

## 74. Isolierung von drei krystallisierten Alkaloiden aus den Samen des Pfaffenhütchens, *Evonymus europaea* L.

von K. Doebel und T. Reichstein.

(2. II. 49.)

Vor kurzem wurde berichtet<sup>1)</sup>, dass die Samen des Pfaffenhütchens, *Evonymus europaea* L., neben einem Glykosid auch noch kleine Mengen alkalilöslicher Alkaloide enthalten. Hier wird die Isolierung von 3 krystallisierten Basen beschrieben, die als Basen A, B und C bezeichnet werden.

Die im Herbst 1947 in der Umgebung von Basel gesammelten Früchte wurden wie früher beschrieben<sup>2)</sup> 1) getrocknet und mechanisch von den roten Kapseln befreit. Die reinen, von einer orangen Haut bedeckten Samen wurden nochmals rasch bei 30–40° getrocknet, gemahlen, zunächst mit Petroläther entfettet und dann erschöpfend mit Äther extrahiert. Die Petrolätherauszüge waren praktisch frei von Alkaloiden; diese fanden sich in den ätherlöslichen Anteilen und liessen sich durch wiederholtes Ausschütteln mit verdünnter HCl daraus gewinnen und mit Soda abscheiden<sup>3)</sup>. Wegen der äusserst geringen Basizität musste das Ausschütteln mit HCl sehr oft wiederholt werden. Auch dann blieben noch merkliche Mengen N-haltiger, sehr schwach basischer Stoffe in der Ätherlösung, von denen sich eine kleine Menge durch Chromatographie in Krystallen isolieren liess. Von den mit HCl ausschüttelbaren Alkaloiden wurden aus 7,25 kg frischen Samen nach 12maligem Ausschütteln 6,859 g als farblose, amorphe Masse erhalten, wobei weitere Ausschüttelungen wahrscheinlich noch etwas mehr Material geliefert hätten. Die Gewinnung von Krystallen gelang am besten, als die Ausschüttelung mit HCl fraktioniert vorgenommen und jede Ausschüttelungsfraction einzeln den Krystallisationsversuchen unterworfen wurde. So gelang es drei offenbar reine Stoffe zu isolieren, die folgende Eigenschaften aufwiesen:

	Smp. korr.	$[\alpha]_D$ in Chloroform
Base A . .	258—260°	+ 21°
Base B . .	288—290°	+ 14°
Base C . .	164—168°	+ 8°

1) F. Šantavý und T. Reichstein, *Helv.* **31**, 1655 (1948).

2) A. Meyrat und T. Reichstein, *Pharmac. acta Helv.* **23**, 135 (1948).

3) Mit Lauge trat wieder Lösung und Zersetzung ein.

Die Ausbeute auf diesem Wege war allerdings gering und Base B konnte nur einmal aus einer Fraktion erhalten werden. Auch Chromatographie der amorphen Mutterlaugen lieferte nur noch geringe Mengen von Base A. Hingegen konnte nach Acetylierung der amorphen Anteile in recht guter Ausbeute ein krystallisiertes Acetat erhalten werden, das sich nach Mischprobe und Drehung als identisch mit Base C erwies. Dasselbe Acetat wurde in fast quantitativer Ausbeute auch aus den Basen A und B erhalten. Daraus geht hervor, dass nicht nur die krystallisierten Basen A, B und C verschieden stark acetylierte Stufen eines und desselben Stoffes darstellen, sondern dass dies auch für die Hauptmenge der bisher nur amorph erhaltenen Anteile zutrifft.

Die bisherigen Analysenresultate wären am besten mit den Formeln  $C_{27}H_{35}O_{12}N$  (für Base B),  $C_{29}H_{37}O_{13}N$  (für A) und  $C_{31}H_{39}O_{14}N$  (für C) verträglich<sup>1)</sup>, wenn man annimmt, dass B ein Triacetat, A ein Tetracetat und C ein Pentacetat darstellt. Jedenfalls gab B bei der Acetylbestimmung den niedrigsten und C erwartungsgemäss den höchsten Wert. Leider sind die absoluten Werte der Acetylbestimmungen hier aber nur mit Vorsicht zu verwenden, da bei der alkalischen Verseifung starke Verfärbung und offenbar Zersetzung eintritt. Diese Formeln können daher nur als Näherungswerte angesehen werden. Ferner wurde festgestellt, dass alle drei Basen alkalische Silberdiamminlösung bei 20° rasch und stark reduzieren. Die reduzierende Gruppe ist möglicherweise auch für ihre Alkaliempfindlichkeit verantwortlich, denn mit alkoholischer Lauge tritt rasch Braunfärbung ein und auch nach Neutralisation mit  $CO_2$  sowie nach Ansäuern mit  $H_3PO_4$  liess sich fast kein Material mit Äther ausschütteln. Möglicherweise sind ausser den Acetylresten auch noch andere Estergruppen anwesend.

Wir danken Herrn Dr. *K. Meyer* für die Ausführung einiger Drehungen sowie für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; bis 200° Fehlergrenze ca.  $\pm 2^\circ$ , darüber ca.  $\pm 3^\circ$ .

#### Isolierung der rohen Alkaloide.

660 g Ätherextrakt<sup>2)</sup> aus 7,25 kg frischen Samen wurde in 6 l Äther gelöst und 12mal mit je 100 cm<sup>3</sup> 2-n. HCl ausgeschüttelt. Jeder Auszug passierte drei weitere Scheidetrichter mit 200 cm<sup>3</sup> Äther, wurde dann bei 0° mit konz.  $K_2CO_3$ -Lösung bis zur eben alkalischen Reaktion auf Lackmus versetzt (flockiger Niederschlag) und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über  $Na_2SO_4$  getrocknete Lösung wurde eingedampft und der Rückstand gewogen. Die 12 Ausschüttelungen gaben dabei die folgenden Ausbeuten, Tabelle S. 594.

<sup>1)</sup> Die CH- und N-Werte würden bei Base A und C ebensogut auch noch auf die Formeln  $C_{33}H_{41}O_{15}N$  und  $C_{35}H_{43}O_{16}N$  passen.

<sup>2)</sup> *F. Šantavý* und *T. Reichstein*, Helv. **31**, 1655 (1948).

Obwohl die Menge gegen den Schluss deutlich abnahm, war sicherlich noch nicht alle basische Substanz ausgeschüttelt. Jeder Eindampfungsrückstand wurde für sich mit wenig Methanol versetzt, bei 0° stehen gelassen und weitmöglichst beimpft (siehe unten).

Ausschüttelung	Menge in g
1	1,228
2	1,255
3	0,655
4	0,715
5	0,720
6	0,350
7	0,440
8	0,413
9	0,270
10	0,258
11	0,403
12	0,152
Total	6,859 g

#### Prüfung der mit HCl ausgeschüttelten Ätherlösung.

0,6 l der mit HCl ausgeschüttelten Ätherlösung wurden mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und auf ca. 120 cm<sup>3</sup> eingeeengt. Dann wurde langsam unter Schütteln Petroläther zugegeben, bis keine weitere Fällung mehr entstand. Diese wurde abgenutscht, mit Petroläther gewaschen und im Vakuum getrocknet.

1 g dieses Pulvers wurde in absolutem Benzol gelöst und an 30 g alkalifreiem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Zwei mit Benzol-Chloroform (4:1) eluierte Fraktionen (zusammen 118 mg) gaben aus Methanol farblose Krystalle vom Smp. 188—192°, die sich als N-haltig erwiesen.

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet (Schweinchen).

3,582 mg Subst. gaben 7,89 mg  $\text{CO}_2$  und 1,77 mg  $\text{H}_2\text{O}$  (F. W.)

Gef. C 60,11 H 5,53%.

#### Isolierung der Basen A, B und C.

Die bei der fraktionierten Ausschüttelung erhaltenen Alkaloidfraktionen wurden einzeln in sehr wenig Methanol mit den bei obiger Chromatographie erhaltenen Krystallen vom Smp. 188°, später auch mit Base A und B angeimpft. Einige Fraktionen krystallisierten nach 2 Tagen. Es wurde abgenutscht und mit wenig stark gekühltem Methanol gewaschen. Die meisten Krystallisate bestanden aus Base A und schmolzen gegen 250°; aus einer Fraktion wurde die bei ca. 284° schmelzende Base B erhalten. Die Mutterlaugen von A und B wurden in wenig Methanol längere Zeit stehen gelassen. Dabei schied sich die rohe Base C in kleinen Quadern aus, die bei 158—168° schmolzen. Total wurden ca. 900 mg Base A, 158 mg Base B und ca. 160 mg rohe Base C erhalten. Die Hauptmenge blieb amorph.

Base A krystallisierte nach chromatographischer Reinigung an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  aus Äther-Petroläther in farblosen Nadeln vom Smp. 258—260°:  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +20,4 \pm 2^\circ$  (c = 1,124 in Chloroform).

11,275 mg Subst. zu 1,00293 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_{\text{D}}^{21} = +0,23 \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über  $P_2O_5$  bei  $100^{\circ}$  getrocknet (Schweinchen).

3,575 mg Subst. gaben				
0,152 mg	Gewichtsverlust = 4,25%			
3,423 mg Subst. (trocken)	gaben 7,26 mg $CO_2$ und 1,83 mg $H_2O$		<i>(S. W.)</i>	
3,690 mg Subst. (trocken)	gaben 7,67 mg $CO_2$ und 1,96 mg $H_2O$		<i>(F. W.)</i>	
5,442 mg Subst. (trocken)	gaben 0,098 $cm^3 N_2$ ( $20^{\circ}$ , 730 mm)		<i>(F. W.)</i>	
7,422 mg Subst. (trocken)	verbr. 5,27 $cm^3$ 0,01-n. NaOH (Acetylbestimmung) <sup>1)</sup>			
Tetracetat $C_{29}H_{37}O_{13}N$ (607,60)	Ber. C 57,32	H 6,14	N 2,31	—COCH <sub>3</sub> 28,4%
Tetracetat $C_{33}H_{41}O_{15}N$ (691,67)	Ber. „ 57,30	„ 5,98	„ 2,02	„ 24,89%
	Gef. „ 57,88	„ 5,98	„ 2,02%	
	Gef. „ 56,72	„ 5,94	„	30,56%

Die Substanz erwies sich als methoxylfrei (Gef. 0,59%), sie gab mit konz.  $H_2SO_4$  keine Färbung und reduzierte in wenig Methanol gelöst alkalische Silberdiamminlösung bei  $20^{\circ}$  rasch und stark. Sie liess sich mit  $Al_2O_3$  gut chromatographisch reinigen und wurde mit Benzol-Chloroform (9:1) eluiert.

Base B. Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Methanol sowie aus Aceton-Äther gab glänzende, zu Drusen vereinigte, langgestreckte Plättchen, Smp.  $288-290^{\circ}$  (Zers.). Für die Bestimmung der spez. Drehung wurde 1 Stunde bei  $100^{\circ}$  im Hochvakuum getrocknet;  $[\alpha]_D^{19} = +13,7^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$  ( $c = 1,6086$  in Chloroform).

16,110 mg Subst. zu 1,0015  $cm^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{19} = +0,22^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über  $P_2O_5$  getrocknet (Schweinchen).

3,551 mg Subst. gaben				
0,048 mg	Gewichtsverlust = 1,35%			
3,503 mg Subst. (trocken)	gaben 7,40 mg $CO_2$ und 1,86 mg $H_2O$		<i>(S. W.)</i>	
3,662 mg Subst. (trocken)	gaben 7,68 mg $CO_2$ und 2,04 mg $H_2O$		<i>(F. W.)</i>	
5,028 mg Subst. (trocken)	gaben 0,110 $cm^3 N_2$ ( $20^{\circ}$ , 735 mm)		<i>(F. W.)</i>	
6,295 mg Subst. (trocken)	verbr. 3,40 $cm^3$ 0,01-n. NaOH (Acetylbestimmung) <i>(S. W.)</i>			
Triacetat $C_{27}H_{35}O_{12}N$ (565,55)	Ber. C 57,34	H 6,24	N 2,48	—COCH <sub>3</sub> 22,83%
	Gef. „ 57,65	„ 5,94	„	23,25%
	Gef. „ 57,23	„ 6,23	„	2,47%

Gegenüber alkalischer Silberdiamminlösung und gegenüber konz.  $H_2SO_4$  verhielt sich Base B wie Base A.

#### Base C.

a) Direkte Isolierung. Die aus der Mutterlauge von A und B aus wenig Methanol abgeschiedenen kleinen Quadern gaben aus Äther-Pentan farblose, zu Drusen vereinigte seidige Nadeln. Aus Methanol wieder Würfel oder Quadern. Beide Formen zeigten den gleichen Smp.  $164-168^{\circ}$ , wobei eine sehr dickflüssige Schmelze entstand, sodass es schwer war, den Schmelzpunkt genau zu bestimmen;  $[\alpha]_D^{19} = +7,32^{\circ} \pm 1^{\circ}$  ( $c = 2,0500$  in Chloroform).

20,530 mg Subst. zu 1,0015  $cm^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{19} = +0,15^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über  $P_2O_5$  bei  $100^{\circ}$  getrocknet.

4,680 mg Subst. gaben				
0,207 mg	Gewichtsverlust = 4,42%			
4,473 mg Subst. (trocken)	gaben 9,37 mg $CO_2$ und 2,37 mg $H_2O$		<i>(S. W.)</i>	
7,765 mg Subst. (trocken)	gaben 0,133 $cm^3 N_2$ ( $19^{\circ}$ , 736 mm)		<i>(S. W.)</i>	
$C_{35}H_{43}O_{16}N$ (733,70)	Ber. C 57,29	H 5,91	N 1,91%	
	Gef. „ 57,17	„ 5,93	„	1,94%

Die Mischprobe mit einem nach b) erhaltenen Präparat gab keine Schmelzpunktsenkung.

<sup>1)</sup> E. Wiesenberger, Mikrochemie **33**, 51 (1946).

b) Aus Base A. 50 mg Base A vom Smp. 250—252° in 0,75 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 0,7 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 16 Stunden bei 37° stehen gelassen. Im Vakuum eingedampft, in 7 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst, mit verdünnter HCl und Sodälösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Rückstand (50 mg) gab aus Äther-Petroläther 45 mg farblose, zu Drusen vereinigte seidige Nadeln; Smp. 164—168°. Er blieb auch nach mehrmaligem Umkrystallisieren gleich;  $[\alpha]_D^{21} = +7,6^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,994$  in Chloroform).

9,97 mg Subst. zu 1,00293 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $[\alpha]_D^{21} = +0,075^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei 100° getrocknet.

4,084 mg Subst. gaben

0,348 mg Gewichtsverlust = 8,52%

3,736 mg Subst. (trocken) gaben 7,92 mg CO<sub>2</sub> und 1,97 mg H<sub>2</sub>O (*S. W.*)

3,568 mg Subst. (trocken) gaben 7,47 mg CO<sub>2</sub> und 1,95 mg H<sub>2</sub>O (*F. W.*)

3,955 mg Subst. (trocken) gaben 0,068 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°; 730 mm) (*F. W.*)

6,598 mg Subst. (trocken) gaben 0,108 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°; 730 mm) (*F. W.*)

6,171 mg Subst. (trocken) verbr. 4,79 cm<sup>3</sup> 0,01-n. NaOH (Acetylbestimmung)

Pentacetat C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>O<sub>16</sub>N (733,70) Ber. C 57,29 H 5,91 N 1,91 —COCH<sub>3</sub> 29,33%

Pentacetat C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>O<sub>14</sub>N (649,63) Ber. „ 57,31 „ 6,05 „ 2,16 „ 33,13%

Gef. „ 57,85 „ 5,90 „ „ 33,41%

Gef. „ 57,14 „ 6,12 „ 1,91 (1,83)%

c) Aus Base B.

30 mg Base B wurden analog acetyliert und gaben 30 mg Acetat vom Smp. 164—168°; Mischprobe ebenso.

d) Aus amorphen Anteilen.

485 mg amorphe Alkaloide (Mutterlauge von A, B und C im Hochvakuum gut getrocknet) wurden wie bei b) acetyliert. Das rohe Acetylierungsprodukt (500 mg) gab nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 360 mg farblose Nadeln, Smp. 164—168°; Mischprobe ebenso.

#### Alkalische Verseifung von Base A.

50 mg Base A vom Smp. 250—257° wurden mit der Lösung von 16 mg KOH in 0,4 cm<sup>3</sup> Methanol vermischt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die rotbraune Lösung, aus der sich ein geringer harziger Niederschlag abgesetzt hatte, wurde mit CO<sub>2</sub> neutralisiert und im Vakuum von Methanol befreit. Nach Zusatz von wenig Wasser wurde nochmals mit Chloroform ausgezogen. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Chloroformauszüge hinterliessen beim Eindampfen nur 6 mg.

Die wässrige Phase wurde im Vakuum von Chloroformresten befreit, mit H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge gaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen nur 4,5 mg Rückstand.

Die verbleibende phosphorsaure wässrige Phase wurde destilliert. Das saure Destillat wurde mit Soda neutralisiert und eingedampft. Im Rückstand liess sich mit o-Nitrobenzaldehyd nach *Feigl*<sup>1)</sup> Essigsäure nachweisen.

Die Mikroanalysen wurden teils bei Herrn *F. Weiser* (*F. W.*) in Basel, teils bei Frau Dr. *M. Sobotka* und Herrn Dr. *E. Wiesberger* (*S. W.*) in Graz ausgeführt.

#### Zusammenfassung.

Aus den Samen des Pfaffenhütchens wurden knapp 0,1% eines schwach basischen Alkaloidgemisches erhalten. Daraus liessen sich geringe Mengen von drei krystallisierten Basen: A, B und C isolieren.

<sup>1)</sup> *F. Feigl*, Qualitative Analysis by Spot Tests, p. 331 (London, 1939).

Durch Acetylierung werden Base A und B in C übergeführt. Dasselbe Acetat wurde auch in guter Ausbeute aus den amorphen Anteilen des Alkaloidgemisches erhalten. Die 3 Stoffe reduzieren alkalische Silberdiamminlösung bei 20° und werden durch Alkali weitgehend verändert.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

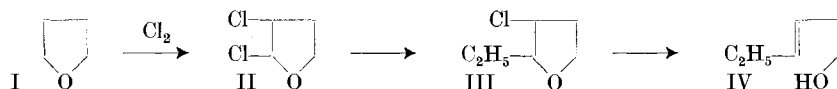
## 75. Au sujet de l'hexène-3-ol-1 de *H. Normant*

par M. Stoll et A. Commarmont.

(2 II 49)

*H. Normant*<sup>1)</sup> a publié dernièrement une méthode élégante pour préparer l'hexène-3-ol-1. Malheureusement, nous n'avons pu trouver dans aucune de ses publications des indications précises au sujet de l'identité stéréochimique de ce produit. Par contre, *H. Normant* annonçait<sup>2)</sup> son intention de préparer le nonadiénol et le nonadiénal en partant de son hexénol. Il ne semblait donc pas vouloir s'arrêter au problème stéréochimique. C'est ce qui nous a conduit à nous en occuper.

La synthèse de *H. Normant* part du tétrahydrofuran (I)<sup>3)</sup> que l'on transforme en dichloro-1,2-furan (II). Ce dernier est condensé avec le magnésien



du bromure d'éthyle pour donner l'éthyl-chloro-furan III. Celui-ci se transforme par l'action du sodium en hexénolate de sodium dont l'on tire l'hexénol IV.

Nous pouvons confirmer les rendements excellents de *H. Normant*, exception faite de la première étape. Mais ici, le facteur lumière a peut-être joué un rôle défavorable. Les rendements ont été de 34% pour le produit II, de 72% pour le produit III et de 90% pour le produit IV. Notre hexénol avait les constantes indiquées par *Normant*.

	<i>Normant</i>	<i>Stoll</i>
Eb. <sub>12 mm</sub> . . . . .	60°	(56°) 58—60°
d <sub>4</sub> <sup>20</sup> . . . . .	0,8454	0,8452
n <sub>D</sub> <sup>17</sup> . . . . .	—	1,4410

<sup>1)</sup> C. r. **226**, 733 (1948).

<sup>2)</sup> Industrie de la Parfumerie **3**, 138 (1948).

<sup>3)</sup> Notre produit était un produit industriel de *Du Pont de Nemours & Co.*; il fut purifié comme l'indique *H. Normant*.