

Da von der *d*- $\alpha$ -Carotinmolekel nur die den  $\beta$ -Iononring enthaltende Hälfte in Vitamin A übergeführt wird, die optische Aktivität des *d*- $\alpha$ -Carotins aber allein durch die andere, den  $\alpha$ -Iononring besitzende Molekelhälfte bedingt wird, ist das Ergebnis der biologischen Prüfung besonders interessant. Es zeigt, dass das Fermentsystem, welches  $\alpha$ -Carotin in Vitamin A verwandelt, spezifisch auf die *d*-Form eingestellt ist und dass es offenbar durch die *l*-Form teilweise blockiert wird und dabei seine Wirksamkeit einbüsst.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 122. Zur Kenntnis des C-Curarins.

Vorläufige Mitteilung.

16. Mitteilung über Curare-Alkaloide aus Calebassen<sup>1)</sup>

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

(13. V. 55.)

Die bei der Untersuchung des Calebassenalkaloids C-Curarin<sup>2)</sup> bisher erzielten Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Die Summenformel ist  $C_{20}H_{21}N_2^{+}$ <sup>3)</sup>. Beim Erhitzen des Chlorids im Hochvakuum wird unter Abspaltung von Methylechlorid das tertiäre Norcurarin  $C_{19}H_{18}N_2$  gebildet, welches sich in Curarin zurückverwandeln lässt<sup>4)</sup>. Der nicht basische N(a)-Stickstoff liegt wahrscheinlich in einer im Benzolring nicht substituierten Indoleringgruppierung vor<sup>5)</sup><sup>6)</sup>, während der basische N(b)-Stickstoff zwei Ringen gemeinsam angehört<sup>4)</sup>. Bei der Zn-Staub-Destillation von Norcurarin wurde die Bildung eines Gemisches aus  $\beta$ -Methyl- und  $\beta$ -Äthylindol, von  $\beta$ -Äthylpyridin, Carbazol und einem Methylcarbazol beobachtet<sup>7)</sup>.

H. Wieland und Mitarbeiter haben ferner gefunden, dass Curarinchlorid beim Erhitzen mit Lauge in eine bitertiäre Ätherbase  $C_{40}H_{42}ON_4$  (I) übergeht<sup>3)</sup><sup>8)</sup>. Mit Natrium und Amylalkohol entsteht daraus eine Tetrahydrobase  $C_{40}H_{46}ON_4$  (II)<sup>8)</sup> und durch katalytische Hydrierung eine Octahydrobase  $C_{40}H_{50}ON_4$  (III)<sup>8)</sup>. II kann auch durch Reduktion mit nascierendem Wasserstoff aus C-Curarin gewonnen

<sup>1)</sup> 15. Mitteilung: Helv. **38**, 649 (1955).

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

<sup>3)</sup> H. Wieland & H. J. Pistor, Liebigs Ann. Chem. **536**, 68 (1938).

<sup>4)</sup> P. Karrer & H. Schmid, Helv. **29**, 1853 (1946).

<sup>5)</sup> J. Kebrle, H. Schmid, P. Waser & P. Karrer, Helv. **36**, 102 (1953).

<sup>6)</sup> Vgl. auch B. Witkop, Experientia **10**, 420 (1954); B. Witkop & J. B. Patrick, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4474 (1953); Angew. Chem. **65**, 467 (1953).

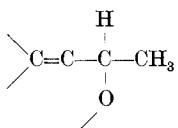
<sup>7)</sup> H. Schmid, A. Ebnöther & P. Karrer, Helv. **33**, 1486 (1950).

<sup>8)</sup> H. Wieland, H. J. Pistor & K. Bähr, Liebigs Ann. Chem. **547**, 142 (1941).

werden und wird selber durch katalytische Hydrierung in III umgewandelt<sup>1)</sup>. Die Umwandlung des Curarins in die Base I setzten H. Wieland und Mitarbeiter<sup>1,2)</sup> dem Übergang von Chinolinium (oder Isochinolinium)-Basen in Dihydro-chinolyl (oder Dihydro-isochinolyl)-äther parallel. Der Vergleich der pK-Werte von Norcurarin und I, sowie das Auftreten der oben erwähnten Dehydrierungsprodukte lassen aber eine solche Deutung als unzutreffend erscheinen, worauf wir schon früher hingewiesen haben<sup>3)4)</sup>.

Wir haben nun die tertiarie Ätherbase I, die auf einem verbesserten Wege gewonnen und chromatographisch gereinigt wurde, sowie ihre Hydrierungsprodukte II und III, zusammen mit dem Curarin einer eingehenderen Untersuchung unterzogen, deren Resultate in Tabelle 2 wiedergegeben sind. Die Analysen der verwendeten Produkte und einiger ihrer Derivate sind in Tabelle 1 enthalten.

Curarin enthält demnach eine  $\text{CH}_3(\text{C})$ -Gruppe, die der Atomgruppierung  $>\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$  angehört. Der bei der Ozonisierung von Curarin erhaltene Acetaldehyd kann jedenfalls nicht durch abnormale Ozonisierung aus einer Gruppierung



stammen, da das Alkaloid keinen Sauerstoff enthält. Bei dem durch Alkali bewirkten Übergang in die dimere „Ätherbase I“ verschwindet die C-Methylgruppe und es entstehen höchst wahrscheinlich vier Vinylgruppen; bei der *Dæuvre*-Bestimmung wird zwar nur ca. 50 % der für 4 Vinylgruppen berechneten Menge Formaldehyd gefunden; es ist aber bekannt, dass bei Alkaloiden in der Regel nur 0,4–0,5 Mol Formaldehyd pro Vinylgruppe nachgewiesen werden können<sup>5)</sup>. Unter der Annahme eines symmetrischen Baues der Base I folgt weiter aus dem IR.-Spektrum, dass zwei  $-\text{CH}=\text{CH}_2$  und zwei  $>\text{C}=\text{CH}_2$ -Reste vorkommen. Die Tetrahydrobase II enthält 3–4  $\text{CH}_3(\text{C})$ -Gruppen und höchstens noch eine  $>\text{C}=\text{CH}_2$ -Gruppierung; dagegen sind wieder die Strukturelemente  $>\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$  und  $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  zugegen, wie aus dem Auftreten von Acetaldehyd bei der Ozonisierung und von Propionsäure bei der Chromsäureoxydation von II hervorgeht. Die Octahydrobase III besitzt gleichfalls 4 C-Methylgruppen, aber keine Vinyl- und  $(\text{CH}_3-\text{CH}=\text{C}<)$ -Reste mehr. Bei ihrer Chromsäureoxydation entsteht neben Essigsäure und wenig Propionsäure zur Hauptache Methyl-äthylessigsäure.

<sup>1)</sup> H. Wieland, H. J. Pistor & K. Bähr, Liebigs Ann. Chem. **547**, 151 (1941).

<sup>2)</sup> H. Wieland, B. Wilkop & K. Bähr, Liebigs Ann. Chem. **558**, 144 (1947).

<sup>3)</sup> Helv. **29**, 1853 (1946).

<sup>4)</sup> Helv. **33**, 1486 (1950).

<sup>5)</sup> P. Karrer & J. Kebrle, Helv. **35**, 862 (1952).

Tabelle 1.

Substanz <sup>1)</sup>	Smp.	Bruttoformel	Ber. C	H	O	N%	Gef. C	H	O	N%
Ditertiäre Ätherbase I	kein Smp. bis 200° <sup>2)</sup>	C <sub>40</sub> H <sub>42</sub> ON <sub>4</sub> (594,8)	80,77	7,12	2,70	9,43	80,44	6,62	3,05	9,32
Dimethopikrat von I	216—217°	C <sub>40</sub> H <sub>42</sub> ON <sub>4</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> O <sub>7</sub> N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (1081,0)	60,00	4,85	—	12,96	59,82	4,86	—	12,86
Tetrahydro- base II	110—120° <sup>3)</sup>	C <sub>40</sub> H <sub>46</sub> ON <sub>4</sub> (598,8)	80,23	7,74	2,68	—	80,78	7,87	3,00	—
Dimethopikrat von II	275—280° (Zers.)	C <sub>40</sub> H <sub>46</sub> ON <sub>4</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> O <sub>7</sub> N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (1085,1)	59,77	5,20	—	12,91	59,94	5,10	—	12,79
Octahydro- base III	amorph <sup>4)</sup>	C <sub>40</sub> H <sub>50</sub> ON <sub>4</sub> (602,8)	79,70	8,36	—	—	79,47	8,25	—	—
Dimethopikrat von III	205—206°	C <sub>40</sub> H <sub>50</sub> ON <sub>4</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> O <sub>7</sub> N <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (1089,1)	59,55	5,55	—	12,86	59,63	5,62	—	12,65

<sup>1)</sup> Die Substanzen wurden im Hochvakuum bei erhöhter Temperatur zur Gewichtskonstanz getrocknet.<sup>2)</sup> Die Kristallösungsmittel enthaltende Verbindung löst sich beim Erhitzen bei etwa 148° darin auf (Liebigs Ann. Chem. 536, 76 (1938)).<sup>3)</sup> Temperatur, bei welcher sich die Kristalle im eigenen Lösungsmittel lösen. H. Wieland und Mitarbeiter, Liebigs Ann. Chem. 547, 150 (1941), finden den „Smp.“ 105—110°.<sup>4)</sup> H. Wieland und Mitarbeiter (Liebigs Ann. Chem. 547, 150 (1941)), erhielten III in Lösungsmittel halbtrocken Kristallen, die bei 90—95° schmelzen.

Tabelle 2.

Substanz	Quantitative CH <sub>3</sub> (C)-Bestimmungen	Qualitative Mikro-Chromosäure-Oxydationen <sup>1)</sup>		Quantitativ nach <sup>2)</sup> Döbere	Ozonisierungen p-Nitrophenylhydrazon von Acetaldehyd	IR.-Spektren <sup>3)</sup> $\text{C}=\text{CH}_2$ / C=CH <sub>2</sub> Banden	Quantitative CH <sub>3</sub> (N)-Bestimmungen
		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> ·CH <sub>2</sub>				
C-Curarin-chlorid . . .	1 (0,55) <sup>4)</sup> (0,53; 0,58 <sup>6)</sup> )	++	nil	0 (0,09) <sup>4)</sup>	nil	+ (44 % <sup>5)</sup> )	—
Norcurarin . . . .	—	—	—	—	—	—	—
Ditertiäre Ätherbase I . . .	0 (0,00; 0,14) (0,08)	—	—	4 (1,97; 2,07)	+ (17 %)	nil 10,12; 11,03	nil 11,13 2 (2,26)
Dimethojodid von I . .	—	—	—	—	—	—	—
Tetrahydrobase II . .	3→4 (3,14; 2,80)	++	+	nil (0,45; 0,44)	+ (17 %) + (44 %) <sup>7)</sup>	nil	11,16 —
Dimethopikrat von II . .	—	++	+	nil (0,45) <sup>8)</sup>	—	—	—
Octahydrobase III . .	4 (2,47)	++	+	—	—	—	—
Dimethopikrat von III . .	4 (2,34)	++	+	0 (0,0) <sup>8)</sup>	—	—	—

<sup>11</sup>) H. Bickel, H. Schmid & P. Karrer, Helv. **38**, 649 (1955); C. F. Garbers, H. Schmid & P. Karrer, Helv. **37**, 1336 (1954).

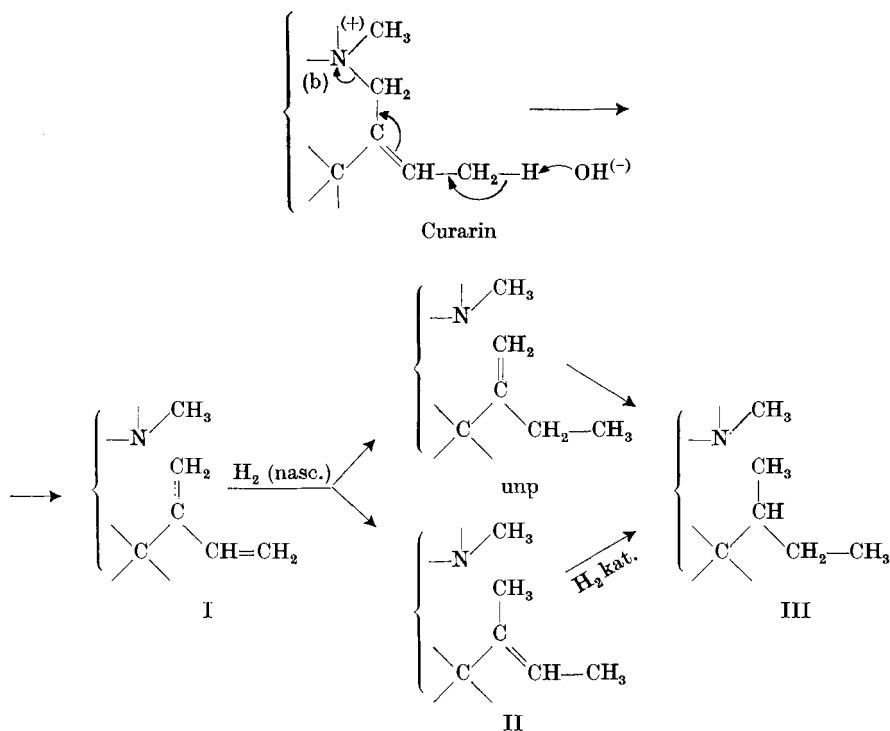
<sup>2)</sup> *J. Désaure*, Bull. Soc. chim. France **1936**, 613; Ausführung nach *P. Karer & J. Kehrle*, Helv. **35**, 862 (1952).

<sup>3)</sup> Die in CCl<sub>4</sub> aufgenommenen Spektren verdanken wir der Firma Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel. Wellenlängen in  $\mu$ .

<sup>4)</sup> Die Werte in Klammern bedeuten gefundene Anzahl Mole.      <sup>5)</sup> Ausbeuten in %.  
<sup>6)</sup> Am Chlorsäurekotest positiv.

Die UV.-Spektren von II und III sind miteinander praktisch identisch, sie unterscheiden sich auch nur wenig von denjenigen des Curarins und Norcurarins. Diese Verbindungen zeigen auch die für die  $>\text{C}=\text{N}$ -Gruppe charakteristischen IR.-Banden bei  $5,98-6,03\ \mu$  sowie aromatische Banden bei  $6,20-6,23$ ,  $6,73$  und  $6,82\ \mu$ . Diese Banden werden auch von der ditertiären Ätherbase I gegeben, während das UV.-Spektrum im kurzweligen Teil von den Spektren der oben genannten Verbindungen verschieden ist. Dieser Unterschied beruht auf der Anwesenheit eines zusätzlichen, mit dem Indoleninchromophor nicht in Konjugation stehenden, mono-alkylierten Butadien-chromophors in I. Die Differenz der in Alkohol aufgenommenen UV.-Spektren von I und II ergibt nämlich eine einzige charakteristische Bande bei  $226\ \text{m}\mu$  ( $\epsilon = 22\ 400$ ), diejenige der Spektren der Dimethochloride von I und II eine solche bei  $225\ \text{m}\mu$  ( $\epsilon = 29\ 300$ ). Auch das Differenzspektrum der Base I und des Norcurarins zeigt im wesentlichen nur die Bande bei  $228\ \text{m}\mu$  ( $\epsilon = 22\ 000$ ). Papierchromatographisch liess sich ferner zeigen, dass I mit Maleinsäureanhydrid eine Diensynthese eingeht.

Die mitgeteilten Resultate erlauben, den erwähnten Verbindungen im Bezirk des N(b)-Atoms folgende Teilstrukturen zuzuweisen:



Danach ist die Tertiärisierung von Curarin mit Alkali (Norcurarin gibt die Reaktion nicht!) als vinyloger *Hofmann*'scher Abbau zu formulieren; daneben findet, wie aus der Einführung von Sauerstoff in die Molekel der Ätherbasen hervorgeht, noch eine andere Reaktion statt, die aber das Indoleninchromophor nicht berührt. Die Tetrahydربase stellt (falls die Ätherbasen symmetrisch gebaut sind) ein kaum trennbares Gemisch dar, in dem bei der Reduktion von I mit naszierendem Wasserstoff das konjugierte Diensystem den Wasserstoff sowohl in 1,4- als auch in 1,2-Stellung angelagert hat. Nach *B. Witkop & J. B. Patrick*<sup>1)</sup> entsteht I auch bei der Einwirkung von siedender, methanolischer Natriumborhydrid-Lösung auf Curarin. Diese Reaktion wird aber, wie wir festgestellt haben, allein durch die Alkalität des Reduktionsmittels bedingt. Hingegen haben *H. Wieland* und Mitarbeiter<sup>2)</sup> angegeben, dass bei der Reduktion von Curarinchlorid in Alkohol mit Platin und Wasserstoff in 35,5-proz. Ausbeute die octahydrierte, ditertiäre Ätherbase II gebildet wird, die demnach ihre Entstehung einem komplizierter verlaufenden *Emde*-Abbau zu verdanken hätte.

Die jetzt für das Curarin vorgeschlagene Teilstruktur findet sich in gleicher Weise auch in den kürzlich weitgehend aufgeklärten Calebassen-Alkaloiden Fluorourin und Mavacurin vor<sup>3)</sup>. Es ist ferner sehr wahrscheinlich, dass das  $\beta$ -Äthylpyridin aus der Zn-Staub-Destillation von Normavacurin diesem Strukturelement entstammt.

Dem *Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* und der „Eidg. Stiftung zur Förderung schweizerischer Volkswirtschaft durch wissenschaftliche Forschung“ danken wir bestens für die gewährte Unterstützung.

### Zusammenfassung.

Die aus C-Curarin durch Lauge entstehende bitertiäre Ätherbase sowie deren Hydrierungsprodukte wurden einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Dabei liess sich zeigen, dass die Tertiärisierung des Curarins mit Alkali als ein vinyloger *Hofmann*'scher Abbau aufgefasst werden muss; gleichzeitig findet noch eine weitere Reaktion statt, welche mit der Einführung von Sauerstoff in die Molekel des Curarins verbunden ist. Für eine mit dem N(b)-Atom des Curarins in Verbindung stehende Atomgruppe konnte eine Teilstruktur aufgestellt werden.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

<sup>1)</sup> J. Amer. chem. Soc. **75**, 4474 (1953).

<sup>2)</sup> *H. Wieland, B. Witkop & K. Bähr*, Liebigs Ann. Chem. **558**, 144 (1947).

<sup>3)</sup> *H. Bickel, H. Schmid & P. Karrer*, Helv. **38**, 649 (1955).