalten, als kristallisiertes Pikrat isoliert worden. Inzwischen haben auch wir sein Vorkommen in Fluorocurin-haltigen Calebassen- und Fluorocurin-haltigen Rinden von *Strychnos toxicifera* nachgewie-

<sup>1)</sup> Vgl. analoge Reduktionen z. B. ausgeführt von *B. Witkop*, Am. Soc. **72**, 614 (1950).

<sup>2)</sup> *Helv.* **36**, 106 (1953). Der  $\beta$ -Oxyindolin-Abkömmling Chinamin zeigt Maxima bei  $244 \mu\text{m}$  ( $\log \epsilon = 3,94$ ) und  $300 \mu\text{m}$  ( $\log \epsilon = 3,38$ ). *C. C. J. Culvenor, L. J. Goldsworthy, K. S. Kirby & Sir Robert Robinson*, Soc. **1950**, 1485; *B. Witkop*, Am. Soc. **72**, 2311 (1950).

<sup>3)</sup> *H. Schmid & P. Karrer*, Helv. **32**, 960 (1949).

<sup>4)</sup> *B. Witkop & J. B. Patrick*, Am. Soc. **75**, 4474 (1953).

<sup>5)</sup> *Th. Wieland & H. Merz*, B. **85**, 731 (1952). Wir danken Hrn. Prof. *Th. Wieland* aufs beste für die Vergleichung seines Mavacurin-Präparates mit dem unserigen, die Identität ergab.

sen<sup>1)</sup>. Das gemeinsame Vorkommen des Indoxylalkaloïdes Fluorocurin und des Indol-alkaloïdes Mavacurin lehnt der schon von *B. Witkop* ausgesprochenen Ansicht eine Stütze, nach der Fluorocurin in der Pflanze

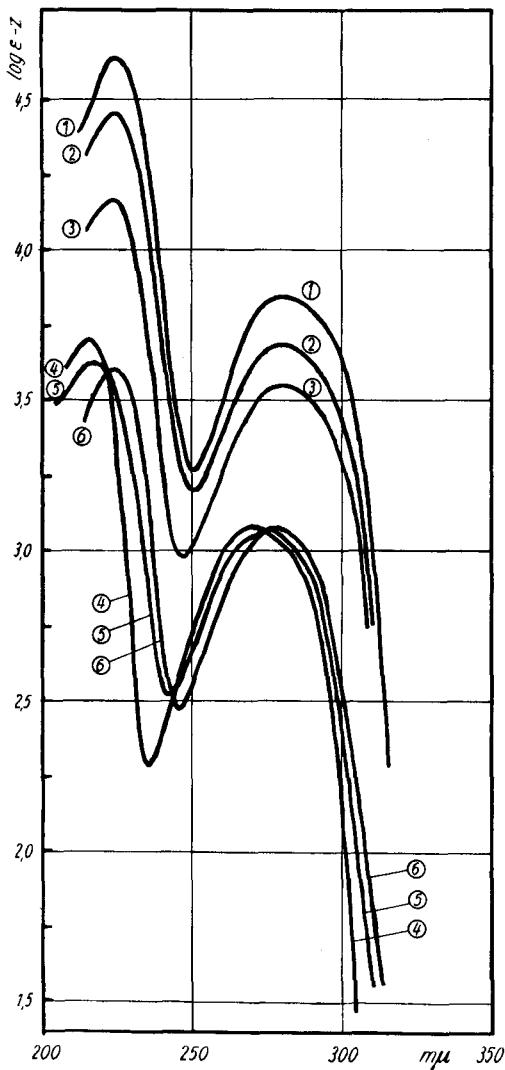
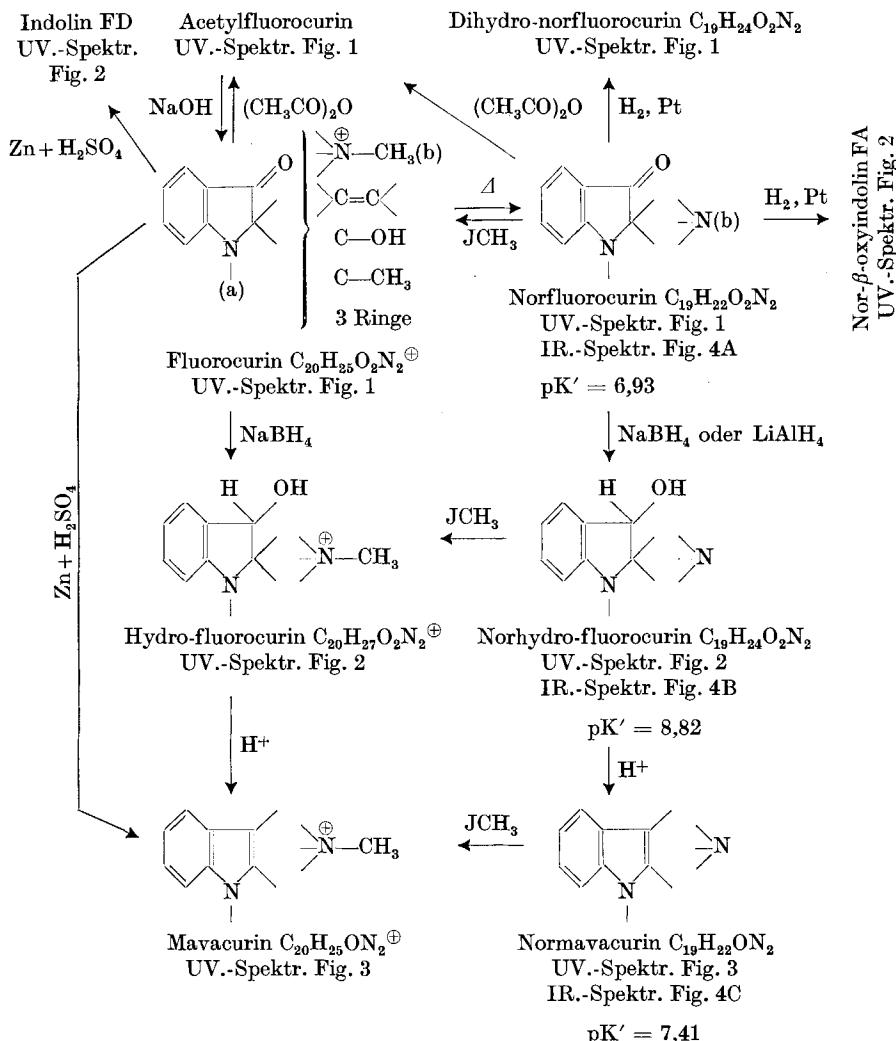


Fig. 3. UV.-Absorptionsspektren.

Kurve 1: Mavacurin-jodid aus Fluorocurin in Wasser	Z = 0.
Kurve 2: Mavacurin-jodid aus Strychnos toxifera in Wasser	Z = 0,2.
Kurve 3: Mavacurin-chlorid, Präparat von <i>Th. Wieland</i> , in Wasser	Z = 0,3.
Kurve 4: Normavacurin in 96-proz. alkohol. 0,05-n. HCl	Z = 0,8.
Kurve 5: Normavacurin in 96-proz. Alkohol	Z = 0,8.
Kurve 6: Normavacurin in 96-proz. alkohol. 0,05-n. NaOH	Z = 0,8.

<sup>1)</sup> Diese Untersuchung wird von *H. Asmis* ausgeführt.

durch Oxydation eines Indol-alkaloides über ein  $\beta$ -Oxy-indolenin, gefolgt von Umlagerung, gebildet wird<sup>1)</sup>. Aus Materialmangel haben wir noch keine diesbezüglichen systematischen Versuche ausgeführt, doch möchten wir auf die Beobachtung hinweisen, dass sich beim Reinigen von Normavacurin-hydrochlorid in den Mutterlaugen allmählich in kleiner Menge ein gelber, fluoreszierender Stoff bildete, der sich nach der Quaternisierung durch Fluoreszenz, Farbreaktionen und Papierchromatogramme als Fluorocurin identifizieren liess.



<sup>1)</sup> B. Witkop, Angew. Ch. **65**, 467 (1953); B. Witkop & J. B. Patrick, Am. Soc. **73**, 2188 (1951).

Schliesslich sei noch erwähnt, dass sich Mavacurin als Pikrat – in allerdings schlechter Ausbeute – auch bei der Reduktion von Fluoroorcurin-chlorid mit Zink und Schwefelsäure gewinnen liess. Daneben konnte ein bei  $181 - 183^{\circ}$  schmelzendes Pikrat (FD) abgetrennt werden, das sich von einer quartären Indolinbase ableitet und das durch Reduktion der Carbonylgruppe im Indoxyl-Anteil oder durch Reduktion der Doppelbindung im Indol-Gerüst entstanden sein muss (Spektrum Fig. 2).

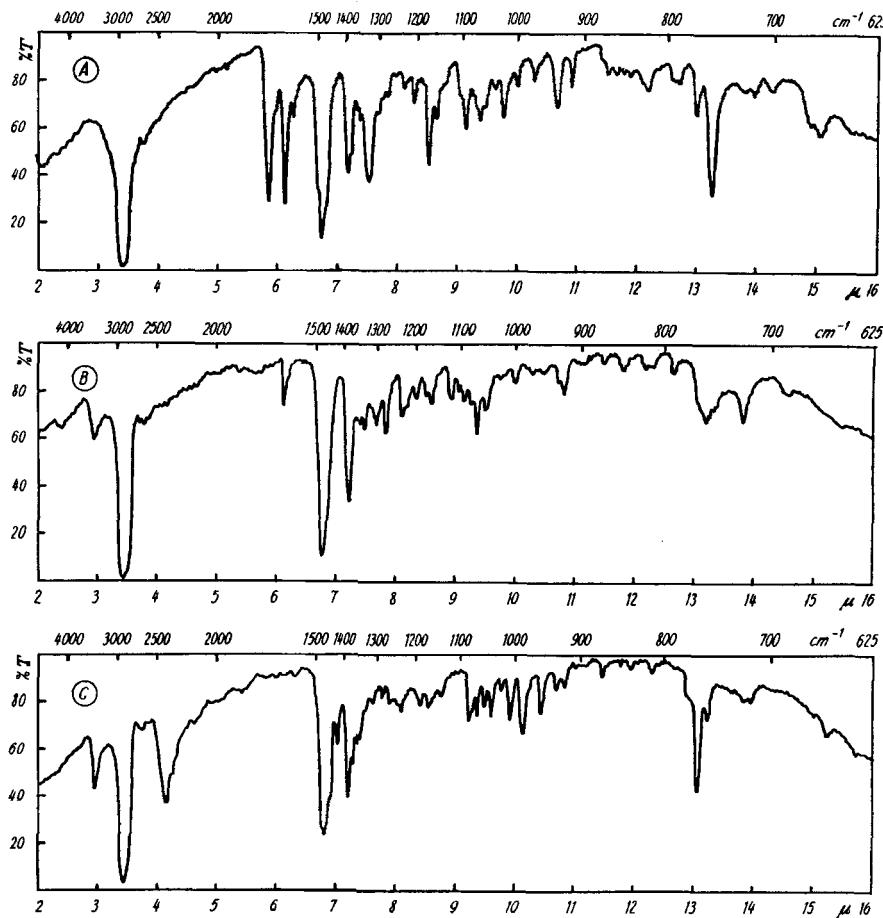


Fig. 4.

IR.-Absorptionsspektren<sup>1)</sup>.

Kurve A: Norfluoroorcurin in Nujol.

Kurve B: Norhydro-fluoroorcurin in Nujol.

Kurve C: Normavacurin-hydrochloride in Nujol.

<sup>1)</sup> Diese Spektren verdanken wir Herrn Prof. Hs. H. Günthardt, ETH., Zürich.

Vorstehend sind die mit dem Fluorocurin ausgeführten Umsetzungen zusammengefasst. Die Frage, ob der N(a)-Stickstoff substituiert ist oder nicht, muss noch offen bleiben, obwohl die UV.-Spektren von Fluorocurin und Norfluorocurin eher für eine solche Substitution sprechen.

Die Basizität<sup>1)</sup> von Normavacurin entspricht weitgehend denjenigen von anderen Indol- und Indolin-alkaloiden (z. B. pK': Dihydro-corynanthein 7,17; Yohimbin 7,13; N-Methylyohimban 7,16; Strychnin 7,35<sup>2)</sup>).

Die IR.-Spektren stehen mit den oben aufgestellten Partialformeln im Einklang. Im IR.-Spektrum von Norfluorocurin (Fig. 4 A) erkennt man Banden bei 5,91  $\mu$  (Fünfring-Carbonyl), 6,18  $\mu$  ( $\text{Ar}-\overset{\downarrow}{\text{N}}-\text{CR}_1\text{R}_2$ ), 10,29  $\mu$  ( $\text{C}=\text{C}$ ) und 13,3  $\mu$  (o-disubstituiertes Benzol). Das Spektrum von Norhydro-fluorocurin (Fig. 4 B) zeigt Banden bei 2,95  $\mu$  ( $\text{OH}$ ) und 6,18  $\mu$  ( $\text{Ar}-\overset{\downarrow}{\text{N}}-\text{CR}_1\text{R}_2$ ) aber keine  $\text{C}=\text{O}$ -Absorption mehr, während in der Kurve von Normavacurin-hydrochlorid (Fig. 4 C) die OH-Bande bei 2,96  $\mu$  und die  $\text{N}^{\oplus}-\text{H}$ -Bande bei 4,15  $\mu$  vorhanden ist. Alle drei Spektren haben aromatische Banden bei 6,75 bis 6,8  $\mu$ .

Die vorliegende Untersuchung wurde aus Mitteln unterstützt, welche der *Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* und die *Eidg. Volkswirtschafts-Stiftung* zur Verfügung stellten. Wir sprechen beiden Institutionen unseren besten Dank aus.

### Experimenteller Teil<sup>3)</sup>.

**Acetylfluorocurin-pikrat:** Das aus 21 mg Fluorocurin-pikrat bereitete Chlorid wurde nach dem Trocknen mit 2 ml trockenem Pyridin und 1,5 ml Essigsäureanhydrid 24 Std. bei 30° und 1 1/2 Std. bei 70° stehengelassen. Anschliessend hat man im Vakuum eingedampft, den Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit wässriger Pikrinsäure-Lösung das amorphe Pikrat gefällt. Durch zweimaliges Umlösen aus Aceton-Wasser erhielt man 12 mg dunkelgelbe, derbe Nadeln vom Smp. 186—187°. Misch-Smp. mit Fluorocurin-pikrat deutlich erniedrigt. Zur Analyse wurde 8 Std. bei 105° über Phosphorpentoxid und Kalilauge getrocknet.

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_2\text{C}_6\text{H}_2\text{O}_7\text{N}_3$	Ber. C 56,47	H 4,91	N 11,76%
(595,55)	Gef. , , 56,33	, , 5,10	, , 11,37%

UV.-Spektrum siehe theoretischer Teil.

<sup>1)</sup> Scheinbare pK'-Werte in 80-proz. Methylcellosolve (vgl. exp. Teil).

<sup>2)</sup> Der kleinere pK'-Wert von Norfluorocurin dürfte auf den elektrostatischen Effekt der Carbonylgruppe auf N(b) zurückzuführen sein. Die relativ hohe Basizität von Norhydro-fluorocurin mit der gleichfalls acidifizierenden Hydroxylgruppe könnte z.T. auf eine Stabilisierung der Ammoniumform durch Ausbildung einer Wasserstoffbrücke unter Beteiligung des Lösungsmittels zwischen  $\text{N}^{\oplus}-\text{H}$  und der Indolin-hydroxylgruppe zurückgehen, in ähnlicher Weise wie dies *V. Prelog & O. Häfliger* (Helv. **33**, 2021 (1950)) für Aminoalkohole diskutiert haben.

<sup>3)</sup> Die Smp. sind, wenn nichts Besonderes angeführt ist, auf dem *Kofler*-Block bestimmt worden.

Eine Probe des Pikrates wurde über die Chlorid-Form von Amberlit IRA 400 in das Chlorid umgewandelt.  $R_{FC}(D) = 1,3^1)$ .

**Verseifung von Acetylfluorocurin-chlorid:** 5 mg des vorstehenden Pikrates hat man in das amorphe Chlorid umgewandelt und dieses mit 2 Tropfen 2-n. Natronlauge 48 Std. bei 20° stehengelassen. Nach dem Neutralisieren wurde mit Pikrinsäure gefällt, das Pikrat abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Das daraus bereitete Chlorid erwies sich papierchromatographisch (in Lösungsmittel C und D) als identisch mit Fluorocurin-chlorid.

**Norfluorocurin:** 270 mg Fluorocurin-pikrat hat man in das amorphe Chlorid verwandelt und dieses in 9 Kugelröhren derart eingefüllt, dass sich in den Kugeln eine möglichst gleichmässige, dünne Schicht des lackartigen Chlorids ausbildete. Anschliessend wurde bei  $5 \cdot 10^{-4}$  mm auf 190–230° (Luftbad) erhitzt, wobei Norfluorocurin langsam übersublimierte. Die vereinigten, gelb gefärbten Sublimate gaben aus Methanol-Aceton 80 mg hellgelbe Nadeln; aus der Mutterlauge liessen sich noch 7 mg gewinnen. Ausbeute 87 mg (58%). Bei einem anderen Versuche betrug die Ausbeute 57%. Zur Analyse wurde die Substanz aus Methanol und Methanol-Aceton umgelöst und bei 105° über Phosphorpentoxyd und Kalilauge im Hochvakuum getrocknet. Smp. 200–201°.

$C_{19}H_{22}O_2N_2$	Ber. C 73,52	H 7,14	N 9,03	$CH_3(C)$ 4,84	$CH_3(N)$ 0%
	(310,39)	Gef.,	, 73,24	, 7,02	, 8,74

Die bei der C-Methylbestimmung nach *Kuhn-Roth* erhaltene leichtflüchtige Säure liess sich papierchromatographisch eindeutig mit Essigsäure identifizieren.

1,663; 1,453; 1,448 mg Norfluorocurin in 80-proz. Methylcellosolve verbrauchten 53,9; 46,3; 46,6 mm<sup>3</sup> 0,1-n. Salzsäure. Äquiv.-Gew. 308; 314; 311;  $pK' = 6,9_3$  ( $c = 7,8 \cdot 10^{-3}$ )<sup>2)</sup>. Unter analogen Bedingungen fand man für reines Strychnin  $pK' = 7,3_4$ , während von *V. Prelog & O. Häfliiger*<sup>3)</sup> ein Wert von 7,3<sub>7</sub> angegeben wird.

UV.- und IR.-Spektrum siehe theoretischer Teil.

Norfluorocurin ist löslich in Alkoholen und Pyridin, wenig löslich in Aceton und Äther und fast unlöslich in Wasser. Die Base lässt sich bei 0,01 mm und 140–150° (Luftbad) unzersetzt sublimieren. Sie zeigt wie Fluorocurin-chlorid im UV. eine schöne gelb-grüne Fluoreszenz.

**Farbreaktionen<sup>4)</sup>:** mit Cer(IV)-sulfat: sehr unbeständiges Rot (2,5 R 5/10), nach etwa 15 Min. in bräunlich-gelb (10,0 YR 7/10) übergehend;

mit konz. Salpetersäure: sehr unbeständiges Rot (5,0 R 3/10), nach 15 Min. in grün-gelb (2,5 GY 8/8) übergehend;

keine Farbreaktionen mit Eisen(III)-chlorid-konz. Schwefelsäure.

7 mg Norfluorocurin liess man mit 0,5 ml Methyljodid und 2 Tropfen Methanol 15 Std. bei 30° im Dunkeln stehen. Der Eindampfrückstand kristallisierte aus Methanol-

<sup>1)</sup> Alle Papierchromatogramme wurden absteigend bei 18–20° ausgeführt. Lösungsmittel D: Essigester:Pyridin:Wasser = 7,5:2,3:1,65; Lösungsmittel C: wassergesättigtes Methyläthylketon mit 1% Methanol.

$$R_{FC}\text{-Werte} = \frac{\text{zurückgelegter Weg des zu bestimmenden Alkaloids}}{\text{zurückgelegter Weg von Fluorocurin-chlorid}}$$

<sup>2)</sup> Scheinbare  $pK$ -Werte in 80-proz. Methylcellosolve durch elektrometrische Titration mittels Glaselektrode nach *V. Prelog* und Mitarb. (Helv. 31, 1325 (1948)) in einer Mikroapparatur nach *W. Ingold* bestimmt. Die angeführten  $pK'$ -Werte stellen die grafisch ermittelten Halbneutralisations-pH-Werte dar, zu denen im Fall der Titration mittels Säure 0,29 pH-Einheiten, im Fall der Titration mittels Base 0,20 pH-Einheiten hinzugezählt wurden. Im letzteren Fall ist die Korrektur kleiner, da die Hydrochloride der Alkalioide gegenüber den freien Basen um 0,09 Einheiten zu hohe  $pK'$ -Werte geben.

<sup>3)</sup> Helv. 32, 1851 (1949).

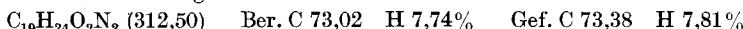
<sup>4)</sup> Farbsteste auf der Tüpfelplatte. Cer(IV)-sulfat-Reaktionen: 1 Tropfen konz.  $H_2SO_4$  + 1 Tropfen 1-proz. Cer(IV)-sulfat in 2-n.  $H_2SO_4$ ; die Zahlen in Klammern sind die Farbindices nach dem *Munsell*-System (*Munsell Book of Color*, Baltimore 1941).

Aceton in gelben Würfeln vom Smp. 138—140°. Misch-Smp. mit Fluorocurin-jodid ebenso. Auch in den Farbreaktionen und bei Papierchromatogrammen (Fluorocurin-jodid und Norfluorocurin-jodmethylat  $R_{FC}(C) = 3,4 - 3,8$ ;  $R_{FC}(D) = 2,5 - 3,3$ ) erwiesen sich beide Stoffe identisch. Auch die UV.-Spektren sind praktisch identisch.

5 mg Norfluorocurin hat man mit 0,5 ml Pyridin und 1 ml Essigsäureanhydrid 15 Std. bei 30° und 1 Std. bei 50—60° stehengelassen. Der Eindampfrückstand liess sich bisher nicht kristallisieren. Er wurde daher wie oben in das Jodmethylat übergeführt. Da auch dieses bisher keine Kristallisationstendenz zeigte, stellte man das Pikrat her, das aus Aceton-Wasser in gelben Nadelchen kristallisierte. Smp. 182—185°. Mischprobe mit Acetylfluorocurin-pikrat (186—187°): 184—187°. Die beiden Chloride erwiesen sich papierchromatographisch identisch.

**Katalytische Hydrierungen von Norfluorocurin:** Diese Base nahm mit Platinoxyd in Eisessig über 3, mit Palladium-Norit oder Platinoxyd in Alkohol 1,5—2 Mole Wasserstoff auf, wonach die Hydrierungen nur sehr langsam weiterschritten. Teilweise Entfärbung trat nach der Aufnahme von 2,5 Molen ein.

18,18 mg Norfluorocurin in 4 ml Eisessig nahmen mit 15 mg aushydriertem Platinoxyd bei 17° und 730 mm Druck innerhalb 1 Std. 3,00 ml (2 Mol.) Wasserstoff auf. Die Hydrierung wurde dann abgebrochen. Nach dem Abtrennen des Katalysators hat man die Lösung im Vakuum eingedampft, den Rückstand mit Sodalösung versetzt und ausgeäthert. Der Ätherrückstand (14 mg) löste sich nur teilweise in kaltem Benzol. Die gelbe Benzollösung hat man an Aluminiumoxyd (Brockmann) chromatographiert. Die Hauptmenge der Substanz wurde mit Äther: Essigester = 3:2 eluiert und durch Hochvakuumsublimation (150—190°, Luftbad; 0,01 mm) und durch Umlösen aus Methanol gereinigt (4 mg gelbe Nadeln). Smp. 241—243° (leichte Zersetzung). Zur Analyse wurde wie üblich bei 105° im Hochvakuum getrocknet.

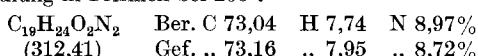


Es handelt sich um Dihydro-norfluorocurin. UV.-Spektrum siehe theoretischer Teil.

Der in Benzol schwer lösliche Teil wurde mit wenig Benzol ausgekocht und aus sehr wenig Methanol umgelöst (1 mg farblose Nadeln). Beim Erhitzen begann sich die Substanz ab 200° zu zersetzen. Auf Grund des UV.-Spektrums (theoretischer Teil) handelt es sich um ein in der Doppelbindung hydriertes  $\beta$ -Oxyindolin. Wir geben der Substanz die vorläufige Bezeichnung FA. Die Farbreaktionen mit Cer(IV)-sulfat und konz. Salpetersäure entsprechen denjenigen von Norhydro-fluorocurin (vgl. unten).

**Reduktion von Norfluorocurin mit Lithiumaluminiumhydrid und Natriumborhydrid:** a) Zu einer filtrierten Lösung von ca. 100 mg LiAlH<sub>4</sub> in 5 ml Tetrahydro-furan liess man eine Lösung von 40 mg Norfluorocurin in 3 ml Tetrahydro-furan zutropfen. Es trat fast momentane Entfärbung ein. Nach kurzem Aufsieden kühlte man mit Eis und zersetzt vorsichtig mit Eiswasser. Nach dem Sättigen der Lösung mit Kaliumcarbonat extrahierte man mit Äther-Chloroform-Gemisch. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man aus Methanol 31 mg farblose Nadeln, identisch mit dem nach b) dargestellten Präparat.

b) 20 mg Substanz in 1 ml absolutem Methanol versetzte man mit 6 mg Natriumborhydrid in 1,5 ml Methanol. Dann wurde bis zur vollständigen Entfärbung kurz zum Sieden erhitzt. Die farblose Lösung hat man mit einigen Tropfen Aceton und dann mit 1 ml Wasser versetzt und im Vakuum eingegengt. Aus der wässrigen Lösung schied sich das Reduktionsprodukt (18 mg) kristallin aus. Zur Reinigung hat man es aus Methanol-Wasser und Methanol-Äther-Petroläther umgelöst. Smp. 244—246° (Zersetzung), nach vorgängiger Umwandlung in Prismen bei 200°.



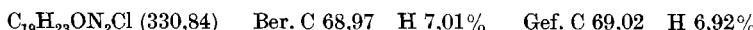
1,030; 1,098 mg Substanz in 80-proz. Methylcellosolve verbrauchten 32,8; 34,6 mm<sup>3</sup> 0,1-n. Salzsäure. Äquiv.-Gew. 314; 317; pK' 8,8<sub>2</sub> ( $c = 5,5 \cdot 10^{-3}$ ); 8,7<sub>8</sub> ( $c = 6,4 \cdot 10^{-3}$ ). UV.- und IR.-Spektrum siehe theoretischer Teil. Es handelt sich um ein  $\beta$ -Oxyindolin-Derivat, das Norhydro-fluorocurin.

Farbreaktionen: mit Cer(IV)-sulfat: intensives, beständiges Carminrot (7,5 RP 3/10); mit konz. Salpetersäure wird dieselbe Farbreaktion beobachtet.

1 mg des Produktes Norhydro-fluorocurin wurde in üblicher Weise in das kristallisierte Jodmethylyat übergeführt, das sich mit dem entsprechenden Reduktionsprodukt der quartären Reihe auf Grund von Papierchromatogrammen und der Farbreaktionen als identisch erwies.

Umlagerung des Norhydro-fluorocurins zum Normavacurin: 17,5 mg Norhydro-fluorocurin wurden mit 3 ml 0,5-n. Schwefelsäure 55 Min. unter Lichtausschluss auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen hat man die Lösung mit Soda gesättigt, mit Äther ausgeschüttelt und den Ätherauszug wie üblich weiterverarbeitet. Die amorphe Base hat man mit abs. ätherischer Salzsäure in das Hydrochlorid umgewandelt und dieses mehrmals aus Methanol-Aceton und Methanol unter Druck umgelöst (8 mg). Die Substanz beginnt sich bei 230° zu zersetzen. Die dunkel gefärbten Hydrochlorid-Mutterlaugen hat man in die Base verwandelt und an wenig Aluminiumoxyd (Brockmann) chromatographiert. Die ersten, die Hauptmenge enthaltenden Essigestereluate lieferten noch 2 mg kristallisiertes Hydrochlorid. Die späteren Eluate enthielten sehr wenig einer gelb gefärbten Substanz, die sich nach Überführung in das Jodmethylyat an Hand von Farbreaktionen und Papierchromatogrammen mit Fluorocurin-jodid identifizieren liess.

Das obenerwähnte, reine Hydrochlorid wurde wie üblich bei 105° im Hochvakuum getrocknet.



1,176 mg Substanz in 80-proz. Methylcellosolve verbrauchten 35,4 mm<sup>3</sup> 0,1-n. Natronlauge. Äquiv.-Gew. 332; pK' = 7,4<sub>1</sub> ( $c = 7,1 \cdot 10^{-3}$ ).

IR- und UV.-Spektrum im theoretischen Teil.

Es handelt sich um das Indolderivat Normavacurin-hydrochlorid.

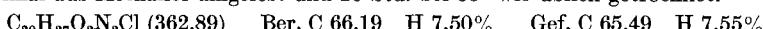
Farbreaktionen: mit Cer(IV)-sulfat: carminrot (2,5 RP 5/10), nach 15 Min. blass rosa;

mit konz. Salpetersäure: sehr unbeständiges, intensives Carminrot (7,5 RP 3/10), nach 15 Min. grüngelb (2,5 Y 6/8);

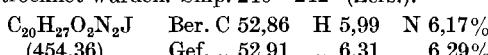
mit Zimtaldehyd-Salzsäure (1 Tropfen 1-proz. methanolische Lösung von reinem Zimtaldehyd und 1 Tropfen konz. Salzsäure): nach 10 Min. intensive Karminfärbung (7,5 RP 3/10).

Eine Probe der freien Base wurde mittels Methyljodid quaternisiert; das Jodmethylyat wurde mit dem entsprechenden Umwandlungsprodukt aus Hydro-fluorocurin-jodid identisch befunden.

Reduktion von Fluorocurin-chlorid mit Natriumborhydrid: Das aus 50 mg Fluorocurin-pikrat bereitete Chlorid löste man in 1 ml Methanol und setzte 1,8 mg Natriumborhydrid in 0,6 ml Methanol hinzu. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde die Lösung mit einigen Tropfen Aceton versetzt; sie zeigte jetzt keine Fluoreszenz mehr. Nach der Zugabe von Essigsäure bis pH ~ 5 hat man die Flüssigkeit im Vakuum eingeengt, wobei 28 mg Hydro-fluorocurinchlorid auskristallisierten. Zur Analyse wurde es zweimal aus Methanol umgelöst und 10 Std. bei 55° wie üblich getrocknet.



Das in üblicher Weise mit Natriumjodid-Lösung bereitete Jodid hat man aus Methanol-Wasser und Methanol umkristallisiert. Leicht gelbliche Prismen, die 10 Std. bei 55° im Hochvakuum getrocknet wurden. Smp. 240—242° (Zers.).



UV.-Spektrum im theoretischen Teil. Curare-Wirksamkeit<sup>1)</sup>: HD = 15 mg/kg Maus. Hydro-fluorocurinchlorid: R<sub>FC</sub>(C) = 2,3; R<sub>FC</sub>(D) = 1,43. Hydro-fluorocurinjodid: R<sub>FC</sub>(C) = 3,2; R<sub>FC</sub>(D) = 1,66.

<sup>1)</sup> Vgl. Helv. 36, 102 (1953); HD = Headdrop; DML: Dosis minima letalis.

Farbreaktionen (Jodid und Chlorid): mit Cer(IV)-sulfat: intensives Carminrot (7,5 RP 4/10), nach 15 Min. wenig verblassend (7,5 RP 5/8); mit konz. Salpetersäure gleich wie mit Cer(IV)-sulfat.

Umlagerung des Hydro-fluorocurin-chlorids zum Indolderivat Mavacurin: 15 mg Hydro-fluorocurin-chlorid hat man mit 3 ml 0,5-n. Schwefelsäure 55 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nun wurde überschüssiges Bariumcarbonat zugesetzt, die Lösung kurz erwärmt, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand liess sich nicht kristallisieren. Daher wurde er wie üblich in das Jodid umgewandelt, das man mehrmals aus Methanol umkristallisierte (16 mg farblose Spiesse). Smp. 196—198°. Zur Analyse wurde 10 Std. bei 105° getrocknet.

$C_{20}H_{25}ON_2J_2H_2O$	Ber. C 52,86	H 5,99	N 6,17%
(454,30)	Gef. , ,	53,16	, , 6,25

UV.-Spektrum siehe theoretischer Teil.

Curare-Wirksamkeit: HD = 8 mg/kg; DML = 8 mg/kg (die Substanz wirkt eher zentraltoxisch als curarisierend). Ihr Chlorid und Jodid zeigen folgende  $R_{FC}(C)$ -Werte: Chlorid:  $R_{FC}(C) = 1,38$ ;  $R_{FC}(D) = 1,12$ , Jodid:  $R_{FC}(C) = 3,56$ ;  $R_{FC}(D) = 2,24$ .

Farbreaktionen (Jodid): mit Cer(IV)-sulfat: sehr unbeständiges Carminrot (2,5 RP 5/10), nach 15 Min. Braunfärbung;

mit konz. Salpetersäure: sehr unbeständige intensive Carminrotfärbung (7,5 RP 3/10), nach 15 Min. braunrot;

mit Zimtaldehyd-Salzsäure: nach 10 Min. intensives, beständiges Carminrot (7,5 RP 3/10).

Das Pikrat gab keine Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure-Eisen(III)-chlorid.

Das aus Strychnos toxifera als Pikrat isolierte Mavacurin schmolz nach dem Umlösen aus Aceton-Wasser und Methyläthylketon bei 198—200°. Die Mischprobe mit dem nachstehend beschriebenen Pikrat unserer durch Reduktion erhaltenen Substanz schmolz ohne Schmelzpunktterniedrigung; auch die Farbreaktionen und die Papierchromatogramme der beiden, aus den Pikraten bereiteten Chloride erwiesen sich als identisch. Zur Analyse hat man das Mavacurinpikrat bei 105° 10 Std. im Hochvakuum getrocknet.

$C_{20}H_{25}ON_2C_6H_2O_7N_3$ (537,52)	Ber. C 58,10	H 5,06%	Gef. C 58,22	H 5,01%
---	--------------	---------	--------------	---------

Das aus Mavacurin-pikrat über das Chlorid gewonnene Mavacurin-jodid schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Methanol bei 198—200°. Mischprobe mit dem künstlich hergestellten Mavacurin-jodid: 196—198°. Auch die Farbreaktionen,  $R_F$ -Werte und UV.-Spektren beider Salze waren identisch. Zur Analyse hat man bei 105° getrocknet.

$C_{20}H_{25}ON_2J_2H_2O$ (454,30)	Ber. C 52,86	H 5,99%	Gef. C 53,32	H 5,71%
------------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Reduktion von Fluorocurin-chlorid mit Zink und Schwefelsäure: Das aus 50 mg Fluorocurin-pikrat hergestellte Chlorid wurde mit 2 g angeätztem Zinkgriess und 5 ml 1-n. Schwefelsäure  $\frac{1}{2}$  Std. auf 70—80° erwärmt. Gegen Ende der Reaktion hat man nochmals 2 ml Schwefelsäure zugesetzt. Die fast farblose Lösung wurde mit überschüssigem Bariumcarbonat behandelt, filtriert, mit Schwefelwasserstoff behandelt, vom Zink-sulfid abfiltriert und nochmals mit Bariumcarbonat verrührt. Das nun farblose Filtrat hat man im Vakuum eingeengt, über die Chlorid-Form von Amberlit IRA-400 filtriert und zur Trockene gebracht. Es hinterblieben 33 mg amorpher Rückstand. Diese Substanz liess sich durch Chromatographie an Cellulosesäulen mit den Lösungsmitteln C und D in zwei Hauptfraktionen zerlegen. Die rascher wandernde Fraktion gab ein Pikrat, das noch mehrmals aus Aceton-Wasser umkristallisiert wurde. Smp. 179—180° (5 mg). Ein Teil des Pikrates hat man in das Chlorid übergeführt, welches sich durch Farbreaktionen, Papierchromatogramme, UV.-Spektrum und biologische Wirksamkeit identisch mit Mavacurinchlorid erwies.

Die langsamer wandernde Fraktion gab ein amorphen Pikrat, das nach dem Auskochen mit Alkohol zweimal aus Methyläthylketon umkristallisiert wurde (4,2 mg). Smp. 181—183°. Mischprobe mit dem vorbeschriebenen Pikrat: 161—175°. Zur Analyse reichte die Substanzmenge nicht aus. UV.-Spektrum im theoretischen Teil.

Farbreaktionen des Pikrates: mit Cer(IV)-sulfat: sehr unbeständige, intensive Carminfärbung (7,5 RP 4/10), gelbbraun verblassend;

mit konz. Salpetersäure: intensives, beständiges Carminrot (7,5 RP 3/10).

Curare-Wirksamkeit des Chlorids: HD  $\sim$  3 mg/kg; DML  $\sim$  5 mg/kg.

Es handelt sich um ein Indolinderivat das vorläufig als Indolin FD bezeichnet wird.

### Zusammenfassung.

Aus dem Calebassen-alkaloid Fluorocurin  $C_{20}H_{25}O_2N_2^+$ , einem Indoxyllderivat, wurde durch Reduktion mit  $NaBH_4$  Hydro-fluorocurin  $C_{20}H_{27}O_2N_2^+$  erhalten, welches durch Säuren sehr leicht in das Indolderivat Mavacurin  $C_{20}H_{25}ON_2^+$  übergeht. Mavacurin, ein Calebassen-alkaloid, haben wir auch in Rinde von Strychnos toxifera gefunden. Die Überführung von Fluorocurin in Mavacurin gelang auch direkt durch Reduktion ersterer Verbindung mit Zink und Schwefelsäure. Durch thermische Spaltung wurde Fluorocurin in Norfluorocurin  $C_{19}H_{22}O_2N_2$  übergeführt; letzteres lässt sich durch Reduktion mit  $NaBH_4$  oder  $LiAlH_4$  in Norhydro-fluorocurin  $C_{19}H_{24}O_2N_2$  verwandeln, das seinerseits durch Methylierung in Hydro-fluorocurin  $C_{20}H_{27}O_2N_2^+$  und durch H-Ionen in Normavacurin  $C_{19}H_{22}ON_2$  übergeht. Methylierung des Normavacurins liefert Mavacurin.

Schliesslich wurden noch einige andere Derivate der genannten Verbindung dargestellt wie Acetylfluorocurin und Dihydro-norfluorocurin. Die genetischen Zusammenhänge zwischen Fluorocurin und Mavacurin werden diskutiert.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 68. Über die Hydrogenolyse von $\alpha$ - und $\beta$ -Menaphthylamin-Derivaten.

4. Mitteilung über Hydrogenolyse<sup>1)</sup>

von H. Dahn, P. Zoller und U. Solms.

(25. I. 54.)

In früheren Mitteilungen<sup>1)</sup> haben wir festgestellt, dass bei der katalytischen Hydrogenolyse benzylähnlicher Gruppen die folgende Reihe steigender Leichtigkeit der Abspaltung zu beobachten ist: Methyl < Benzyl < p-Phenylbenzyl < Benzhydryl < Fluorenyl <  $\alpha$ ,  $\beta$ -Menaphthyl. Diese Reihe war durch Vergleich jeder der obigen Gruppen mit allen anderen gewonnen worden, wobei nur die Stellung von  $\alpha$ - zu  $\beta$ -Menaphthyl unsicher war. Ein erster Hinweis hierauf ergab sich daraus, dass  $\alpha$ -Menaphthyl und Fluorenyl im Verhältnis 60:40,  $\beta$ -Menaphthyl und Fluorenyl im Verhältnis 55:45 abgespalten wurden, was

<sup>1)</sup> 3. Mitt.: H. Dahn, U. Solms & P. Zoller, Helv. 35, 2117 (1952).