

Formamidin Ig: Wie Ie aus 4.7 g *Benzolsulfonamid* (0.03 Mol) und 8 g *N-Formyl-iminodibenzyl* (0.036 Mol), 60 ccm Toluol und 4.3 g Thionylchlorid (0.036 Mol) in 10 ccm Toluol. Schmp. 176–177° (aus Aceton/Wasser (60:40)), Ausb. 75% d. Th.

$C_{21}H_{18}N_2O_2S$ (362.4) Ber. N 7.73 S 8.84 Gef. N 7.78 S 8.70

N-Benzolsulfonyl-N'-methyl-N'-[p-amino-phenyl]-formamidin (Id): 5.8 g *If* (0.0182 Mol), in 300 ccm Dioxan gelöst, wurden bei Atmosphärendruck mit 0.4 g Palladium auf Kohle hydriert. Das Filtrat vom Katalysator wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand erst aus Aceton/Wasser (70:30), dann zweimal aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 147–149°, Ausb. 66% d. Th.

$C_{14}H_{15}N_3O_2S$ (289.3) Ber. N 14.52 S 11.08 Gef. N 14.54 S 11.25

N-Methansulfonyl-N'-methyl-N'-[p-nitro-phenyl]-formamidin (Iif): Wie *If* aus 7 g *Methansulfonamid* (0.074 Mol) und 14.4 g *N-Methyl-p-nitro-formanilid*, 50 ccm Toluol und 10.2 g Thionylchlorid (0.086 Mol) in 15 ccm Toluol. Schmp. 166–167° (aus Aceton/Wasser (60:40) und aus Äthanol), Ausb. 52% d. Th.

$C_9H_{11}N_3O_4S$ (257.3) Ber. N 16.34 S 12.46 Gef. N 16.46 S 12.37

Formamidin Iig: Wie *IIa* aus 1.16 g *Methansulfonamid* (0.0122 Mol) und 3.03 g *N-Formyl-iminodibenzyl*, 50 ccm Toluol und 1.66 g Thionylchlorid (0.014 Mol) in 6 ccm Toluol. Schmp. 197° (aus Aceton/Wasser (70:30) und aus Äthanol), Ausb. 57% d. Th.

$C_{16}H_{16}N_2O_2S$ (300.3) Ber. N 9.33 S 10.67 Gef. N 9.38 S 10.72

N-Methansulfonyl-N'-methyl-N'-[p-amino-phenyl]-formamidin (IId): Wie *Id* aus 4.8 g *Iif* (0.0167 Mol) in 250 ccm Dioxan. Schmp. 137–138° (aus Äthanol), Ausb. 58% d. Th.

$C_9H_{13}N_3O_2S$ (227.3) Ber. N 18.49 S 13.11 Gef. N 18.44 S 14.24

ALFRED BERTHO und MAX KOLL

Alkaloide der Pereiro-Rinde, VI¹⁾

Die Konstitution von Pereirin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 29. März 1961)

Unter Verwendung bereits mitgeteilter und neuer experimenteller Befunde wird ein schlüssiger Konstitutionsbeweis für das Alkaloid Pereirin erbracht. Die Gewinnung von *N*-Äthyl-pereirin wird u. a. beschrieben.

Einem knappen Bericht¹⁾ über den Konstitutionsbeweis für Pereirin $C_{19}H_{26}N_2O$ lassen wir jetzt die ausführliche Darstellung folgen.

Pereirin konnte aus absol. Aceton in wasserfreien Kristallen vom Schmp. 142.5 bis 143° erhalten werden. Außer seinem Vorkommen als genuines Alkaloid existiert es als Paarling im Pereiro-Alkaloid Geissospermin $C_{40}H_{48}N_4O_3$ ²⁾, aus dem es neben

¹⁾ V. Mitteil.: A. BERTHO und M. KOLL, *Naturwissenschaften* 48, 49 [1961].

²⁾ I. Mitteil.: A. BERTHO und G. v. SCHUCKMANN, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 64, 2278 [1931].

einer zweiten, methoxyhaltigen Base Geissoschizin $C_{21}H_{24}N_2O_3^{3-7)}$ durch Hydrolyse mit Mineralsäuren erhalten werden kann. Scheinbar beträchtliche *N*-Methylgehalte sowohl bei Geissospermin als auch bei Pereirin und dessen Derivaten gaben zunächst zu Trugschlüssen Anlaß. Tatsächlich ist *N*-Methyl im Geissospermin bzw. Pereirin nicht vorhanden. Ähnliche Unstimmigkeiten treten auch bei einer Anzahl anderer Alkaloide auf⁸⁾. Der experimentelle *C*-Methylgehalt und der Gehalt an aktivem Wasserstoff im Pereirin stehen in Einklang mit Formel II. Mit einem $pK'_a = 8.30$ in 80-proz. Äthanol ist Pereirin eine ziemlich starke Base. Daß ein Stickstoffatom im Pereirin tertiärer Natur ist, läßt sich aus der Existenz von *Mono-halogen-methylaten* *) folgern. Auch eine quartäre Methylenchloridverbindung läßt sich gewinnen. Die zweisäurige Base liefert ein Dihydrochlorid⁷⁾.

In der Diacetylverbindung⁷⁾ liegt *N.O*-Diacetyl-pereirin vor (Estercarbonylbande bei 1730/cm, Carbonamidbande I bei 1660/cm). Demnach müssen im Pereirin eine Hydroxygruppe und ein ein H-Atom tragender Stickstoff vorhanden sein. Diacetyl-pereirin mit einem pK'_a -Wert von 7.35 ist vermöge seines tertiären Stickstoffs noch zur Bildung quartärer Salze befähigt⁷⁾. Ein aus Acetylierungsansätzen isoliertes Nebenprodukt⁷⁾ vom pK'_a -Wert 7.80 gab sich durch seine OH-Valenzschwingung bei 3200/cm und die Carbonamidbande I bei 1656/cm als *N*-Monoacetylverbindung zu erkennen.

Aus Diacetyl-pereirin und Lithiumaluminiumhydrid entsteht nur sehr wenig Pereirin (als Jodmethylat charakterisiert). In der Hauptsache ließ sich eine Base $C_{21}H_{30}N_2O$ (Schmp. 181°) isolieren, die sich als *N-Äthyl-pereirin* erwies (keine NH-Bande). Ein ähnliches Verhalten zeigen *N*-acetylierte Indole⁹⁾. Die intensive blaustichige Rotfärbung mit konz. Salpetersäure ist für *N*-alkylierte Aniline mit freier *p*-Stellung typisch¹⁰⁾; Eisen(III)-chlorid in wäßr. Methanol gibt zinnoberröte Färbung.

Für die Konstitutionsermittlung des Pereirins^{8,1)} waren besonders bedeutsam die *UV-Spektren* der Base und seiner Diacetylverbindung, die reduktive *Spaltung mit Zinkstaub* und die *Oppenauer-Oxydation*. Pereirin weist im UV ein Indolinspektrum⁷⁾ (Maxima bei 245 m μ und 300 m μ) auf; seine Diacetylverbindung entspricht in der UV-Absorption weitgehend dem *N*-Acetyl-carbazolin und dem Strychnin. Somit ist der Chromophor A in der Diacetylverbindung zu vermuten.

Die *reduktive Spaltung des Pereirins mit Zinkstaub* lieferte 3-Äthyl-pyridin, ein Indolgemisch, in dem wir die 3-Methyl- und 3-Äthylverbindung vermuten, und wenig

3) III. Mittel: A. BERTHO und F. SARX, Liebigs Ann. Chem. 556, 22 [1944]; s. a. II. Mittel: A. BERTHO und F. MOOG, ebenda 509, 241 [1934].

4) K. WIESNER, W. RIDEOUT und J. A. MANSON, Experientia [Basel] 9, 369 [1953].

5) M. KOLL, Diplomarb. Univ. München 1956.

6) H. RAPOPORT, TH. P. ONAK, N. A. HUGHES und M. G. REINECKE, J. Amer. chem. Soc. 80, 1601 [1958].

7) A. BERTHO, M. KOLL und M. I. FEROSIE, Chem. Ber. 91, 2581 [1958].

8) Zusammenstellung: M. KOLL, Dissertat. Univ. München 1959.

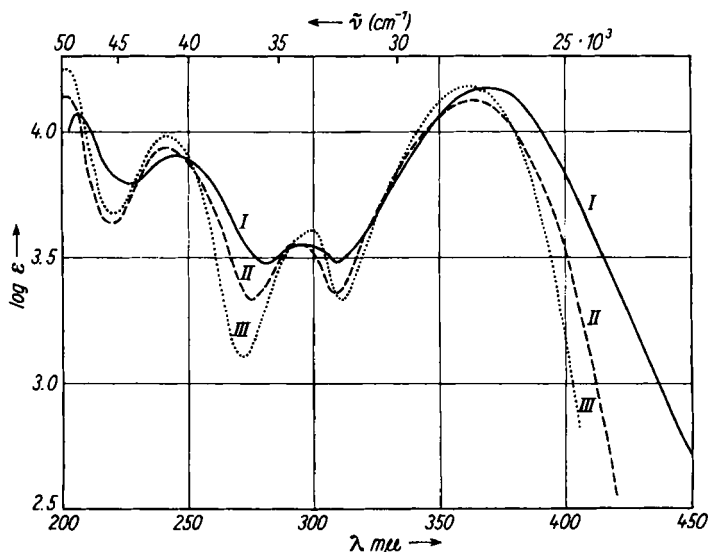
9) B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. 79, 3193 [1957].

10) A. L. ANET, R. ROBINSON und E. SCHLITTLER, J. chem. Soc. [London] 1954, 1246.

*) Pharmakologische Untersuchungen ergaben, daß Pereirin-chlormethylat die neuromuskuläre Reizübertragung beim Tier hemmt. Die Wirkung ist ähnlich der des *d*-Tubocuramins, aber 110mal schwächer (siehe G. WESTHUES und M. REITER, Arzneimittelforsch., im Druck).

Carbazol oder eines einfachen Alkylcarbazols, also durchwegs Verbindungen, wie sie bei der reduktiven Aufspaltung „strychnoider“ Alkaloide¹¹⁾ mit Zinkstaub beobachtet wurden. 3-Äthyl-pyridin war neben Indolbasen von dem einen von uns auch bei der Zinkstaubdestillation des Geissospermins erhalten worden³⁾. Später hatte dann die Zinkstaubdestillation des Diacetyl-pereirins 3-Äthyl-pyridin und die ditertiäre Base Anhydropereirin sowie wahrscheinlich 3-Äthyl-indol ergeben^{5,7)}. Niemals wurden Verbindungen vom Harmantyp beobachtet, wie solche bei der Zinkstaubdestillation „yohimboider“ Basen auftreten¹¹⁾. Carbazol wird unter den Bedingungen der Zinkstaubdestillation bekanntermaßen nicht verändert. Vermutlich rührt daher die Äthylgruppe im 3-Äthyl-indol nicht aus jenen C-Atomen des Pereirins her, die man im Carbazol bzw. Alkylcarbazol vorfindet. Für die Bildung des 3-Äthyl-pyridins kommt das Strukturelement B in Frage. In Übereinstimmung damit steht das Ergebnis der C-Methyl-Bestimmung nach KUHN-ROTH bei Pereirin, Monoacetyl-pereirin und Anhydropereirin. Von den 19 C-Atomen des Pereirins werden somit wenigstens 18 in den erwähnten Spaltstücken wiedergefunden, nämlich 12 im Carbazol, 2 in der Äthylgruppe des 3-Äthyl-indols und zum mindesten 4 im 3-Äthyl-pyridin.

Bei der *Oppenauer-Oxydation* des Pereirins erwies sich die Hydroxylgruppe als primär. Mit Kalium-tert.-butylat/Benzophenon¹²⁾ erhielt man ca. 1.5% einer kristallisierten blaßgelben Base $C_{19}H_{22}N_2O$, $1/4 H_2O$. Ihr UV-Spektrum entspricht weitgehend dem des Calebassenalkaloids C-Fluorocurarin-chlorid (C-Curarin-III-



UV-Absorption des Oppenauer-Oxydationsproduktes des Pereirins, gelöst in $n/100$ Natrium-äthylat (I ———), mit $n/100$ HCl neutralisiert (II - - -), und des C-Fluorocurarin-III-chlorids in 96-proz. Äthanol (III ·····)

¹¹⁾ Vgl. J. B. HENDRICKSON in R. H. F. MANSKE, *The Alkaloids*, Bd. VI, S. 210, Academic Press, New York London 1960.

¹²⁾ R. B. WOODWARD, N. L. WENDLER und F. J. BRUTSCHY, *J. Amer. chem. Soc.* 67, 1425 [1945].

chlorid)¹³⁻¹⁵) (I) sowie jenen von C-Alkaloid O und C-Alkaloid N¹⁶) (Abbild.). Es liegt demnach wohl der gleiche Chromophor C vor. Nicht nur die in α,β -Stellung zur Aldehydgruppe befindliche Doppelbindung, sondern auch die Chelation zwischen NH und Carbonyl dürften sich auf den Chromophor auswirken.

Das Studium der Spektren, der Zinkstaubdestillation und der Oppenauer-Oxydation sowie die Überführbarkeit des Pereirins in eine Anhydrobase (s. u.) hatten s. Zt. bereits einen Formelvorschlag für Pereirin (II) ermöglicht⁸), der mit jenem von F. PUISIEUX, A. LE HIR, R. GOUTAREL, M.-M. JANOT und J. LE MEN¹⁷) für das Alkaloid — nach H. RAPOPORT und Mitarbb.⁶) Geissoschizolin genannt — übereinstimmt.

Die Oxydationsbase zeigt mit $n/100$ Natriumäthylat in Äthanol eine geringe Rotverschiebung im UV-Spektrum, wie sie stärker bei C-Fluorocurarin als typisch beschrieben wurde^{18,15,19}). In beiden Fällen wird N_aH entprotonisiert, denn N_a-Methyl-C-Curarin-III-chlorid zeigt die Erscheinung nicht²⁰). In unserem Falle tritt demnach schon ohne Quartärwerden von N_b eine Rotverschiebung auf (Abbild.). Wie in anderen Fällen ist die Erscheinung bei Zugabe von Säuren rückläufig.

H. FRITZ²¹) untersuchte das spektrale Verhalten α,β -ungesättigter β -Anilinoverbindungen als Modellsbstanz für den Chromophor des C-Curarin-III-chlorids im UV und IR. Die UV-Absorption ähnelte umso mehr der des Alkaloids, je genauer die Modellverbindungen strukturell mit dem Alkaloid übereinstimmten. Ein Vergleich mit Indolverbindungen zeigte, daß die Partialstruktur C des Fluorocurarins für das typische UV-Spektrum verantwortlich ist. Alle untersuchten ungesättigten Aldehyde mit dieser Partialstruktur C — auch offenkettige, wie β -Anilino-acrolein — geben eine Farbreaktion mit methanolischer Eisenchloridlösung. C-Curarin-III gibt mit dem Reagens eine *dunkelgrüne* Farbreaktion wie auch unser Oppenauer-Oxydationsprodukt; damit ist in letzterem eine *Aldehydgruppe* nahegelegt. Durch die Atomanordnung C unterscheidet sich also das Oppenauer-Oxydationsprodukt vom Pereirin. Die Einführung der Doppelbindung C-2 — C-16 erfolgt vielleicht durch Autoxydation. Bei der Synthese des C-Curarin-III-chlorids²²), ausgehend vom WIELAND-GÜMLICH-Glykol²³), entsteht C-Norcurarin-III-chlorid durch Oppenauer-Oxydation in einem Syntheseschritt, der der Entstehung unseres Produktes durchaus analog ist.

Die Sauerstoff-Funktion des Pereirins erweist sich somit als primäre Hydroxylgruppe in der gleichen Stellung wie der Aldehyd-Sauerstoff im C-Curarin-III. Pereirin zeigt mit methanolischem Eisenchlorid erst nach Zusatz von etwas Wasser Grünfärbung. (Die diesbezügliche Angabe⁷) ist in diesem Sinne zu berichtigen.)

In den IR-Spektren unseres Oppenauer-Oxydationsproduktes sowie dessen Methylperchlorates findet man eine mittelstarke Bande bei 1625 bzw. 1646/cm, die wir der

13) H. WIELAND, B. WITKOP und K. BÄHR, Liebigs Ann. Chem. 558, 144 [1947].

14) P. KARRER und H. SCHMID, Angew. Chem. 67, 361 [1955].

15) W. V. PHILIPSBORN, H. MEYER, H. SCHMID und P. KARRER, Helv. chim. Acta 41, 1257 [1958].

16) P. KARRER, Bull. Soc. chim. France 1958, 99.

17) Ann. pharmac. franç. 17, 626 [1959].

18) J. KEHRLE, H. SCHMID, P. WAGER und P. KARRER, Helv. chim. Acta 36, 102 [1953].

19) H. FRITZ und TH. WIELAND, Liebigs Ann. Chem. 611, 277 [1958].

20) H. FRITZ, E. BESCH und TH. WIELAND, Liebigs Ann. Chem. 617, 166 [1958].

21) Chem. Ber. 92, 1809 [1959].

22) H. FRITZ, E. BESCH und TH. WIELAND, Angew. Chem. 71, 126 [1959].

23) Nach F. A. L. ANET und SIR R. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] 1955, 2253.

Doppelbindungsabsorption des α,β -ungesättigten chelierten β -Aminoaldehyds zuzuordnen^{24,25}. Sie ist auch beim C-Curarin-III vorhanden¹⁹.

Ein weiteres Produkt der Oppenauer-Oxydation läßt sich in sehr geringer Menge aus den ersten Eluatn der Chromatographie an Aluminiumoxyd isolieren. Spektral unterscheidet es sich vom Hauptprodukt dadurch, daß es im UV nur ein einziges Maximum bei 216 m μ ($\log \epsilon = 4.21$) aufweist, im IR-Spektrum die Bande des Pereirins bei 1608/cm stark zurücktritt, während bei 1566/cm eine starke Bande erscheint. Die Base zeigt keine Färbung mit konz. Salpetersäure. Als quartäres Salz der Base wurde ein Methylperchlorat gewonnen.

Ein Produkt, das bei einem Oxydationsversuch des Pereirins mit Chromsäure/Pyridin in 55–60-proz. Ausbeute gebildet wurde, entsprach dem zuletzt beschriebenen Produkt weitgehend. In jeder Hinsicht mit dem Produkt der Chromsäure-Oxydation in Pyridin stimmt schließlich ein offenbar *genuines Alkaloid* überein, das ein einziges Mal in sehr geringer Menge aus einer Geissospermin-Mutterlauge isoliert werden konnte. Die beiden IR-Spektren (starke Bande bei 1567/cm), die beiden UV-Spektren (λ_{\max} 216 m μ , $\log \epsilon = 4.25$) und die Schmelzpunkte waren identisch; beim Produkt aus der Oppenauer-Oxydation dagegen weist eine sonst nicht vorhandene IR-Bande bei 3448/cm darauf hin, daß hier konzentrationsbedingte intermolekulare Wasserstoffbrücken auftreten. Zudem lag der Schmelzpunkt der Substanz tiefer. Im UV-Spektrum dagegen bestanden gegenüber den beiden anderen Produkten keinerlei größere Unterschiede. Nach den Analysenergebnissen dürfte ein *Dehydropereirin* C₁₉H₂₄N₂O vorliegen.

Bereits bei der Zinkstaubdestillation des Diacetyl-pereirins^{5,7}) war eine ditertiäre Indolinbase C₁₉H₂₄N₂ isoliert worden, die ein Dehydratisierungsprodukt des Pereirins sein mußte. In etwa 50-proz. Ausbeute entstand die gleiche Base aus Pereirin in sied. Benzol mit Phosphoroxychlorid. Die Base ($pK'_a = 7.65$) enthält wie Pereirin eine nach KUHN-ROTH bestimmbare C-CH₃-Gruppe und, in Übereinstimmung mit ihrer Nichtacetylierbarkeit, keinen nach ZEREWITINOFF bestimmbaren aktiven Wasserstoff; sie liefert ein Dijodmethylat und ein kristallisierbares Dimethylperchlorat. Der sekundäre Indolinstickstoff ist demnach in diesem *Anhydropereirin* tertiär geworden und nunmehr im Gegensatz zu jenem im Äthylpereirin auch quartärisierbar. Die Raumbeanspruchung der Äthylgruppe dürfte diesen Unterschied bedingen.

Die Bildung des Anhydropereirins erfolgt also unter Wasserabspaltung zwischen der Indolin-NH-Gruppe und der primären Hydroxylgruppe unter Ausbildung eines Vierrings. In Übereinstimmung damit zeigt das IR-Spektrum des Anhydropereirins keine Absorption im NH- und OH-Bereich. Die erwähnte Wasserabspaltung ist, worauf F. PUISIEUX, R. GOUTAREL, M.-M. JANOT, J. LE MEN und A. LE HIR²⁶) hinweisen, nur dann möglich, wenn die beiden Wasserstoffatome in C-2 und C-16 *cis*- und β -ständig sind (Teilformel D). Sie unterscheiden sich damit in ihrer sterischen Anordnung von den entsprechenden Wasserstoffatomen im Strychnin. Die sterisch abweichende Anordnung der primären Alkoholgruppe im Pereirin in α -Stellung erklärt auch die vergeblichen Bemühungen¹⁷), durch Hydrierung des aus WIELAND-

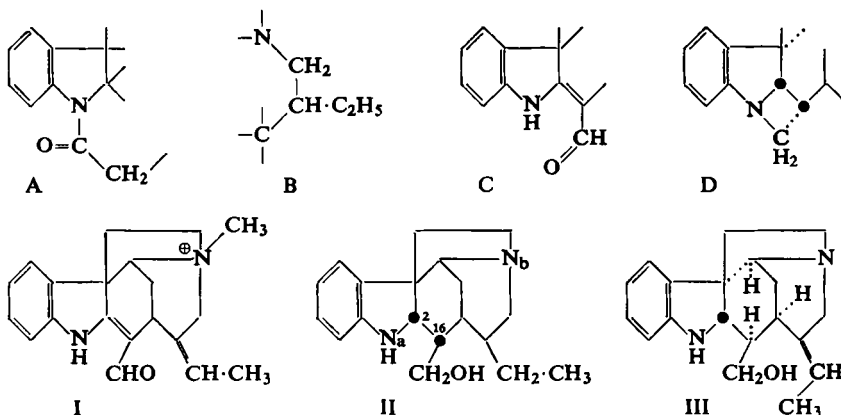
24) Vgl. N. H. CROMWELL und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 71, 3337 [1949].

25) Vgl. J. WEINSTEIN und G. M. WYMAN, J. org. Chemistry 23, 1618 [1958].

26) C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 250, 1285 [1960].

GÜMLICH-Aldehyd zugänglichen „Alkohols VI“ (III)²⁷⁾ zum Pereirin zu gelangen; wir versuchten, es als Diacetylverbindung zu fassen, welche wohl kaum der Beobachtung entgangen wäre.

In jüngster Zeit haben jedoch P. N. EDWARDS und G. F. SMITH²⁸⁾ Tetrahydroakuammicin (II, COOCH₃ statt CH₂OH) durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Pereirin überführen können, das in Form seines Jodmethylates charakterisiert wurde. Tetrahydroakuammicin läßt sich mit Natriummethylat und Magnesiummethylat an der Carbomethoxygruppe zu dem auch aus WIELAND-GÜMLICH-Aldehyd zugänglichen Isotetrahydroakuammicin epimerisieren. Formel II für Pereirin ist damit in überzeugender Weise bestätigt.



Dem FONDS DER CHEMIE danken wir bestens für die Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(Schmelzpunkte wurden mit dem Monoskop IV der Fa. Bock, Frankfurt a. M. bestimmt)

Wasserfreies Pereirin wurde u. a. durch Umkristallisation eines bei pH 7.8–8.5 anfallenden Fällungsanteils des Rohextraktes aus absol. Aceton in derben Kristallen gewonnen. Schmp. 142.5–143°. Vereinzelt wurde die Base noch aus einem Kugelrohr i. Hochvak. destilliert. Bezügl. IR-Spektrum s. S. 2741. Im Bereich von 1400–1000/cm machen sich gegenüber dem IR-Spektrum der wasserhaltigen Base⁷⁾ Unterschiede bemerkbar.

C₁₉H₂₆N₂O (298.4) Ber. C 76.48 H 8.78 N 9.39 C-CH₃ 5.04 (1) akt. H 0.66 (2)
Gef. C 76.31, 76.60 H 8.84, 8.80 N 9.34 C-CH₃ 4.34 akt. H 0.60

Die *potentiometrische Titration* wurde mit einem pH-Meßgerät der Fa. Pußl, München, durchgeführt. 83.1 mg Substanz (wasserhaltige Base C₁₉H₂₆N₂O, H₂O (316.4)) in 25 ccm 80-proz. Äthanol verbrauchten 2.60 ccm *n*/₁₀ HCl. Daraus berechnet sich ein Mol.-Gew. von 319.6. Als pK_a'-Wert ergibt sich 8.30. (Sämtliche in dieser Arbeit mitgeteilten pK_a'-Werte stellen in Anbetracht der in wäßr.-alkohol. Medium durchgeführten potentiometrischen Titrations keine absoluten Werte dar.)

²⁷⁾ K. BERNAUER, F. BERLAGE, W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID und P. KARRER, *Helv. chim. Acta* **41**, 2293 [1958].

²⁸⁾ P. N. EDWARDS und G. F. SMITH, *J. chem. Soc. [London]* **1961**, 152.

Quartäre Salze des Pereirins

Monochlormethylat: 500 mg Monojodmethylat⁷⁾ wurden nach Lösen in Wasser mit überschüssigem, frisch gefälltem Silberchlorid 1 Stde. auf dem Wasserbad behandelt. Die filtrierte und auf dem Wasserbad eingeeengte Lösung schied farblose Kristalle ab. Schmp. 297° (aus Methanol).

$C_{19}H_{26}N_2O \cdot CH_3Cl$ (348.9) Ber. C 68.84 H 8.38 N 8.03 Gef. *) C 68.79 H 8.70 N 7.79

*) 3 Stdn. bei 110° getrocknet.

Monomethylperchlorat: 115 mg Monojodmethylat⁷⁾ wurden in 10 ccm heißer 2*n* Essigsäure gelöst, die Lösung abgekühlt, filtriert und mit einem Überschuß filtrierter Natriumperchloratlösung gefällt. Die kristalline Fällung wurde im Eisschrank vervollständigt. 80 mg. Umkristallisation aus Wasser ergab schöne Fächer, Schmp. 253°.

$C_{19}H_{26}N_2O \cdot CH_3ClO_4$ (412.9) Ber. C 58.17 H 7.08 Gef. C 58.29 H 7.10

Methylenchloridverbindung: Sie kristallisierte spontan aus, als die aus der Diacetylverbindung durch Verseifung mit Schwefelsäure erhaltene Base kurze Zeit in der Wärme mit Methylenchlorid behandelt und Aceton hinzugefügt worden war. Schmp. 307° (aus Methanol).

$C_{19}H_{26}N_2O \cdot CH_2Cl_2$ (383.4) Ber. C 62.66 H 7.36 N 7.31 Gef. *) C 62.16 H 7.32 N 7.47

*) 5 Stdn. über Diphosphorpentoxyd bei 110° getrocknet.

N-Monoacetyl-pereirin⁷⁾

$C_{21}H_{28}N_2O_2$ (340.5) Ber. C-CH₃ (2) 8.83 Gef. C-CH₃ 7.84

Potentiometrische Titration: 83.2 mg Substanz, in 25 ccm 80-proz. Äthylalkohol gelöst, verbrauchten 2.45 ccm *n*/₁₀ HCl, was einem Basenäquivalent von 339.6 (ber. 340.5) entspricht. Als *pK_a'*-Wert ergab sich 7.80.

Reduktion des Diacetyl-pereirins⁷⁾ mit Lithiumaluminiumhydrid

N-Äthyl-pereirin: In die siedende Lösung von 1.0 g feinpulv. Diacetyl-pereirin in 300 ccm absol. Äther wurden 500 mg Lithiumalanat eingetragen. Nach 3 Stdn. zersetzte man das überschüssige Alanat mit 2*n* NaOH, trennte die Ätherschicht ab und schüttelte noch 2 mal mit Äther aus. Die mit Kaliumcarbonat getrocknete Ätherlösung lieferte beim Einengen auf etwa 25 ccm 410 mg glashelle, rechteckige Platten, teils zu Rosetten vereinigt, mit Schmp. 180°. Eine zweite Fraktion betrug 60 mg. Die Substanz zeigt intensiv rote, etwas bläulichige Farbreaktion mit konz. Salpetersäure und zinnoberrote Eisenchloridreaktion in wäbr. Methanol. Zur Analyse wurde nochmals aus Äther umkristallisiert, nachdem die Benzol-Lösung der Substanz an einer kleinen Aluminiumoxydsäule (Merck) chromatographiert worden war, wobei mit Benzol eluiert wurde. Schmp. 181—182°. $[\alpha]_D^{25}$: $-10.0^\circ \pm 1$ (1-proz. Lösung in Äthylalkohol).

$C_{21}H_{30}N_2O$ (326.5) Ber. C 77.26 H 9.26 N 8.58 O 4.90 C₂H₅ (an N geb.) 8.90
Gef. C 77.17, 77.49 H 8.79, 9.47 N 8.74 O 4.59 C₂H₅ (an N geb.) 10.40

Aus der Äthermutterlauge des obigen Versuchs ließen sich durch Umsetzung mit Methyljodid 10 mg *Pereirin-jodmethylat* gewinnen, wobei der erhaltene Rückstand mit Äther/Ammoniak aufgearbeitet worden war. Lange Säulen aus Methanol mit Schmp. 252°.

$C_{19}H_{26}N_2O \cdot CH_3J$ (440.4) Ber. C 54.54 H 6.63 N 6.36 Gef. C 54.34 H 6.84 N 6.09

Salze des N-Äthyl-pereirins

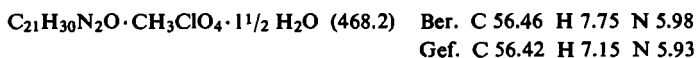
Monohydrojodid: Es wird aus der essigsäuren Lösung der Base mit Kaliumjodid oder durch Eindunsten der Base mit Jodwasserstoffsäure erhalten. Nach 2 maligem Umkristallisieren aus Wasser, zuerst unter Zusatz von wenig Tierkohle, erhält man lange vierkantige klare Säulen. Schmp. 193.5—194°.

$C_{21}H_{30}N_2O \cdot HJ \cdot H_2O$ (472.4) Ber. C 53.39 H 7.04 N 5.93 Gef. C 53.09 H 7.00 N 5.93

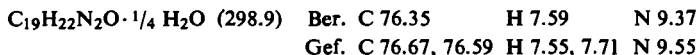
Monohydroperchlorat: Es ließ sich aus der Lösung der Base in 2*n* Essigsäure mit Natriumperchlorat fällen. Nach 2 maligem Umlösen aus verd. Essigsäure erhielt man viereckige Säulen. Schmp. 217.5°.



Monomethylperchlorat: 100 mg der Base wurden in 5 ccm absol. Aceton mit 1 ccm Methyljodid 2 $\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Das schmierige Reaktionsprodukt wurde in Ammoniak/Äther aufgenommen. Der ammoniakalische Anteil hinterließ beim Eindunsten im Exsikkator einen Rückstand, der sich nicht umkristallisieren ließ. Dessen Auflösung in 4 ccm 2*n* Essigsäure gab bei Zusatz von 2 ccm konz. wäBr. Natriumperchloratlösung ein sirupös ausfallendes Methylperchlorat, das im Eisschrank langsam zu 50 mg lockeren Rosetten durchkristallisierte. Schmp. 181–183° unter Schwarzfärbung (aus Methanol).



Oppenauer-Oxydation von Pereirin: 8.25 mMol Kalium-tert.-butylat¹²⁾ (aus 330 mg Kalium und 6.6 ccm tert. Butylalkohol) wurden mit einer Lösung von 950 mg reinsten Pereirins (3.2 mMol) in 16.6 ccm absol. Benzol versetzt und 3.03 g trockenes Benzophenon (16.5 mMol) hinzugefügt. Der Reaktionskolben wurde mit einem Kühler mit Quecksilberfalle versehen, das System mit Stickstoff gefüllt und 15 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Kühlung wurde das Reaktionsgemisch in Eis gegossen und so lange mit 10-proz. Salzsäure extrahiert, bis der Säureauszug nahezu farblos war (4 bis 5 mal). Die vereinigten Säureauszüge wurden 2 mal mit Äther gewaschen und dann unter Rühren tropfenweise einem Überschuß von Ammoniak/Eis zugefügt. Die ammoniakalische Lösung wurde mit Äther mehrmals extrahiert und dieser nach dem Trocknen eingedampft. Der kleine Rückstand — meistens etwa 150 mg —, der vereinzelt bereits kristallisierte, wurde in 10 ccm getrocknetem und frisch destilliertem Chloroform aufgenommen und an einer Säule mit 15 g Aluminiumoxyd (Merck) chromatographiert. Man eluierte mit jeweils 10 ccm Chloroform, wobei man die ersten Eluate bis zur Eluierung einer schwach gelbgefärbten Zone gesondert auffing (s. u.). Die nachfolgenden Eluate lieferten beim Abdunsten des Chloroforms kleine aus Aceton in gelben Drusen kristallisierende Rückstände, die nochmals aus Aceton umgelöst wurden: Bis zu 15 mg 4- und 6-eckige Platten vom Schmp. 208°. Zu Analyse wurde 3 Stdn. bei 110° getrocknet.



Monomethylperchlorat: 10 mg der Oppenauer-Base wurden in 1 ccm absol. Methanol mit 0.5 ccm Methyljodid 2 Stdn. auf dem sied. Wasserbad erhitzt und im Exsikkator eingedunstet. Es gelang nicht, den Rückstand zu kristallisieren. Bei der Umsetzung mit Natriumperchlorat in essigsaurer Lösung erhielt man 3 mg kristallisiertes Methylperchlorat. Blaßgelbe kurze Säulchen. Schmp. 286° (aus Wasser).



In den ersten Anteilen der säulenchromatographischen Aufteilung wurde bis zu 5 mg pro Ansatz eine farblose Substanz mit Schmp. 145.5° ausgewaschen. Ohne Brucinolreaktion. Gef. C 77.19, H 9.01. IR-Bande bei 1566/cm. Im UV λ_{max} 216 m μ , log ϵ = 4.21. Das Monomethylperchlorat schmolz bei 232–234°.

Die *Zinkstaubdestillation von Pereirin* wurde in der früher beschriebenen⁷⁾ Apparatur durchgeführt. Eingesetzt wurden 930 mg Pereirin. Die ätherische Lösung des Destillats (a) wurde mit Eis vorgekühlt und 5 mal mit je 5 ccm eiskalter *n* HCl und anschließend einmal mit 4 ccm Wasser ausgeschüttelt; die vereinigten wäBr. Phasen wurden 2 mal mit Äther ausgezogen. Die salzsaure Lösung (b) wurde mit Kalilauge alkalisiert und 3 mal mit Äther extra-

hiert. Nach dem Entfernen des Äthers leitete man in den öligen, braunen, stark nach Pyridin riechenden Rückstand Wasserdampf ein, wobei 100 ccm Destillat in einer gut gekühlten Vorlage aufgefangen wurden. Dieses wurde mit Kochsalz gesättigt und mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt. Die eingeeigte und mit KOH getrocknete äther. Lösung (c_1) wurde mit absol. äther. Pikrinsäurelösung erschöpfend gefällt, der gelbe Niederschlag gesammelt und 3 mal aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. und Misch-Schmp. des *Pikrats* von synthet. 3-Äthyl-pyridin: 128–130°. Die geringen, mit Wasserdampf nicht flüchtigen Anteile wurden 3 mal mit insgesamt 200 ccm Petroläther (50–80°) ausgezogen. Der Rückstand dieser Lösung (c_2) wurde bei 12 Torr/200–220° (Ölbadtemp.) aus einem Kugelrohr destilliert. Das geringfügige Destillat gab bei der Fällung in absol. Äther ein amorphes Pikrat, das sich nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol/Aceton bei 261–262° zersetzte. Zur Analyse war die Menge nicht ausreichend. Nach dem depressionslosen Misch-Schmp. mit dem Basenpikrat aus der Zinkstaubdestillation des Geissospermins^{3,5)} vom gleichen Schmp. waren die beiden identisch.

Die äther. Lösung (a), der die Basen entzogen waren und die demnach nur mehr die Neutralkörper und allenfalls sehr schwache Basen enthielt, führte zu einem dunkelbraunen, öligen, stark nach Indolbasen riechenden Rückstand mit karminroter Ehrlich-Reaktion. Er wurde ebenfalls mit Wasserdampf destilliert. Das mit Kochsalz gesättigte Destillat (500 ccm) mit Indolgeruch extrahierte man mit Äther (d_1). Die mit Kaliumcarbonat getrocknete Ätherlösung wurde unter Verwendung einer Kolonne eingedampft und der geringe Rückstand aus einem Kugelrohr destilliert. Bei 0.1–0.2 Torr/75–80° (Glycerinbad) ging ein fast farbloses Öl über. Dessen Lösung in Petroläther wurde mit benzolischer Pikrinsäurelösung versetzt. Die dunkelroten Kristalle wurden abgesaugt und 3 mal aus Benzol/Petroläther umgelöst. Das Pikrat schmolz im Intervall von 119–150°. Ein Gemisch von 30% Skatolpikrat und 70% 3-Äthylindolpikrat schmilzt im Intervall 121–147.5°. Der „Misch-Schmp.“ dieses Gemisches mit obigem Pikrat lag bei 119–141°. Es ist wohl nicht abwegig, daß unser Pikratgemisch demjenigen entspricht, das sowohl bei der Dehydrierung von C-Dihydrotoxiferin I von H. WIELAND und B. WITKOP²⁹⁾ als auch von C-Curarin-I-Norbase von H. SCHMID, E. EBNÖTHER und P. KARRER³⁰⁾ erhalten wurde. Zur Analyse reichte die Menge nicht aus.

Ätherlösung d_2 ergab sich, als die trübe bräunliche Lösung im Wasserdampfdestillationskolben mit Äther ausgeschüttelt wurde. Der bräunliche Rückstand daraus, der nicht nach Indolbasen roch, wurde aus einem Kugelrohr destilliert. Bei 0.02 Torr/160° (Glycerinbad) destillierte ein Tröpfchen eines orangefarbenen Öls über. Eine Probe dieser Substanz gab nach Lösen in konz. Schwefelsäure bei Zusatz eines Tropfens konz. Salpetersäure eine *stark grüne Färbung* (Carbazol-Probe!), die nach Schwarz umschlug.

Umsetzung von Pereirin mit dem Pyridin-Chromsäureanhydrid-Komplex: Der gelbe Komplex wurde bereit, indem man 500 mg CrO_3 portionsweise bei 15–20° unter Schütteln in 5 ccm Pyridin eintrug. Eine Lösung von 500 mg Pereirin in 5 ccm Pyridin wurde dem Oxydationsmittel hinzugefügt und das ganze intensiv durchgeschüttelt. Die dunkelgefärbte Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen und nach Einschütten in Eiswasser 4 mal mit insgesamt 300 ccm Äther extrahiert. Die mit Kaliumcarbonat getrocknete Ätherlösung hinterließ nach dem Abziehen des Lösungsmittels einen Rückstand, der durchzukristallisieren begann. Nach Entfernen des anhaftenden Pyridins im Exsikkator über Schwefelsäure wurde das gelbliche Produkt (280 mg) aus Aceton umkristallisiert. Schmp. der ganz schwach gelblichen Kristalle 158–160°. Keine Farbreaktion mit konz. Salpetersäure. Zur Analyse wurde die Substanz 2 mal aus Aceton umkristallisiert und über Diphosphor-pentoxyd bei 110° getrocknet.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ (296.4) Ber. C 76.99 H 8.16 N 9.45 Gef. C 76.69 H 8.06 N 9.45

²⁹⁾ Liebigs Ann. Chem. 558, 144 [1947].

³⁰⁾ Helv. chim. Acta 33, 1491 [1950].

Die Base ist identisch mit einem *Alkaloid* vom Schmp. 160–161°, das ein einziges Mal in minimaler Ausbeute aus einer Geissosperminmutterlauge erhalten worden war. Beide Basen zeigen im Misch-Schmp. keine Depression.

$C_{19}H_{24}N_2O$ (296.4) Ber. C 76.99 H 8.16 N 9.45 Gef. C 76.56 H 8.54 N 9.65

Die Base ist nicht acetylierbar. Ihr Jodmethylat schmilzt bei 264° (Zers.).

Das UV-Spektrum der Base in Äthanol besitzt nur ein Maximum bei 215–216 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4.25$). Besonders charakteristisch ist die Bande im IR bei 1567/cm. Mit dieser Base identisch ist wahrscheinlich auch die zweite Oxydationsbase aus der Oppenauer-Oxydation, die lediglich im NH/OH-Bereich des IR Abweichungen zeigt, die möglicherweise konzentrationsbedingt sind (Verbreiterung der Bande).

*Anhydropereirin*⁷⁾: 1 g Pereirin wurde mit 10ccm frisch dest. Phosphoroxychlorid in 38 ccm absol. Benzol $4\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der zurückbleibende ölige Rückstand mit Eis versetzt und mit 2n NaOH alkalisiert. Die stark alkalische Lösung extrahierte man mit Chloroform. Nach Abziehen der mit Kaliumcarbonat getrockneten Chloroformlösung i. Vak. wurde der Rückstand mit Aceton aufgenommen, filtriert und die stark eingeeengte Lösung im Eisschrank der Kristallisation überlassen. In 50% Rohausbeute Tafeln, die nach Reinigung an der Aluminiumoxydsäule bei 114–114.5° schmolzen und in der Mischung mit dem Produkt gleicher Zusammensetzung vom gleichen Schmp. aus der Zinkstaubdestillation von Diacetylpereirin⁷⁾ keine Depression gaben. Die Base ist nicht acetylierbar und widersteht der katalytischen Hydrierung.

$C_{19}H_{24}N_2$ (280.4) Ber. C-CH₃ 5.36 (1) akt. H 0.00 Gef. C-CH₃ 4.42 akt. H 0.00

Potentiometrische Titration: 99.8 mg Substanz, in 25 ccm 80-proz. Äthanol gelöst, verbrauchen 3.55 ccm n_{10} HCl. Daraus berechnet sich ein Mol.-Gew. von 281.1. Als pK'_a -Wert ergibt sich 7.65.

Dijodmethylat: 100 mg der Base wurden in wenig Aceton mit 2 ccm Methyljodid 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus Methanol 2mal umkristallisiert. Farblose Rosetten vom Schmp. 245° (Zers.).

$C_{19}H_{24}N_2 \cdot 2 CH_3J \cdot 2 H_2O$ (600.3) Ber. C 43.31 H 5.54 N 4.81

Gef. C 43.68 H 5.48 N 4.78, 4.70

Dimethylperchlorat: Das nach obiger Vorschrift aus 50 mg Base bereitete Dijodmethylat wurde in 2n Essigsäure gelöst und mit einer Natriumperchloratlösung im Überschuß gefällt. Die Fällung, 60 mg, wurde 2mal aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 253–257° (Dfbg.).

$C_{19}H_{24}N_2 \cdot 2 CH_3ClO_4$ (509.4) Ber. C 49.51 H 5.94 N 5.50 Gef. C 49.88 H 6.32 N 5.50