

## ÜBER DIE KONSTITUTION DES C-CURARINS\*<sup>1</sup>

J. NAGYVÁRY, W. ARNOLD, W. VON PHILIPSBORN, H. SCHMID

und P. KARRER

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich

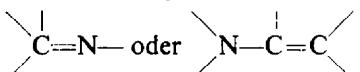
(Received 23 March 1961)

**Zusammenfassung** Durch Abbaureaktionen und Analyse von Kernresonanzspektren wird für C-Curarin die Formel I abgeleitet: die Halochromiereaktionen des Alkaloids werden diskutiert.

**Abstract**—By chemical degradation and analysis of nmr spectra formula I for C-curarine was deduced; the halochromic reactions of the alkaloid are briefly discussed.

IN einer früheren Mitteilung<sup>2</sup> wurden für C-Curarin,  $C_{40}H_{44-48}ON_4^{++}$ , einem der Hauptalkaloide aus Calebassencurare, die alternativen Formeln I und Ia vorgeschlagen. Diese Vorschläge beruhten u.a. auf der Beobachtung, dass durch partielle Quartärisierung von bisnor-C-Curarin (II) ein kristallisiertes, offenbar einheitliches nor-C-Curarin-monochlormethylat entsteht, das mit Methyljodid-[<sup>14</sup>C], gefolgt von Anionenaustausch, ein C-Curarin-[<sup>14</sup>C]-dichlorid gibt, welches bei der säurekatalysierten Hydrolyse C-Fluorocurarin mit der halben molaren Radioaktivität des eingesetzten C-Curarins-[<sup>14</sup>C] liefert. Der daraus gezogene Schluss, dass C-Curarin aus zwei gleichen Hälften aufgebaut ist, gilt natürlich nur dann, wenn das erwähnte nor-C-Curarin-monochlormethylat tatsächlich eine einheitliche Verbindung und nicht ein 1 : 1 Gemisch zweier nahe verwandter Isomeren darstellt.

Durch hydrierenden Hofmann'schen Abbau geht C-Curarin in die bitertiäre sog. Tetrahydروبase<sup>3,4</sup> VII,  $C_{40}H_{46-48}ON_4$ , über, in der der zentrale Teil der Curarinmoleköl dem U.V.- und I.R.-Spektrum nach zu schliessen unverändert geblieben zu sein scheint.<sup>4</sup> Beim Erwärmen, auch unter sorgfältigem Sauerstoffausschluss, mit verd. Salzsäure bildet sich daraus eine Indolinbase VIII,<sup>2</sup>  $C_{40}H_{48}O_2N_4$ , in der, wie aus ihrem U.V.-Spektrum (Indolin) und ihrem I.R.-Spektrum (keine NH—, OH—,

 -Banden; intensive Aetherbande bei  $8,56\mu$ ) und weiteren Eigenschaften folgt, die beiden Sauerstoffatome ätherartig gebunden vorliegen. Danach enthält der zentrale Teil der C-Curarinmoleköl neben der Aethergruppierung *zwei* Doppelbindungen, d.h. dem Alkaloid ist die den Strukturformeln I oder Ia entsprechende Summenformel  $C_{40}H_{44}ON_4^{++}$  zuzuschreiben.

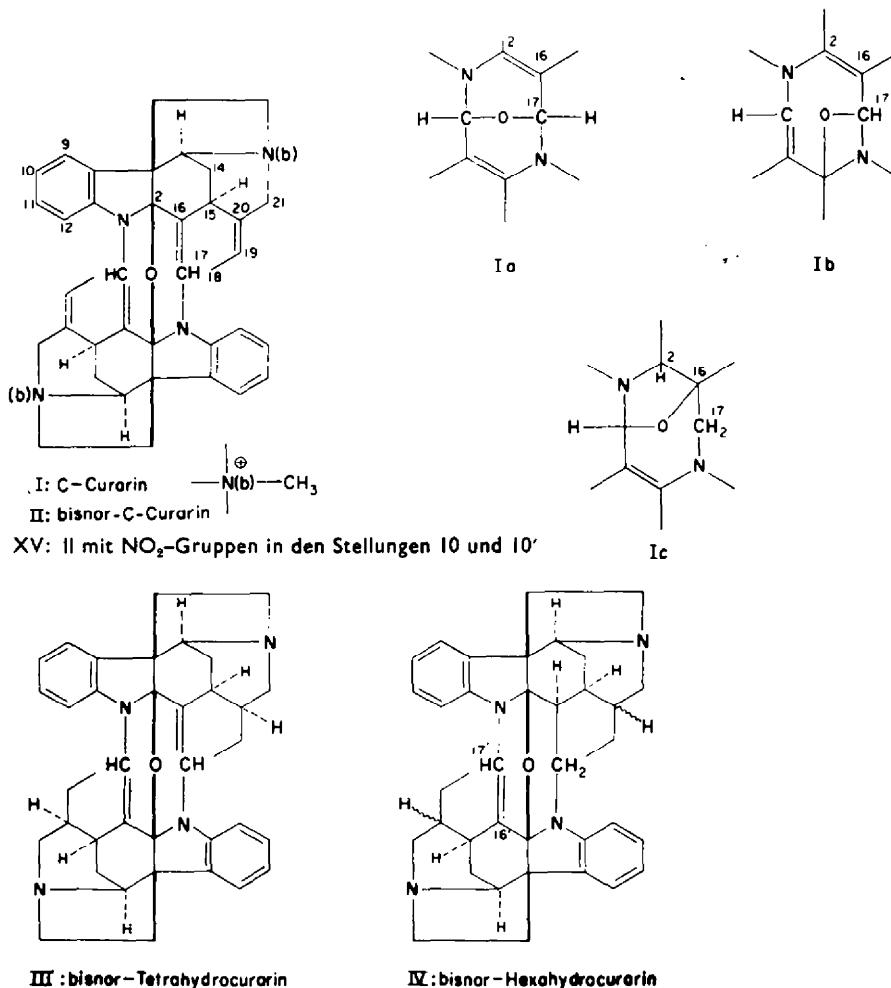
\* Vorläufige Mitt.: 48. Mitt. über Curare-Alkaloide; die ausführliche Mitt. wird in den *Helv. Chim. Acta* erscheinen.

<sup>1</sup> 47. Mitt.: W. Arnold, M. Hesse, H. Hiltbrand, A. Melera, W. von Philipsborn, H. Schmid und P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **44**, 620 (1961).

<sup>2</sup> W. von Philipsborn, W. Arnold, J. Nagyváry, K. Bernauer, H. Schmid und P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **43**, 141 (1960).

<sup>3</sup> H. Wieland, H. J. Pistor und K. Bähr, *Liebigs Ann.* **547**, 140 (1941).

<sup>4</sup> W. von Philipsborn, H. Schmid und P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **38**, 1067 (1955); (Formel II dieser Arbeit); Diss. W. von Philipsborn, Universität Zürich 1956; V. Boekelheide, O. Ceder, M. Natsume und A. Zürcher, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 2256 (1959).



In einer kürzlich erschienenen Arbeit<sup>5</sup> diskutieren Th. Wieland, Reinshagen und Fritz für C-Curarin die um 2 H reichere Bruttosformel und die Strukturformel Ic. Bei der Salzsäure-Spaltung des Alkaloids fanden nämlich die Autoren neben C-Fluorocurarin in sehr kleiner Menge 18-Desoxy-Wieland-Gumlich-aldehyd. Bei der katalytischen Hydrierung von C-Curarin in verd. Schwefelsäure resultiert ferner ein leider nur wenig charakterisiertes Dodekahydroderivat, in dem neben den zwei Aethylidendoppelbindungen die drei Doppelbindungen *eines* aromatischen Ringes und eine zusätzliche Doppelbindung abgesättigt sein sollen. Die aus diesen Befunden gezogenen Schlüsse scheinen uns aber nicht zwingend zu sein: C-Fluorocurarin geht nämlich beim Erwärmen mit verd. Salzsäure in Desformylfluorocurarin und Ameisensäure über,<sup>6</sup> die z.B. einen geringen Teil des Fluorocurarin zum 18-Desoxy-Wieland-Gumlich-aldehyd reduzieren könnte. Desformylfluorocurarin wurde von uns bei der Säurespaltung von C-Curarin neben C-Fluorocurarin stets nachgewiesen.<sup>7</sup> Endlich

<sup>5</sup> Th. Wieland, H. Reinshagen und H. Fritz, *Naturwissenschaften* **48**, 50 (1961).

<sup>6</sup> K. Bernauer, W. Arnold, Ch. Weissmann, H. Schmid und P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **43**, 717 (1960).

<sup>7</sup> J. Nagyváry, unveröffentlichte Versuche.

schliesst die Bildung von "unsymmetrischen" Hydrierungsprodukten eine aus zwei gleichen Hälften aufgebaute C-Curarinformel nicht aus, da bei Absättigung z.B. einer zentralen Doppelbindung die Molekel "unsymmetrisch" wird und bei weiterer Hydrierung zu gleichfalls "unsymmetrischen" Hydrierungsprodukten führen könnte.

Weitere, nachfolgend aufgeführte Experimente bestätigen für C-Curarin die Bruttoformel  $C_{40}H_{44}ON_4^{++}$  und führen zur Strukturformel I.

(1) Hydrierung von dem gegenüber  $NaBH_4$  und  $LiAlH_4$  beständigen bisnor-C-Curarin<sup>8</sup> (II) mit  $PtO_2$  in Eisessig (Aufnahme 2 Mol  $H_2$ ) lieferte das kristallisierte bisnor-Tetrahydro-curarin (III),  $C_{38}H_{42}ON_4$ ,<sup>9</sup> in dem nur die beiden Aethylidenseitenketten abgesättigt sind (kein Acetaldehyd bei der Ozonolyse), und das hinsichtlich Farbreaktionen, U.V.- und I.R.-Spektren (Tabelle 1) mit II weitgehend übereinstimmt. Bei der Hydrierung von II in Eisessig mit einem grossen Ueberschuss von Platinoxyd, wobei man 3,5-4 Mol  $H_2$  aufnehmen liess, entstanden weitere Hydrierungsprodukte, aus denen sich durch Chromatographie III, sowie in kleiner Menge das kristallisierte bisnor-Hexahydro-curarin IV,  $C_{38}H_{44}ON_4$ ,<sup>10</sup> das kristallisierte bisnor-Octahydro-curarin V,  $C_{38}H_{46}ON_4$ , sowie wasserstoffreichere kristallisierte Diindoline abtrennen liessen. Letztere konnten aus Materialmangel nicht näher untersucht werden.

Bisnor-Hexahydro-curarin (IV) mit blauvioletter Cer(IV)-sulfat- und schmutzig violetter Salpetersäure-Farbreaktion zeigt ein U.V.-Spektrum (Tabelle 1, Fig. 1), das durch

TABELLE 1. U.V. SPEKTREN (IN 96-PROZ. ALKOHOL) UND I.R. SPEKTREN

Substanz	$\lambda_{\max}$ in $m\mu$ ( $\log \epsilon$ )	$\lambda_{\max}$ in $\mu$	
C-Curarin-dichlorid·5 $H_2O$ (I)	260 (4.41); 296 (4.07)	6.04; 6.24	(KBr)
Bisnor-C-Curarin (II)	264 (4.42); 300 (4.14)	6.03; 6.23	( $CCl_4$ )
Bisnor-Tetrahydro-curarin (III)	261 (4.37); 300 (4.07)	6.04; 6.24	( $CCl_4$ )
Bisnor-Hexahydro-curarin (IV)	256 (4.10); 291 (4.34); Schulter 313 (4.03)	6.07; 6.22; 6.25 ( $CHCl_3$ )	
Bisnor-Octahydro-curarin (V)	264 (4.52); 311.5 (3.81)	6.24	( $CCl_4$ )
Tetrahydrobase (VII)	258 (4.38); 290 (4.07)	5.99; 6.20	( $CCl_4$ )

Ueberlagerung eines Indolin- und eines "halben" C-Toxiferin-I-chromophors zustande kommen kann.<sup>11</sup> Im I.R. fehlen NH- und OH-Banden;<sup>12</sup> während die Toxiferin-Alkaloide und I, II und III jeweils eine einzige "Indolin"-bande zeigen, tritt im Spektrum von IV eine wenig getrennte Doppelbande bei 6.22 und 6.25  $\mu$  auf. Auffällig ist die im Vergleich zu II und III hohe Intensität und Verschiebung der Enaminbande

<sup>8</sup> H. Schmid, A. Ebnöther und P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* 33, 1486 (1950); W. von Philipsborn, H. Schmid und P. Karrer, *Ibid.* 39, 913 (1956).

<sup>9</sup> Von allen neu beschriebenen Substanzen liegen korrekte Analysen vor; durch CH-Analysen lässt sich kein Entscheid zwischen den angegebenen und den um 2 H reichereren Formeln treffen.

<sup>10</sup> Neben dieser Verbindung bildete sich noch in sehr kleiner Menge eine hinsichtlich der Farbreaktion, und Spektren sehr ähnliche Substanz, in der die Seitenketten nur unvollständig hydriert sind.

<sup>11</sup> 22,23-Dehydro-19,20-dihydrostrychnin zeigt  $\lambda_{\max}$  278  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4.18$ ) und eine Schulter bei 309  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 3.86$ ).

<sup>12</sup> Die Spektren wurden auch in einer 1 cm Quarzzelle in  $CCl_4$  mit einem Beckman Gerät IR-7 aufgenommen. Im Bereich von 2.7-4.0  $\mu$  waren weder OH-, noch NH-Banden sichtbar, auch nicht nach Zusatz von wenig  $D_2O$ . In derselben Weise verhielt sich die Indolinbase VIII.

nach 6.07  $\mu$ . Die Verbindung wird durch Erhitzen mit Lauge (0.2 N KOH; 95°) ebensowenig verändert wie II. Bei der Hydrierung entsteht neben weiter abgesättigten Stoffen in kleiner Menge V (durch U.V.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramme nachgewiesen).

Bisnor-Octahydro-curarin (V) zeigt im U.V. (Tabelle 1) ein zweifaches, langwelliges Indolinchromophor; im I.R. fehlen wiederum OH- und NH-Banden.<sup>12</sup> Es gibt die für  $N_{(a)}$ -alkylierte Indoline typische carminrote Cer(IV)-sulfat- und mit Salpetersäure eine rotviolette Farbreaktion. Auch V lässt sich weiter hydrieren. Erwähnt sei noch, dass bei der Hydrierung von III die Verbindungen IV und V höchstens in Spuren gebildet werden; III ist somit nicht direktes Zwischenprodukt.

Da, wie unter Punkt 4 gezeigt wird, bei der Hydrierung von II zu V (und damit auch zu IV) keine Emdespaltung zwischen den  $N_{(b)}$ -Atomen und C-21 bzw. C-21' eingetreten ist, und da auf Grund der I.R.-Spektren von IV und V eine Hydrogenolyse einer  $N_{(a)}$ -C oder C—O Bindung ausgeschlossen werden darf, folgt, dass in IV der Sauerstoff wie in II ätherartig gebunden, also eine C=C-Bindung des zentralen Ringes abgesättigt sein muss. Die Verbindung enthält aber auf Grund der U.V.- und I.R.-Spektren noch mindestens eine Enaminbindung. Daraus lässt sich schliessen, dass C-Curarin und II und III zwei zentrale Doppelbindungen enthalten, womit die früher von uns für das Alkaloid angegebene Summenformel  $C_{40}H_{44}ON_4^{++}$  erhärtet wird. Das für bisnor-C-Curarin (II) massenspektrometrisch ermittelte Molekulargewicht beträgt 566 in Übereinstimmung mit der Formel  $C_{38}H_{38}ON_4$  für II, bzw. der angegebenen Formel für C-Curarin.

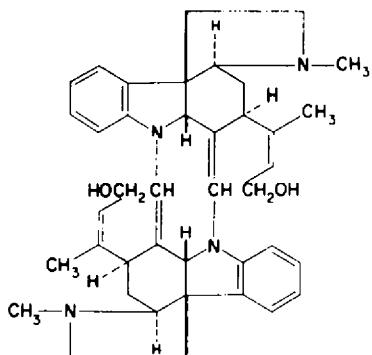
(2) Die früher erwähnte Indolinbase,<sup>13</sup>  $C_{40}H_{48}O_2N_4$  welche die Partialformel VIII besitzt, zeigte in konz. Salzsäure ein U.V.-Spektrum, dessen Extinktion zwei Indoleninium-chromophoren entspricht,  $[\lambda_{\max}] 243 m\mu$  ( $\log \epsilon = 4.16$ );  $248 m\mu$  ( $\log \epsilon = 4.13$ ) und  $315 m\mu$  ( $\log \epsilon = 4.13$ ) (Vgl. hiezu das U.V.-Spektrum von C-Alkaloid D in konz. Salzsäure);<sup>14</sup> VIII liess sich aus einer solchen Lösung unverändert zurückgewinnen. Reduktion der Verbindung in konz. Salzsäure mit Zink bei  $-15^\circ$  gab nach Chromatographie eine amorphe Base IX,  $C_{40}H_{52}N_4$ , mit Indolinabsorption  $[\lambda_{\max}] 255 m\mu$  ( $\log \epsilon = 4.38$ ) und  $305 m\mu$  ( $\log \epsilon = 3.76$ ) und keiner NH-Bande im Infrarot; sie wurde als kristallisiertes Dimethojodid,  $C_{42}H_{58}N_4J_2$ , und Dihydrochlorid,  $C_{40}H_{54}N_4Cl_2 \cdot H_2O$ ,  $[\alpha]_D = -274^\circ$  (MeOH), charakterisiert. Letzteres gab bei der modifizierten Chromsäureoxydation nur Essigsäure und nahm mit Platinoxyd in Eisessig ca. 2.4 Mole  $H_2$  unter Bildung einer amorphen, im Hochvakuum destillierbaren Base X,  $C_{40}H_{56}N_4$  ( $[\alpha]_D = -299^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>); kein NH im I.R.) auf, die ein kristallisiertes Dihydrochlorid ( $[\alpha]_D = -244^\circ$  (MeOH)) gab.

C-Toxiferin-I-dichlorid gab mit Pd/C in 0.1 N alkoholischer Kalilauge unter Aufnahme von 2  $H_2$  das bis-Emdeprodukt XI,  $C_{40}H_{48}O_2N_2$  (Smp. 174–176°;  $[\alpha]_D = -937^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>); I.R.-Bande bei  $6.04 \mu$  (KBr); U.V.-Spektrum sehr ähnlich demjenigen des C-Toxiferins I). Durch Behandeln von XI mit 60-proz. Bromwasserstoffsäure und Zink bei  $-15^\circ$ , Zugabe frischer Bromwasserstoffsäure, Stehenlassen während 20 Std. bei  $20^\circ$ , Verdünnen mit Wasser und Reduktion mit Zinkstaub bei  $20^\circ$ <sup>15</sup> resultierte nach Chromatographie eine amorphe Base XII,  $C_{40}H_{52}N_4$  (U.V.- und I.R.-Spektren: Di-indolin), die ein kristallisiertes Dihydrochlorid,  $C_{40}H_{54}N_4Cl_2$

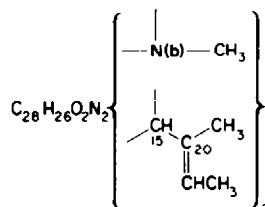
<sup>12</sup> Vgl.<sup>12</sup>

<sup>13</sup> H.-D. Schroeder, H. Hiltebrand, H. Schmid und P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* 44, 34 (1961).

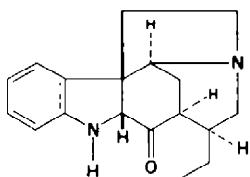
<sup>14</sup> Vgl. K. Bernauer, F. Berlage, W. von Philipsborn, H. Schmid und P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* 42, 201 (1959).



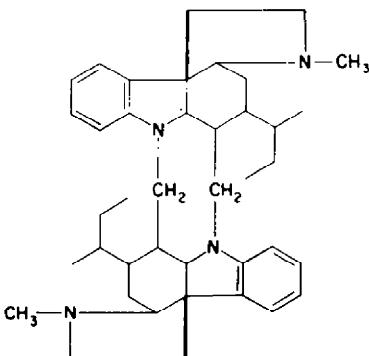
三



YODA



xxv



X. XIII

$[\alpha]_D = -241^\circ$  (MeOH)), gab. Das Dihydrochlorid in Eisessig lieferte mit Wasserstoff und Platinoxyd (Abbruch der Hydrierung nach Aufnahme von 2.2 Molen  $H_2$ ) und nach Chromatographie eine amorphe, im Hochvakuum destillierbare Base XIII,  $C_{40}H_{56}N_4$  ( $[\alpha]_D = -274^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)), die durch ein kristallines Dihydrochlorid ( $[\alpha]_D = -227^\circ$  (MeOH)) charakterisiert wurde. Die U.V.-Spektren der Basen X und XIII sowie ihrer Dihydrochloride sind identisch; die I.R.-Spektren (in CCl<sub>4</sub>; Nujol und KBr) zeigen keine signifikanten Unterschiede. Die Nichtidentität der beiden Produkte folgt aber aus den etwas verschiedenen Drehungen und geringen Unterschieden in den Cer(IV)-sulfat-Farbreaktionen und  $R_f$ -Werten in Dünnschichtchromatogrammen. Auch die Debye-Scherrer Diagramme der beiden Dihydrochloride zeigen zwar eine Reihe gemeinsamer Linien, sind aber nicht identisch. Wir glauben, aus diesen Befunden aber doch den Schluss ziehen zu dürfen, dass X und XIII dieselbe Struktur besitzen und sich nur durch Stereoisomerie oder durch einen verschiedenen Gehalt an Stereoisomeren unterscheiden. C-Curatin und C-Toxiferin I hätten demnach dasselbe Gerüst.

(3) Ozonisierung<sup>16</sup> von bisnor-Tetrahydro-curarin (III) in Methanol, Behandeln mit aktivem Zink, Säurehydrolyse, gefolgt von SO<sub>2</sub>-Reduktion allfällige noch vorhandener N<sub>(h)</sub>-Oxyde, gab Strychanon (XIV),<sup>16</sup> das durch Mischprobe, spez. Drehung und I.R.-Spektren identifiziert wurde. Der Befund spricht für die 16,17-bzw.

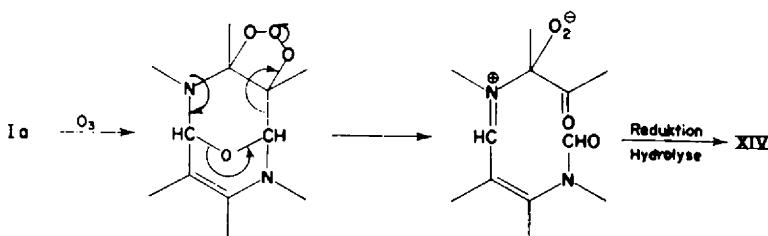
<sup>16</sup> Ch. Weissmann, O. Heshmat, K. Bernauer, H. Schmid und P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **43**, 1165 (1960).

16',17'-Stellung der zentralen Doppelbindung(en) in C-Curarin,<sup>17</sup> das bei der Ozonolyse zunächst zu erwartende 2-Hydroxystrychanon wird mit Zink zu XIV reduziert.

(4) Im 60 MHz-Kernresonanzspektrum<sup>18</sup> ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigt bisnor-C-Curarin (II) das bei 319 c/s zentrierte Quartet ( $J = 7$  c/s) der beiden Vinylprotonen an C-19 und C-19' und das Dublett der beiden Methylgruppen bei 109 und 102 c/s. Das durch mehrere elektronische Integrationen bestimmte Verhältnis von "Vinyl"- und "Aromaten"- protonen beträgt  $2 : 9.9 \pm 0.2$ . Aus der Aromatenregion sticht ein Dublett bei 400 c/s mit  $J = 1.2$  c/s heraus. Ein breites, zwei Protonen entsprechendes Signal bei 220 c/s dürfte von den beiden Methinprotonen an C-15 und C-15' stammen.<sup>19</sup> Signale von C-2,2'-Methinprotonen, die je nach ihrer Umgebung zwischen 235–318 c/s<sup>1,20</sup> zu erwarten sind, fehlen. Im Spektrum von bisnor-Tetrahydro-curarin (III) ( $\text{CDCl}_3$ ) erscheint in der Aromatenregion wiederum ein herausragendes Dublett ( $J = 1$  c/s) bei 400 c/s; Signale von Seitenketten-Vinylprotonen fehlen. Die Tatsache, dass zwischen 205 und 389 c/s keine Absorption auftritt, bestätigt erneut die Abwesenheit von C-2,2'-Methinprotonen. Durch die Absättigung der beiden seitenständigen Doppelbindungen wird das Signal der beiden C-15,15'-Methinprotonen nach höheren Feldstärken hin verschoben. Die beiden Methylgruppen geben ein für solche Aethylgruppen zu erwartendes, bei 65 c/s zentriertes Multiplett. C-Curarin-dichlorid in  $\text{D}_2\text{O}$  zeigt folgende Signale: ein Quartett bei 375 c/s ( $J = 6$  c/s) der beiden Vinylprotonen an C-19,19', ein bei 135 c/s zentriertes Dublett ( $J = 6$  c/s) der beiden Methylgruppen, ein Singlett bei 215 c/s der beiden  $\begin{matrix} | \\ -\text{N}_{(\text{b})}^+ \\ | \end{matrix}-\text{CH}_3$ -Gruppen und innerhalb der Aromatensignale ein etwas Feinstruktur zeigendes Singlett bei 442 c/s. Das durch mehrere Integrationen bestimmte "Vinyl-/Aromaten"-protonenverhältnis wurde zu  $2 : 9.8 \pm 0.2$  gefunden. Das Spektrum von bisnor-Octahydro-curarin (V) in  $\text{CDCl}_3$  zeigt die nur  $7.8 \pm 0.1$  Aromatenprotonen entsprechenden Signale an; es fehlt in dieser Region eine herausstechende Bande. Das für die Aethylgruppen charakteristische Signal ist bei 48 c/s zentriert. Im Gegensatz zu III gibt diese Verbindung bereits komplexe Signale ab ca. 235 c/s gegen höhere Magnetfeldstärken.

Von besonderem Interesse sind die in den Spektren von II, III und C-Curarin als Dublette ( $J \sim 1$  c/s) bzw. als Singlett auftretenden Signale bei 400 c/s bzw. 442 c/s, die nur von annähernd in den Ebenen der magnetisch anisotropen Benzolkerne liegenden, den Strukturelementen I, Ia oder Ib zugehörigen C-17,17'-Protonen stammen können.

<sup>17</sup> Gegen dieses Argument könnte allenfalls der Einwand erhoben werden, dass sich auch nach folgendem Mechanismus aus einer Substanz der Struktur Ia ein Mol XIV gebildet haben könnte:



<sup>18</sup> Chemische Verschiebungen relativ zu Tetramethylsilan = 0 als interner Standard bei den Aufnahmen in  $\text{CDCl}_3$  bzw. externer Standard bei der Aufnahme von C-Curarin-dichlorid in  $\text{D}_2\text{O}$ .

<sup>19</sup> An derselben Stelle erscheint beim bisnor-C-Toxiferin I ein zwei Protonen entsprechendes Signal.<sup>1</sup>

<sup>20</sup> C. Djerassi, A. A. P. G. Archer, T. George, B. Gilbert, J. N. Shoolery und L. F. Johnson, *Experientia* 16, 532 (1960).

Ganz abgesehen davon, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass die verschiedenen C-17,17'-Protonen in Ib praktisch dieselbe chemische Verschiebung zeigen, ergibt die Analyse des NMR-Spektrums von 10,10'-Dinitro-C-curarin-dichlorid (XV) (Fig. 2),  $C_{40}H_{42}O_5N_6Cl_2 + 2H_2O^{21}$  in  $D_2O$ ,<sup>22</sup> dass auch die *unmittelbare* Umgebung der beiden Benzolkerne in der Curarinmolekel identisch sein muss. Das Spektrum lässt die erwarteten Signale der zwei Seitenkettenvinylprotonen (bei 379 c/s zentriertes Quartett mit  $J = 6.5$  c/s), der zwei  $-\overset{|}{N}_{(b)}^+-\overset{|}{CH_3}$ -Gruppen (Singlett bei 217 c/s) und der beiden Methylgruppen (bei 139 c/s zentriertes Dublett mit  $J = 6.5$  c/s) erkennen. Die Aromatenregion zeigt zwei Gruppen von Signalen, die relativ zu den Vinylprotonen C-19,19'  $8.2 \pm 0.2$  Protonen entsprechen. Das von zwei Protonen stammende Dublett bei kleinsten Feldstärke, 521 c/s ( $J \sim 1.5$  c/s), ist den Protonen an C-9 und C-9' zuzuordnen; sie zeigen die erwartete Grösse der Spin-Spin-Kupplung mit den hiezu meta-ständigen Protonen an C-11,11'. Hierauf folgt ein bei 507 c/s zentriertes Dublett (zwei Protonen) mit  $J = 9$  c/s; die einzelnen Banden zeigen Feinaufspaltung mit  $J \sim 1.5$  c/s. Ein korrespondierendes Dublett mit  $J = 9$  c/s (zwei Protonen) ist bei 445 c/s zentriert und zeigt sehr geringe, nicht aufgelöste Feinaufspaltung ( $J < 1$  c/s). Das Dublett 507 c/s kommt somit von den beiden zu den Nitrogruppen orthoständigen Protonen an C-11 und C-11', die mit den Protonen an C-9,9' ( $J \sim 1.5$  c/s) und den benachbarten Protonen an C-12 und C-12' ( $J = 9$  c/s) kuppeln. Die Signale der letzteren Protonen erfahren durch die Einführung der beiden Nitrogruppen relativ zu ihrer Lage im Spektrum des C-Curarins die geringste Verschiebung.<sup>23</sup> Die 10,10'-Stellung der Nitrogruppen in XIV ist somit bewiesen. Uebrig bleibt in der Aromatenregion ein zwei Protonen entsprechendes Singlett bei 458 c/s, das nur von Vinyl- oder Methinprotonen an C-17,17' herühren kann. Im Spektrum von C-Curarin tritt dieses Singlett wie erwähnt bei 442 c/s auf. Nach unseren Erfahrungen wird der Charakter der Aromatenmultiplette stark durch verschiedene Substitution an C-17,17' beeinflusst.<sup>1,24</sup> Die Analyse des Spektrums von XV zeigt aber, dass in der Aromatenregion nur Signale von Protonenpaaren vorkommen. Wenn ferner das im Spektrum von C-Curarin vorhandene Singlett 442 c/s von zwei Arten von Protonen herrühren würde, wäre es wenig wahrscheinlich, dass die Einführung der Nitrogruppen die Signale dieser Protonen in genau der gleichen Weise verschieben und diese wiederum als Singlett in Erscheinung treten lassen würde. Curarinformeln wie Ib und Ic, die nicht aus zwei gleichen Hälften aufgebaut sind, fallen somit weg. In den Kernresonanzspektren von C-Toxiferin-I-dichlorid ( $D_2O$ ) bzw. bisnor-C-Toxiferin I ( $CDCl_3$ ) treten die beiden Vinylprotonen an C-17,17' als Singlette bei 412 bzw. 375 c/s auf.<sup>1</sup> Im Spektrum von Caracurin V<sup>14</sup> ( $CDCl_3$ ) erscheinen die Amino-acetalprotonen an C-17,17' als Dublett bei 281 c/s ( $J \sim 2$  c/s<sup>25</sup>). Es scheint uns wenig wahrscheinlich,

<sup>21</sup> Das gelb gefärbte, prächtig kristallisierende Dinitro-dichlorid wurde aus dem bereits von H. Wieland und Mitarbeitern<sup>8</sup> bereiteten Dinitro-C-curarin-dinitrat durch Ionenaustausch gewonnen. Es zeigt keine Cer(IV)-sulfat-Reaktion und keine Halochromie-färbung mit konz. Salzsäure, wohl aber mit konz. Schwefelsäure (violett).

<sup>22</sup> Als interne Eichbande diente die Wasserbande, deren Position  $306 \pm 2$  c/s sich auf einen externen Tetramethylsilan-Standard bezieht.

<sup>23</sup> Vgl. J. A. Pople, W. G. Schneider und H. J. Bernstein, *High-resolution Nuclear Magnetic Resonance* Seite 258 ff. McGraw-Hill, New York (1959).

<sup>24</sup> Siehe auch später erscheinende Mitteilungen.

<sup>25</sup> Die Grösse der Spin-Spin-Kupplung dieser Protonen mit denjenigen an C-16,16' spricht für die unter<sup>14</sup> angegebene Konfiguration der Zentren 17,17' in Caracurin V: cf. H. Conroy in *Advances in Organic Chemistry, Methods and Results*, Vol. II, Seite 310-311, Interscience, New York (1960).

dass die Signale solcher Protonen in II und III, falls die beiden Substanzen im zentralen Teil der Formel Ib entsprächen, eine Verschiebung bis 400 c/s erleiden würden. Die geringe Verschiebung der C-17,17'-Protonensignale von C-Curarin, II und III um ca. 25–28 c/s nach kleineren Feldstärken im Vergleich zur Lage der entsprechenden

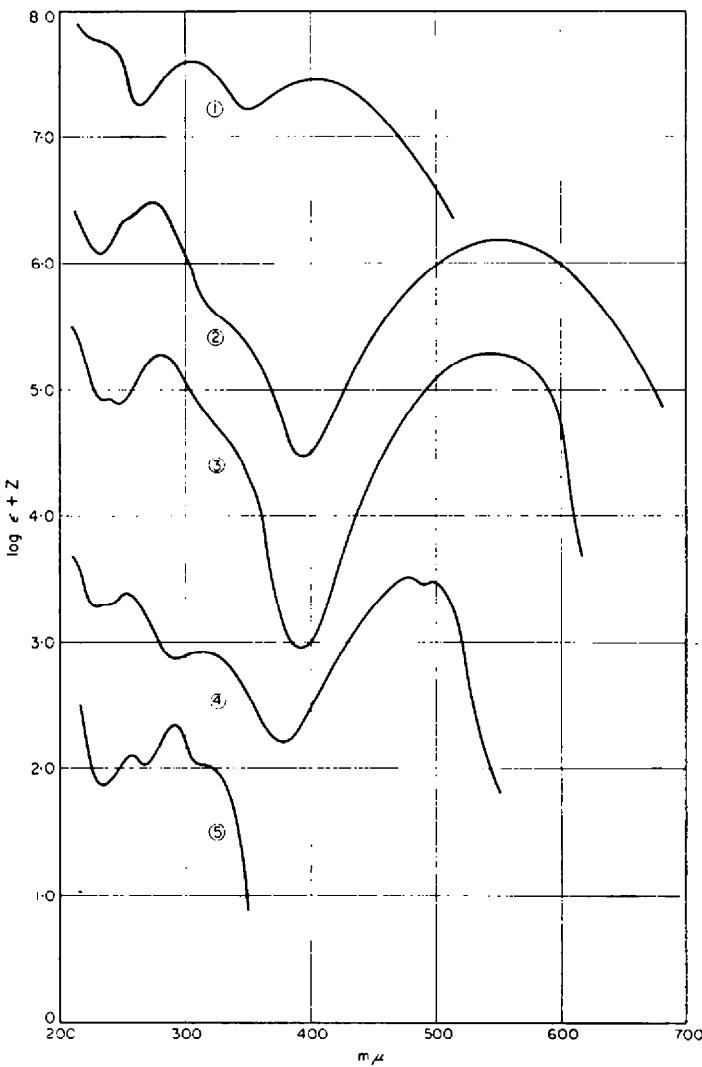


FIG. 1.

Kurve 1—bisnor-Tetrahydro-curarin in konz. Schwefelsäure  
 $c = 6 \cdot 36 \cdot 10^{-5}$  (M = 570·8)  $z = 3 \cdot 60$

Kurve 2—bisnor-Tetrahydro-curarin in 70-proz. Schwefelsäure (Gew. %)  
 $c = 5 \cdot 25 \cdot 10^{-5}$  (M = 570·8)  $z = 2 \cdot 20$

Kurve 3—bisnor-Hexahydro-curarin in 70-proz. Schwefelsäure (in konz.  $H_2SO_4$  gelöst und auf 70-proz.  $H_2SO_4$  verdünnt)  
 $c = 3 \cdot 02 \cdot 10^{-5}$  (M = 572·8)  $z = 1 \cdot 00$

Kurve 4—bisnor-Hexahydro-curarin in 70-proz. Schwefelsäure (direkt gelöst und nach 2½ Std. gemessen)  
 $c = 3 \cdot 20 \cdot 10^{-5}$  (M = 572·8)  $z = -0 \cdot 80$

Kurve 5—bisnor-Hexahydro-curarin in 96-proz. Alkohol  
 $c = 2 \cdot 86 \cdot 10^{-5}$  (M = 572·8)  $z = -2 \cdot 00$

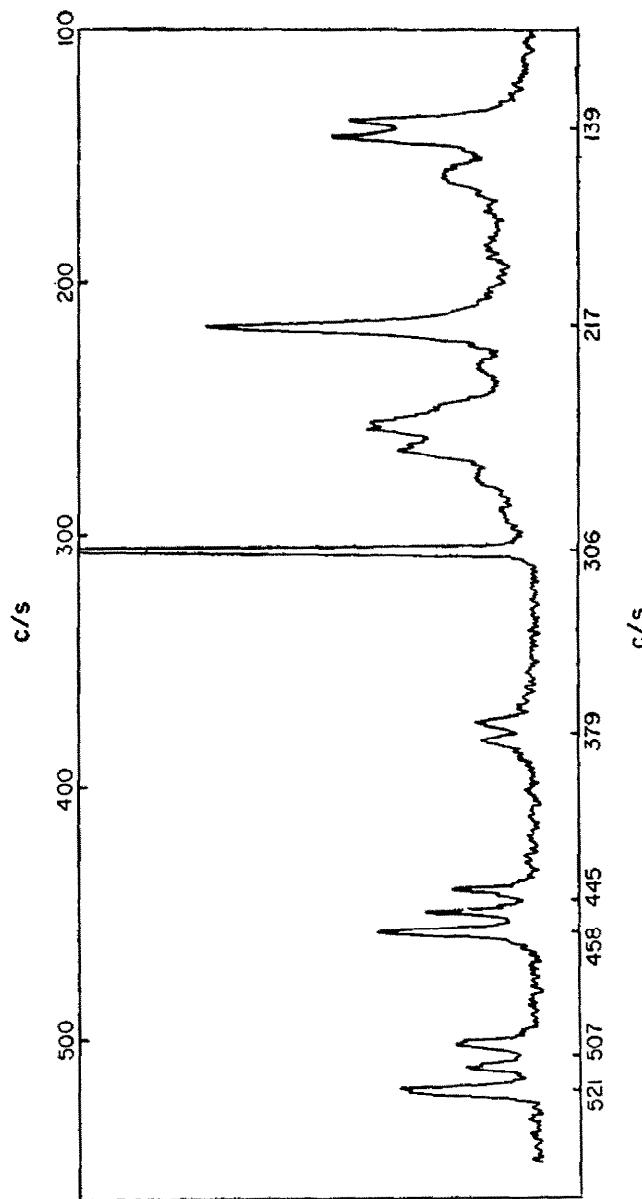
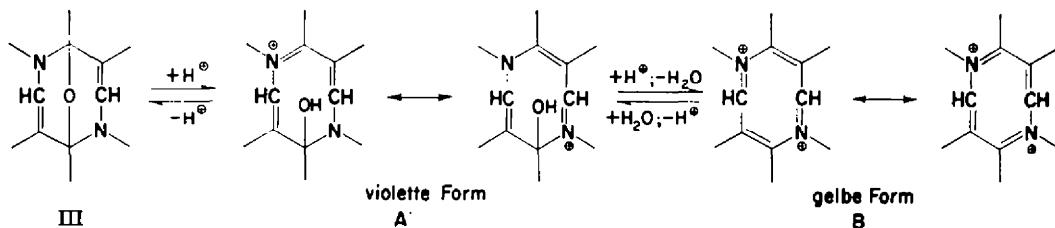


FIG. 2. Kernresonanz-spektrum von 10,10'-Dinitro-C-Curarin-dichlorid (XV).

Banden in C-Toxiferin I und bisnor-C-Toxiferin I kann durch die Anwesenheit des Aethersauerstoffs bedingt sein. Die Kernresonanzspektren machen daher für C-Curarin von den beiden alternativen Formeln I und Ia die erstere wahrscheinlicher.<sup>26</sup>

(5) Auffällig am C-Curarin und seinen Derivaten II und III sind Halochromieerscheinungen auf Zusatz von starker Säure. Bisnor-Tetrahydro-curarin (III), das wir in dieser Hinsicht etwas genauer untersucht haben, zeigt intensiv violette Halochromie im Bereich von ca. 40–85-proz. Schwefelsäure;<sup>27</sup> in konz. Schwefelsäure löst sich das Alkaloid wie C-Curarin mit gelber Farbe auf. Beim Verdünnen mit Wasser tritt zuerst Violettfärbung, dann Entfärbung auf. Aus der verdünnt schwefelsauren Lösung lässt sich III in quantitativer Ausbeute unverändert (U.V.- und I.R.-Spektren; Dünnschichtchromatogramme) zurück gewinnen. Die violette Farbe in 70-proz. Schwefelsäure (Spektrum: Fig. 1, Kurve 2) ist unserer Ansicht nach auf die säurekatalysierte Umwandlung des Curarinchromophors in das Cyanin A zurückzuführen, das in konz. Schwefelsäure Wasser unter Ausbildung eines neuartigen 1,5-Di-azonium-cyclooctatetraen-chromophors B (Spektrum: Fig. 1, Kurve 1) abspaltet. 10,10'-



Dinitro-C-curarin-dichlorid liegt auch in konz. Schwefelsäure aus verständlichen Gründen nur in der violetten Farbe vor.

Bisnor-Hexahydro-curarin kann die Formel IV zugewiesen werden.<sup>28</sup> Seine U.V.-Absorption (Fig. 1, Kurve 5) kommt offensichtlich, wie schon früher erwähnt, durch Ueberlagerung eines Indolin- und eines "halben"-Toxiferin-I-chromophors zustande. Während der zentrale Teil in I, II und III starr ist, ist dieser Teil in IV in ähnlicher Weise flexibel wie in C-Toxiferin-I und seinen Abkömmlingen, wodurch eine bessere Ueberlappung der Orbitale des Enaminsystems möglich ist. Das von diesem System herührende Hauptmaximum, welches von I, II, III bei 260–264  $\mu\mu$  gegeben wird (Tabelle 1), liegt in guter Uebereinstimmung mit demjenigen der bisnor-Tetrahydro-dihydrotoxiferine<sup>1</sup> bei 291  $\mu\mu$ . Hydrierung einer zentralen Doppelbindung in der Struktur Ia hingegen würde die sterischen Verhältnisse des verbleibenden Enaminsystems nicht verändern.

Auch IV gibt Halochromiereaktionen.<sup>29</sup> In 70-proz. Schwefelsäure oder konz. Salzsäure löst sich die Base mit intensiver rotoranger Farbe (Spektrum: Fig. 1, Kurve 4), die beim Verdünnen mit Wasser wieder verschwindet; IV lässt sich daraus zum grossen Teil unverändert zurückisolieren. In konz. Schwefelsäure tritt Violettfärbung

<sup>26</sup> Die geringe Aufspaltung der C-17,17'-Protonensignale in den Spektren von II und III ist durch allylische, 1,3-Kupplung mit den Protonen an C-15,15' bedingt. Im Falle einer Formel Ia wären stets reine Singlette zu erwarten.

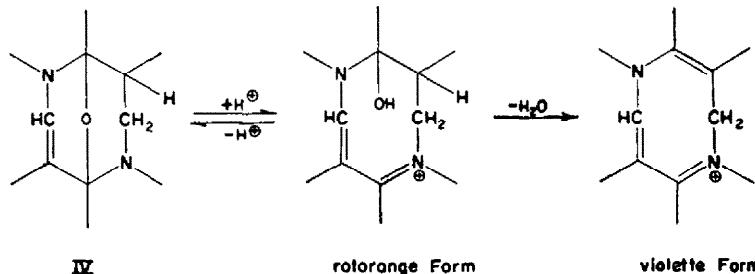
<sup>27</sup> Gewichtsprozente.

<sup>28</sup> Leider lag von der Verbindung zur Aufnahme eines Kernresonanzspektrums nicht genügend Substanz vor.

<sup>29</sup> Diese Halochromiefärbungen sind Zeitreaktionen; maximale Absorption erhält man nach einigen Std. Stehen bei 20°.

ein; diese bleibt auch beim Verdünnen auf 70-proz. Schwefelsäure und mehr erhalten (Spektrum: Fig. 1, Kurve 3); erst beim Abpuffern auf ca. pH 5 beobachtet man rasche Entfärbung und das Spektrum des Ausgangsmaterials.

Diese Erscheinungen lassen sich wie folgt formulieren:



Das Spektrum der violetten Form ist ähnlich demjenigen der rotorangen Form und stimmt sehr gut mit dem Spektrum der violetten Form des bis-nor-Tetrahydrocurarins (III) überein. Die Tatsache, dass die violette Form von IV nicht mehr protonisiert wird, veranlasst uns, die diprotonisierte gelbe Form des bisnor-Tetrahydro-curarins (III) wie oben angeführt zu formulieren. Der bei Erniedrigung der Acidität des Milieus ohne weiteres erfolgende Aetherringschluss wird in der rotorangen Form von IV und der violetten Form von III durch die bereits vorhandene Hydroxylgruppe bedingt; die violette Form von IV wird erwartungsgemäß rasch erst bei relativ hohem pH hydratisiert und in IV umgewandelt.<sup>30</sup>

Schwierigkeiten begegnet die Formulierung von bisnor-Octahydro-curarin (V). Der Stoff besitzt, wie erwähnt, keine OH- oder NH-Gruppe, zeigt aber in 0-2 N wässrig-alkoholischer Kalilauge eine reversible Rotverschiebung der Indolinmaxima nach 270 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4.50$ ) und 315 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 3.89$ ); die Base lässt sich aus der alkalischen Lösung zurückgewinnen. Derartige Laugeverschiebungen werden als charakteristisch für in Nachbarstellung zum Stickstoff hydroxylierte Indoline angesehen.<sup>31</sup> In kalter 5 N-Salzsäure wird V an N<sub>(a)</sub> monoprotonisiert; nach dem Erhitzen mit konz. Salzsäure (1 Std., 60°, Hochvakuum) werden Maxima bei 242 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4.02$ ); 245 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4.01$ ) und 305 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 3.86$ ) (konz. Salzsäure) beobachtet, die *einem* Indoleninium-chromophor entsprechen; das zweite N<sub>(a)</sub>-Atom muss in protonierter Form vorliegen. Dieses Verhalten ist von einer Formel mit 2,2'-Aetherbrücke nicht zu erwarten.<sup>32</sup>

Einer genaueren Untersuchung bedürfen auch die mit Alkali durch Hofmann- und Emdeabbau aus C-Curarinerhältlichen bitertiären Basen,<sup>2-4</sup> in denen die  $N_{(b)}$ -C-21,21'-Bindungen gelöst sind. Diese Stoffe geben nicht mehr die typischen Halochromie-farbreaktionen; sie zeigen Absorptionsverschiebungen bei der Protonisierung und Quartärnisation der  $N_{(b)}$ -Atome und säurekatalysierte Umwandlungen in Di-indolin-diätherbasen, obwohl auf Grund der ausgeprägten Alkalistabilität von II, III und IV, sowie der U.V.- und I.R.-Spektren der zentrale Teil unverändert geblieben zu sein scheint.

<sup>30</sup> Die Halochromieerscheinungen werden von uns noch genauer studiert.

<sup>51</sup> H. Volz und Th. Wieland, *Naturwissenschaften* **44**, 376 (1957); H. Fritz und Th. Wieland, *Liebigs Ann.* **611**, 268 (1958); K. Bernauer, H. Schmid und P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **41**, 673 (1958).

32 Vielleicht handelt es sich um ein Umlagerungsprodukt mit einem 1-Oxo-3-azacyclobutan-System. In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, dass C-Curarin-dichlorid bei der Peracyclierung in N/8 Schwefelsäure mit einem starken Ueberschuss von Platinoxyd 11 Mole Wasserstoff aufnimmt.

Wir danken den Herren Dr. A. Melera, Varian Forschungslaboratorium Zürich, und Dr. C. von Planta, F. Hoffmann-La Roche Basel, für Aufnahme der Kernresonanzspektren und wertvolle Diskussionen, Drs. C. Wildman und H. M. Fales, National Institutes of Health, Bethesda, für die Bestimmung der I. R.-Spektren von IV, V und VIII und Drs. A. Fürst, A. Boller und H. Els, F. Hoffmann-La Roche Basel, für die Überlassung wertvoller Präparate. Vielmals zu danken haben wir auch Herrn Prof. F. Laves, Zürich, für die Debye-Scherrer Aufnahmen, Herrn Prof. K. Biemann, M.I.T., Cambridge, für die Molekulargewichtsbestimmung von II, dem Schweizerischen Nationalfonds für wissenschaftliche Forschung und der eine von uns (J. N.) für ein Monsanto-Stipendium.