

## 210. Über die Konstitution des Aricins

von R. Goutarel, M.-M. Janot, A. Le Hir, H. Corrodi und V. Prelog.

(27. VIII. 54.)

Aricin wurde von *Pelletier & Coriol*<sup>1)</sup> aus einer peruanischen China-Rinde isoliert, die aus der Provinz Arequipa stammte und über den Hafen von Arica nach Europa kam. In der Zwischenzeit haben sich verschiedene Forscher mit diesem Alkaloid beschäftigt: *J. Manzini*<sup>2)</sup> hat es unter dem Namen Cinchovatin beschrieben. Von weiteren Bearbeitern des Aricins sei besonders *O. Hesse* erwähnt, der zuerst seine Existenz bestritten hat<sup>3)</sup>, aber es später doch erhalten konnte<sup>4)</sup>. Schliesslich gelang es *H. Moissan & E. Landrin*<sup>5)</sup>, genügend Rinde zu finden, um etwa 2 kg des Aricins herzustellen, von welcher Menge nur noch einige Gramme im Laboratorium von Professor *Sannicé* (Museum, Paris) gefunden werden konnten.

Die ersten Angaben über die Konstitution des Aricins stammen von *Raymond-Hamet*<sup>6)</sup>, der auf Grund von Farbreaktionen des Aricins selbst und der öligen Produkte, welche bei der trockenen Destillation von Aricin mit Kalk und mit Zinkstaub entstehen, vermutete, dass es sich um ein Indol-Alkaloid handelt. *Raymond-Hamet* hat zugleich auf die grosse Ähnlichkeit des UV.-Absorptionsspektrums des Aricins mit demjenigen des Corynantheins hingewiesen, dessen Konstitution inzwischen vollständig aufgeklärt werden konnte<sup>7)</sup>.

*Hesse* sowie *Moissan & Landrin* leiteten auf Grund ihrer Analysen für das Aricin die Formel  $C_{23}H_{26}O_4N_2$  ab. *M.-M. Janot & R. Goutarel*<sup>8)</sup> erhielten dagegen mit Präparaten, die aus dem Nachlass von *Pelletier & Coriol* sowie *Moissan & Landrin* stammten, Werte, die auf die Formel  $C_{22}H_{26}O_4N_2$  hinwiesen, und diese Formel konnte auch durch Abbauergebnisse gestützt werden. Es wurde weiter gefunden, dass das Aricin 2 Methoxy-Gruppen enthält. Durch alkalische Hydrolyse konnte daraus die Aricinsäure  $C_{22}H_{28}O_5N_2$  erhalten werden. Die Dehydrierung des Aricins mit Selen lieferte eine Verbindung  $C_{19}H_{20-22}ON_2$ , deren UV.-Absorptionsspektrum sehr ähnlich demjenigen des Al-

1) J. Pharm. **15**, 565 (1829); vgl. auch *J. Pelletier*, Ann. chim. [2] **51**, 185 (1832).

2) J. Pharm. [3] **2**, 95 (1842).

3) A. **166**, 259 (1873); **181**, 58 (1876).

4) A. **185**, 310 (1877); vgl. dazu auch *D. Howard*, Soc. **28**, 309 (1875).

5) Bl. [3] **4**, 257 (1890).

6) C. r. **221**, 307 (1945).

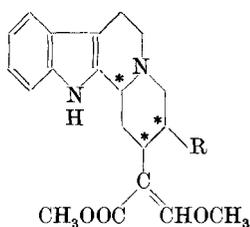
7) Vgl. *M.-M. Janot & R. Goutarel*, Bl. **1951**, 588, sowie *P. Karrer, R. Schwyzer & A. Flam*, Helv. **35**, 851 (1952); vgl. auch Helv. **36**, 127 (1953).

8) C. r. **229**, 727 (1949).

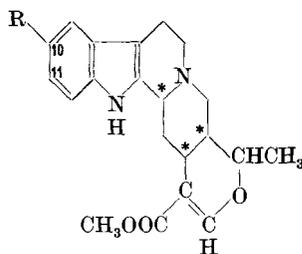
styrins (Corylins)  $C_{19}H_{22}N_2$  war. Alstyrin ist ein typisches Dehydrierungsprodukt einer Reihe von Indol-Alkaloiden, dessen Konstitution von *P. Karrer & P. Enslin*<sup>1)</sup> als  $\alpha$ -(3,4-Diäthylpyridyl)- $\beta$ -äthyl-indol festgelegt wurde. Alle diese Eigenschaften wiesen auf eine nahe Verwandtschaft des Aricins und des Corynantheins hin.

Inzwischen sind zwei Gruppen von Indol-Alkaloiden gefunden worden, welche ein ähnliches UV.-Absorptionsspektrum wie das Corynanthein aufweisen und wie dieses bei der Dehydrierung das Alstyrin liefern:

Corynanthein (Formel Ia), Dihydrocorynanthein und Corynantheidin (2 Stereoisomere der Formel Ib) einerseits und Nor-melinonin A (Tetrahydro-alstonin),  $\delta$ -Yohimbin, Mayumbin und Ajmalicin (Py-Tetrahydro-serpentin) (vier Stereoisomere der Formel IIa) anderseits.

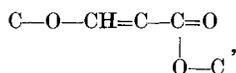


- Ia R:  $-\text{CH}=\text{CH}_2$   
Corynanthein  
Ib R:  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$   
Dihydrocorynanthein  
Corynantheidin



- IIa R: H  
Nor-melinonin A  
 $\delta$ -Yohimbin  
Mayumbin  
Ajmalicin  
IIb R:  $\text{CH}_3\text{O}$

Alle diese Alkaloide enthalten die Teilstruktur



die für das flache Maximum bei  $250 \text{ m}\mu$  im UV.-Absorptionsspektrum verantwortlich ist<sup>2)</sup>.

Verbindungen mit dieser Teilstruktur zeigen im IR.-Absorptionsspektrum zwei typische starke Banden: bei  $5,9 \mu$  und bei  $6,1 \mu^2$ ). Diese charakteristischen Merkmale findet man sowohl im UV- als

<sup>1)</sup> Helv. **32**, 1390 (1949); **33**, 100 (1950). Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen wurde das 4-Desäthyl-alstyrin von *R. M. Anderson, G. R. Clemons & G. A. Swan*, Soc. **1954**, 2692, synthetisch hergestellt und dadurch die Verknüpfungsstelle des Indols mit dem Pyridin-Rest bewiesen.

<sup>2)</sup> Vgl. *M.-M. Janot & R. Goutarel*, Bl. **1951**, 588; *F. E. Bader*, Helv. **36**, 215 (1953); *R. C. Elderfield & A. P. Gray*, J. Org. Chem. **16**, 511 (1951); *R. Goutarel & A. Le Hir*, Bl. **1951**, 910; *M. W. Klohs* und Mitarb., Am. Soc. **76**, 1332 (1954); *M.-M. Janot, R. Goutarel & J. Massonneau*, C. r. **234**, 850 (1952); Bl. **1953**, 1033.

auch im IR.-Absorptionsspektrum des Aricins (vgl. Fig. 1 und Fig. 2, Kurve 1). Das Aricin scheint sich jedoch von den übrigen bekannten Alkaloiden, welche die erwähnte Teilstruktur aufweisen, durch sein Verhalten bei der alkalischen Hydrolyse zu unterscheiden. Jene Alkaloide sind durchwegs Carbonsäuremethylester, welche bei der alkalischen Verseifung unter hydrolytischer Abspaltung von Methanol die entsprechenden Carbonsäuren liefern. Die Aricinsäure, die

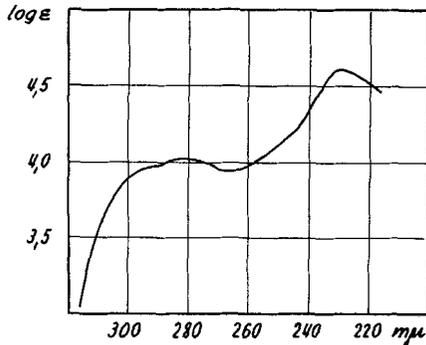


Fig. 1.

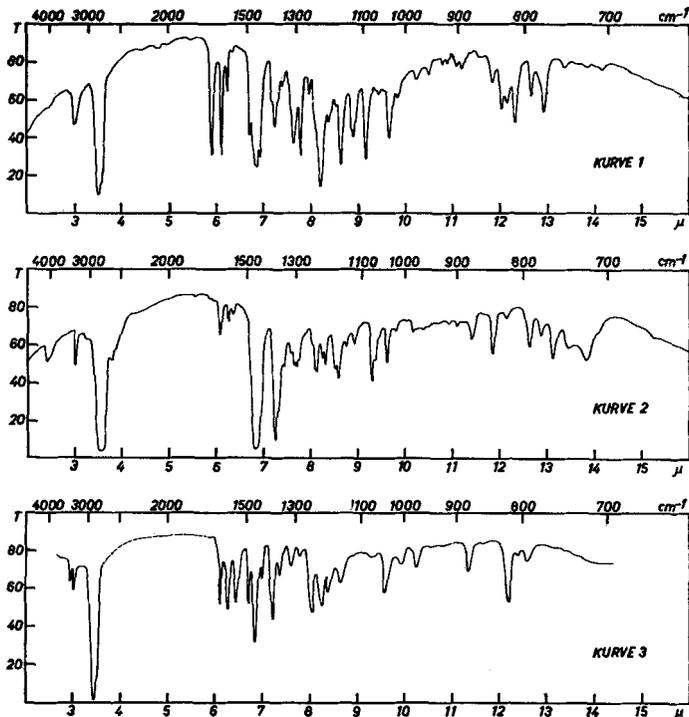


Fig. 2.

durch alkalische Verseifung aus Aricin entsteht, unterscheidet sich dagegen in ihrer Zusammensetzung von diesem nur durch einen Mehrgehalt von 1 Mol Wasser. Das Aricin wäre demnach ein Lacton, welches mehr als 5gliedrig sein muss, da sonst die  $\nu(\text{CO})$ -Bande im IR.-Absorptionsspektrum bei kürzeren Wellenlängen liegen würde<sup>1)</sup><sup>2)</sup>. In  $\delta$ -Lactonen besitzt diese Bande bekanntlich dieselbe Lage wie in den entsprechenden Estern<sup>2)</sup>.

Wenn man die Aricinsäure einer weiteren sauren Hydrolyse unterwirft und das nun nicht mehr saure Reaktionsprodukt im Hochvakuum sublimiert, so erhält man eine kristalline Verbindung  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$ . Diese enthält nur noch 1 Methoxy-Gruppe und besitzt ein UV.-Absorptionsspektrum (vgl. Fig. 3, Kurve 1), welches auf ein  $\alpha, \beta$ -substituiertes Indol hinweist. Die flache Bande bei  $250 \text{ m}\mu$  ist aus dem Spektrum verschwunden. Im IR.-Absorptionsspektrum (vgl. Fig. 2, Kurve 2) ist keine  $\nu(\text{CO})$ -Bande mehr vorhanden, es liegt dagegen bei  $6 \mu$  eine Bande mittlerer Intensität vor, die man einer Enoläther-Gruppierung zuschreiben kann<sup>3)</sup>.

Es sei noch erwähnt, dass sowohl das Aricin als auch die Verbindung  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$ , die daraus durch Verseifung entsteht, eine nach *Kuhn-Roth* bestimmbare C-Methoxy-Gruppe aufweisen.

Alle diese Tatsachen weisen darauf hin, dass im Aricin die durch die Formel III im Ring E dargestellte Teilstruktur vorliegt, welche eine neue Variante der bisher bekannten zwei verschiedenen, durch die Formeln I und II wiedergegebenen Strukturen darstellt.

Die Dehydrierung des Aricins mit Selen führte, wie schon erwähnt, zu einem Produkt, dessen Analyse auf eine Formel  $\text{C}_{19}\text{H}_{20-22}\text{ON}_2$  hindeutete. Wie aus dem UV.-Absorptionsspektrum (vgl. Fig. 3, Kurve 2) sowie aus den Ergebnissen des oxydativen Abbaues mit Wasserstoffperoxyd folgt, handelt es sich um ein Analogon des Alstyrins.

Die saure Hydrolyse des mit Wasserstoffperoxyd erhaltenen Oxydationsproduktes lieferte als basisches Spaltstück eine goldgelbe Verbindung  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ . Auf Grund ihres UV.- und IR.-Absorptionsspektrums (vgl. Fig. 3, Kurve 3, bzw. Fig 2, Kurve 3) konnte man vermuten, dass es sich bei dieser Verbindung um das 2-Amino-5-methoxy-propio-phenon (VII) handelt, was durch eine eindeutige Synthese (vide infra) des letzteren bestätigt werden konnte.

1) Vgl. *J. F. Grove & H. A. Willis*, Soc. 1951, 877.

2) Es sei nicht verschwiegen, dass die Aricinsäure eine empfindliche Verbindung ist, welche nicht ganz rein erhalten werden konnte. Die Schlussfolgerungen dürfen deshalb auf Grund ihrer Zusammensetzung nur mit Vorbehalt gezogen werden. Es wäre z. B. nicht ganz ausgeschlossen, obwohl wenig wahrscheinlich, dass es sich um eine Verbindung  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2 + \text{CH}_3\text{OH}$  handelt, welche wie z. B. die analoge Corynantheinsäure beim Trocknen hartnäckig Methanol zurückhält.

3) Vgl. *H. Rosenkrantz & M. Gut*, Helv. 36, 1000 (1953).

Das 2-Amino-5-methoxy-propiofenon (VII) wurde aus 3-Äthyl-5-methoxy-indol (Xc) hergestellt, welches nach *B. Witkop*<sup>1)</sup> in Formamid ozonisiert wurde. Das dabei entstehende N-Formyl-Derivat IX liess sich leicht durch Erwärmen mit konz. Salzsäure zu VII verseifen.

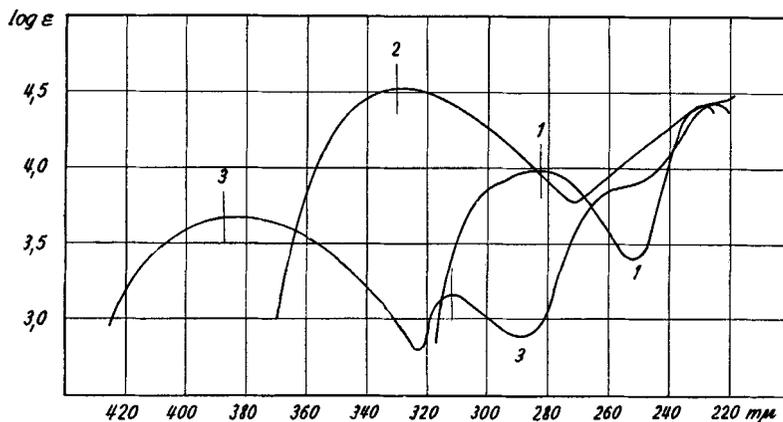


Fig. 3.

Das 3-Äthyl-5-methoxy-indol konnte nach dem Verfahren von *F. R. Japp & F. Klingemann*<sup>2)</sup> über das p-Methoxy-phenylhydrazon des  $\alpha$ -Keto-valeriansäure-äthylesters (XI) hergestellt werden, das aus diazotiertem Anisidin und  $\alpha$ -Propyl-acetessigester erhalten worden war. Die Cyclisierung von XI mit 25-proz. alkoholischer Schwefelsäure<sup>3)</sup> zu 3-Äthyl-2-carbäthoxy-5-methoxy-indol (Xa), die Verseifung des Esters zur freien Carbonsäure Xb und die Decarboxylierung der letzteren lieferten in guter Ausbeute Xc.

Bei dem zweiten Spaltstück des oxydativen und hydrolytischen Abbaus des Dehydrierungsproduktes, das nur in geringer Menge isoliert werden konnte, handelt es sich um eine farblose Carbonsäure vom unscharfen Smp. 113–126°. Wir vermuteten auf Grund des Verhaltens beim Schmelzen, des  $pK_A$ -Wertes und des UV.- und IR.-Absorptionsspektrums, dass hier ein Gemisch der 3-Äthyl-pyridincarbonsäure-(6) (VIIIb) vom Smp. 99–100°<sup>4)</sup> und der 3,4-Diäthylpyridincarbonsäure-(6) (VIIIa) vom Smp. 148–149° vorliegt. Die papierchromatographische Untersuchung zeigte, dass es sich hauptsächlich um 3-Äthyl-pyridincarbonsäure-(6) (VIIIb) handelt; das höhere Homologe konnte papierchromatographisch nicht eindeutig nachgewiesen werden.

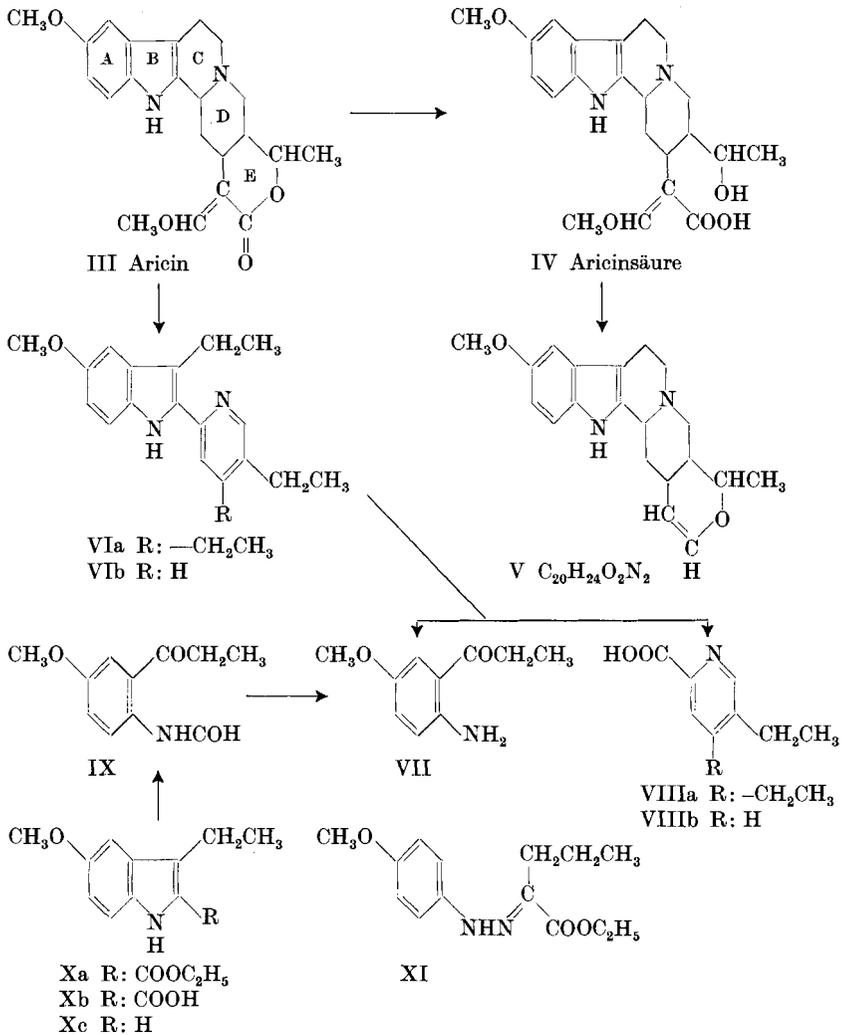
<sup>1)</sup> A. 556, 103 (1944).

<sup>2)</sup> B. 21, 549 (1888); A. 247, 208 (1888).

<sup>3)</sup> Vgl. *R. H. Cornforth & R. Robinson*, Soc. 1942, 681.

<sup>4)</sup> Vgl. *M. M. Janot & R. Goutarel*, Bl. 1951, 597.

Man kann daraus schliessen, dass der Hauptanteil des Dehydrierungsproduktes von Aricin die Konstitution eines Methoxydesäthyl-alstyrins VIb besitzt.



Auf Grund aller dieser Ergebnisse lässt sich für das Aricin die Formel III<sup>1)</sup> ableiten, welche die bisher bekannten Tatsachen

<sup>1)</sup> Wenn man die Möglichkeit zulässt, dass die Aricinsäure die Zusammensetzung  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$  besitzt (vgl. Fussnote 2, S. 1808), so käme für Aricin auch die Formel IIb in Betracht. Es wäre demnach strukturell nahe verwandt mit dem isomeren Reserpinin aus *Rauwolfia serpentina Benth.*, das nach Untersuchungen von E. Schlittler und Mitarb. [vgl. *Angew. Ch.* **66**, 386 (1954)] wahrscheinlich ein 11-Methoxy-Derivat des Grundkörpers IIa darstellt. Die letztere Verbindung wurde auch von M.-M. Janot & J. Le Men in *Vinca major L.* gefunden: *C. r.* **238**, 2550 (1954).

befriedigend erklärt und darüber hinaus auch vom biogenetischen Standpunkt aus plausibel zu sein scheint. Der Aricinsäure würde demnach die Formel IV und dem Produkt der sauren Hydrolyse der Aricinsäure, der Verbindung  $C_{20}H_{24}O_2N_2$ , die Formel V zukommen.

Wir danken Hrn. Professor *Sannié* für die Überlassung des Aricins aus dem Nachlass von *H. Moissan*. Hrn. Dr. *E. Hardegger* sei gedankt für die Ratschläge bei der Synthese des 3-Äthyl-5-methoxy-indols, Hrn. *W. Simon* für die elektrometrischen Titrationsen und Hrn. Dr. *E. Kyburz* für die papierchromatischen Untersuchungen.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

**Aricin (III).** Das in der vorliegenden Untersuchung verwendete Aricin stammte zum Teil von *Pelletier & Coriol* und zum Teil von *Moissan & Landrin*. Das von den Entdeckern des Aricins stammende Präparat, 0,98 g, bildete schwach gelbliche Nadeln vom Smp. 186–187°. Nach Umkristallisieren aus 35 cm<sup>3</sup> Alkohol und 25 cm<sup>3</sup> Wasser erhielt man nadelförmige Kristalle vom Smp. 188°,  $[\alpha]_D = -58^\circ$  ( $c = 0,80$ , Alkohol). Das Präparat von *Moissan & Landrin*, rosige Kristalle in einer roten alkoholischen Lösung, 0,95 g, lieferte bei gleicher Behandlung Nadeln vom Smp. 189°,  $[\alpha]_D = -58^\circ$  ( $c = 0,77$ , Alkohol).

Die beiden Präparate wurden vereinigt und zur Analyse dreimal aus verd. Alkohol (3:2) umkristallisiert. Das so gereinigte Aricin schmolz bei 190° und zeigte ein  $[\alpha]_D = -59^\circ$  ( $c = 0,8$ , Alkohol) und ein  $pK_A$  5,80 (80-proz. Methylcellosolve).

$C_{22}H_{26}O_4N_2$  Ber. C 69,09 H 6,85 N 7,33 2 OCH<sub>3</sub> 16,22  
(C)CH<sub>3</sub> 3,93 akt. H 0,26%

Gef. C 68,90; 69,13 H 6,73; 6,80 N 7,51; 7,42  
OCH<sub>3</sub> 16,16 (C)CH<sub>3</sub> 3,73 akt. H 0,27%

UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol: Fig. 1. IR.-Absorptionsspektrum in Nujol: Fig. 2, Kurve 1<sup>2)</sup>.

**Aricinsäure (IV).** 100 mg Aricin wurden 5 Std. mit 5 cm<sup>3</sup> 2-n. methanolischer Kalilauge unter Rückfluss gekocht. Die Lauge neutralisierte man darauf mit 5 cm<sup>3</sup> 2-n. methanolischer Salzsäure. Das gebildete Kaliumchlorid wurde durch Zugabe von 5 cm<sup>3</sup> absol. Äther gefällt und die filtrierte Lösung zur Trockne verdampft. Zu einer Lösung des Rückstandes in 10 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol gab man wieder 5 cm<sup>3</sup> Äther und filtrierte nochmals vom ausgefallenen Kaliumchlorid. Durch Eindunsten des Filtrats im Vakuum erhielt man die Aricinsäure als mikrokristallines Pulver vom Smp. 240–245° (Zers.),  $[\alpha]_D = -84^\circ$  ( $c = 0,2$ , Methanol). Zur Analyse wurde zweimal aus abs. Alkohol umgelöst.

$C_{22}H_{28}O_5N_2$  Ber. C 65,98 H 7,05 N 7,00 2 OCH<sub>3</sub> 15,50%  
Gef. „ 65,1 „ 7,1 „ 6,9 OCH<sub>3</sub> 16,64%

**Verbindung  $C_{20}H_{24}O_2N_2$  (V).** Die rohe, von Kaliumchlorid befreite Aricinsäure aus 150 mg Aricin wurde in 5 cm<sup>3</sup> Wasser und 2 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Die resultierende Lösung wurde dann mit Natriumcarbonat-Lösung alkalisch gemacht und die ausgefällte Base erschöpfend mit Äther extrahiert. Der Rückstand nach dem Verdampfen des Äthers lieferte bei der Sublimation im Hochvakuum (170°) farblose, mit einem gelben Harz durchsetzte Kristalle. Diese wurden nach Waschen mit wenig Methanol umkristallisiert und dann im Hochvakuum sublimiert: Smp. 216°,  $[\alpha]_D = -247^\circ$  ( $c = 0,63$ , Alkohol).

$C_{20}H_{24}O_2N_2$  Ber. C 74,04 H 7,46 OCH<sub>3</sub> 9,57 (C)CH<sub>3</sub> 4,63%  
Gef. „ 74,17 „ 7,30 „ 9,72 „ 3,52%

<sup>1)</sup> Alle Smp. sind korrigiert. Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem *Beckman*-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen.

<sup>2)</sup> Aufgenommen mit *Baird*-, „double beam“-Spektrographen.

UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol: Fig. 3, Kurve 1. IR.-Absorptionsspektrum<sup>1)</sup> in Nujol: Fig. 2, Kurve 2.

Dehydrierung des Aricins mit Selen. 800 mg Aricin wurden innig mit 600 mg Selen vermischt und das Gemisch 5 Min. in einem Metallbad auf 300° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gepulvert, mit Sand gemischt und im Extraktionsapparat nach *Soxhlet* 12 Std. mit Äther extrahiert. Den Rückstand nach dem Verdampfen des Äthers (583 mg) löste man in 35 cm<sup>3</sup> Alkohol und versetzte die Lösung mit 450 mg Pikrinsäure in 35 cm<sup>3</sup> Alkohol. Nach 24 Std. schieden sich 700 mg eines gelbbraunen Pikrates aus. Dieses wurde mit 30 cm<sup>3</sup> einer heissen 0,2-n. alkoholischen Natronlauge zersetzt. Nach Zugabe von 300 cm<sup>3</sup> Wasser extrahierte man die Base erschöpfend mit Äther. Der Rückstand nach dem Eindampfen des Äthers wurde im Hochvakuum bei 140° destilliert. Das Destillat lieferte nach Umlösen aus Methanol 160 mg feine Nadeln vom Smp. 123°. Aus der Mutterlauge konnten weitere 58 mg Kristalle isoliert werden. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol schmolz das Dehydrierungsprodukt bei 128° und gab folgende Analysenwerte:

|   |              |        |         |                        |
|---|--------------|--------|---------|------------------------|
| C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub> | Ber. C 77,11 | H 7,19 | N 9,99  | OCH <sub>3</sub> 10,04 |
| C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>2</sub> | Ber. „ 77,51 | „ 7,50 | „ 9,52  | „ 9,63                 |
| C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>2</sub> | Ber. „ 77,88 | „ 7,84 | „ 9,08  | „ 9,22                 |
|   | Gef. „ 77,52 | „ 7,50 | „ 10,18 | „ 10,86                |

UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol: Fig. 3, Kurve 3.

Das *Pikrat* des Dehydrierungsproduktes wurde dreimal aus Alkohol-Aceton umkristallisiert: Smp. 233°.

|   |              |         |              |         |
|---|--------------|---------|--------------|---------|
| C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub> | Ber. C 56,58 | H 4,55% |              |         |
| C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub> | Ber. „ 57,36 | „ 4,82% | Gef. C 57,01 | H 4,60% |
| C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub> | Ber. „ 58,09 | „ 5,06% |              |         |

Oxydativer Abbau des Dehydrierungsproduktes. 150 mg des kristallinen Dehydrierungsproduktes vom Smp. 124° wurden in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 4 Tropfen einer Ammoniummolybdat-Lösung und 2 cm<sup>3</sup> Perhydrol versetzt und bei Zimmertemperatur 4 Std. stehengelassen. Nach Verdünnen mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser und Versetzen mit Natriumcarbonat-Lösung bis zur alkalischen Reaktion wurde erschöpfend mit Äther extrahiert. Der Rückstand nach dem Verdampfen des Äthers (100 mg) wurde 4 Std. mit 2 cm<sup>3</sup> 10-n. Schwefelsäure unter Rückfluss gekocht. Man verdünnte mit 30 cm<sup>3</sup> Wasser, setzte die Basen durch Zugabe von Natriumcarbonat-Lösung in Freiheit und extrahierte in einem Extraktionsapparat 48 Std. mit Äther. Der Extrakt wurde nach dem Eindampfen des Äthers im Hochvakuum sublimiert. Die erhaltenen goldgelben Nadeln wurden mit wenig Petroläther gewaschen und dann noch zweimal im Hochvakuum sublimiert: Smp. 58°. Die Verbindung gab keine Schmelzpunktniedrigung mit dem synthetischen 2-Amino-5-methoxy-propiofenon (VII).

|  |              |        |         |
|--|--------------|--------|---------|
| C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N | Ber. C 67,02 | H 7,31 | N 7,82% |
|  | Gef. „ 67,10 | „ 7,32 | „ 7,84% |

UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol: Fig. 3, Kurve 3. IR.-Absorptionsspektrum in Nujol war praktisch identisch mit demjenigen des synthetischen Vergleichspräparates (vgl. S. 1814).

Die alkalische wässrige Lösung, aus der durch Extraktion das 2-Amino-5-methoxy-propiofenon gewonnen worden war, säuerte man mit Salzsäure auf pH 4,5 an und extrahierte weitere drei Tage mit Äther. Der Rückstand nach dem Eindampfen des ätherischen Extraktes wurde im Hochvakuum bei 85° sublimiert. Man erhielt so 5 mg farblos Kristalle, die unter dem Mikroskop unscharf bei 113–126° schmolzen: pK<sub>A</sub> 6,31 (Wasser). Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte die für  $\alpha$ -Pyridincarbonsäuren typischen Absorptionsmaxima bei 226 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3,95) und 268 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3,66).

Das IR.-Absorptionsspektrum war gleich einer Superposition der Absorptionsspektren der 3-Äthyl-pyridincarbonsäure-(6) (VIIIb) und 3,4-Diäthyl-pyridincarbon-

<sup>1)</sup> Aufgenommen mit *Baird* „double beam“ Spektrographen.

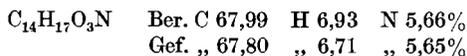
säure-(6) (VIIIa). Durch Vergleich mit authentischen Präparaten konnte papierchromatographisch mit einem von *D. Jerchel & W. Jacobs*<sup>1)</sup> empfohlenen Lösungsmittelgemisch gezeigt werden, dass es sich hauptsächlich um die 3-Äthyl-pyridincarbonsäure-(6) (VIIIb) handelt. Zum Vergleich seien die Konstanten der reinen Säuren VIIIa und VIIIb und des aus Aricin erhaltenen Produktes tabellarisch zusammengestellt.

|         | Smp.                 | pK <sub>A</sub> | $\lambda_{\max}$ m $\mu$ (log $\epsilon$ ) |            | R <sub>f</sub> |
|---------|----------------------|-----------------|--|------------|----------------|
| VIIIa   | 147–149 <sup>o</sup> | 6,58            | 232 (3,94)                                 | 268 (3,68) | 0,65           |
| VIIIb   | 99–100 <sup>o</sup>  | 5,95            | 226 (4,03)                                 | 268 (3,74) | 0,57           |
| Gemisch | 113–126 <sup>o</sup> | 6,31            | 226 (3,95)                                 | 268 (3,66) | 0,57           |

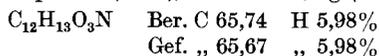
### Synthese des 2-Amino-5-methoxy-propiofenons (VII).

p-Methoxy-phenylhydrazon des  $\alpha$ -Keto-valeriansäure-äthylesters (XI). 25 g  $\alpha$ -Propyl-acetessigester wurden in einer auf  $-15^{\circ}$  vorgekühlten Mischung von 115 cm<sup>3</sup> Äthanol und 115 cm<sup>3</sup> 20-proz. Natronlauge gelöst. Dazu wurde unter gutem Rühren eine bei  $-5^{\circ}$  aus 18,5 g p-Anisidin, 10,5 g Natriumnitrit und 125 cm<sup>3</sup> 4-n. Salzsäure bereitete Diazoniumsalz-Lösung zugegeben, wobei man die Temperatur bei  $-10^{\circ}$  hielt. Die Lösung färbte sich sofort tiefrot. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch  $\frac{1}{2}$  Std. bei  $-4^{\circ}$  weitergerührt, darauf mit 4-n. Salzsäure angesäuert und das nicht-kristallisierende Phenylhydrazon mit Äther ausgeschüttelt; Ausbeute 32 g (80% d. Th.).

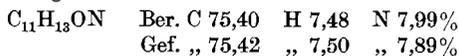
3-Äthyl-2-carboxy-5-methoxy-indol. Äthylester (Xa). 25 g rohes Phenylhydrazon XI wurden mit 120 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol und 13 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit 500 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt. Das Reaktionsprodukt fiel sofort kristallin aus, es wurde abgesaugt und unter Zusatz von Aktivkohle aus verd. Methanol umgelöst. Die erhaltenen gelblichen Nadeln schmolzen bei 99–100<sup>o</sup>, Ausbeute 14 g (60% d. Th.). Zur Analyse wurde umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert.



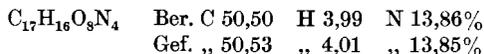
Freie Säure (Xb). 12 g des Esters wurden 5 Std. mit 150 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natronlauge verseift. Das Verseifungsgemisch wurde nach dem Erkalten mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Schicht säuerte man mit 4-n. Salzsäure an, wobei sofort die kristalline Säure ausfiel. Diese wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert, Smp. 205<sup>o</sup> (Zers.), Ausbeute 9,5 g (90% d. Th.).



3-Äthyl-5-methoxy-indol (Xc). 8,5 g Säure Xb wurden durch  $\frac{1}{2}$  stdg. Erhitzen auf 220<sup>o</sup> (Salzbadtemperatur) decarboxyliert. Der dunkelbraune, viskose Rückstand nach der Decarboxylierung wurde in Äther aufgenommen und mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen. Das nach dem Abdestillieren des Äthers zurückgebliebene rohe Indol wurde im Hochvakuum destilliert und erstarrte im Eisschrank zu farblosen Kristallen vom Smp. 27–28<sup>o</sup>. Der Smp. änderte sich nicht beim Umkristallisieren aus Petroläther und nochmaliger Destillation im Hochvakuum.



Das Pikrat bildete aus verd. Methanol tiefrote Nadeln vom Smp. 112<sup>o</sup>.



<sup>1)</sup> Angew. Ch. **65**, 342 (1953): 75 T. Butanol-(2), 15 T. Ameisensäure, 10 T. Wasser.

2-Amino-5-methoxy-propiofenon. N-Formyl-Derivat IX. 1,0 g 5-Methoxy-3-äthyl-indol wurden in 10 cm<sup>3</sup> Formamid gelöst und unter Kühlen mit Eis ozonisiert (Strömungsgeschwindigkeit 270 cm<sup>3</sup> min.<sup>-1</sup>, Ozongehalt 4%). Nach 13 Min. war die Reaktion beendet. Die Formamid-Lösung wurde erschöpfend mit Äther extrahiert, die ätherischen Auszüge mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückgebliebene braune Öl kristallisierte nach Zugabe von Äther. Durch Umlösen aus Äther konnten farblose Nadeln vom Smp. 72° erhalten werden.

|  |               |         |          |
|--|---------------|---------|----------|
| C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> N | Ber. C 63,78  | H 6,32  | N 6,76%  |
|  | Gef. ,, 63,89 | ,, 6,44 | ,, 6,83% |

Freie Base VII. 0,4 g des N-Formyl-Derivates IX wurden mit 5 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure auf dem Wasserbad erwärmt. Die dunkelbraune Lösung verdünnte man mit 10 cm<sup>3</sup> Wasser, filtrierte von ungelösten Flocken und befreite von neutralen Bestandteilen durch Ausschütteln mit Äther. Nach Zugabe von Kaliumcarbonat schied sich die freie Base als Öl aus, das bald kristallisierte. Durch Umkristallisieren aus verd. Methanol erhielt man goldgelbe Nadelchen vom Smp. 58°, die zur Analyse im Hochvakuum sublimiert wurden.

|  |               |         |          |
|--|---------------|---------|----------|
| C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N | Ber. C 67,02  | H 7,31  | N 7,82%  |
|  | Gef. ,, 67,27 | ,, 7,35 | ,, 7,91% |

Das IR.-Absorptionsspektrum in Nujol: Fig. 2, Kurve 3<sup>1</sup>).

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH. (Leitung W. Manser) ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Hrn. A. Hübscher aufgenommen.

#### RÉSUMÉ.

L'aricine C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> conduit par déshydrogénation séléinique à un produit dont la majeure partie possède la structure d'une méthoxy-déséthyl-alstyrine (VIb) (démontrée par désintégration et identité des produits dérivés avec ceux préparés par synthèse).

L'acide aricique obtenu par hydrolyse alcaline répond à IV<sup>2</sup>); par hydrolyse acide, il donne le composé C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> auquel la formule V est attribuée.

En accord avec les faits et la biogenèse possible et après étude des spectres UV. et IR., la formule III<sup>2</sup>) est proposée pour l'aricine.

Laboratoire de Pharmacie Galénique,  
Faculté de Pharmacie de Paris,  
und Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

<sup>1</sup>) Aufgenommen mit *Perkin Elmer*-,single beam"-Spektrographen.

<sup>2</sup>) Voir également note 1, p. 1810.