

86. Über C-Alkaloid T (Sarpaginmethylether, Lochnerin(?))

23. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide¹⁾

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

(13. III. 57.)

Bei der Aufarbeitung von Calebassen-Curare, welches aus dem Gebiet des oberen Rio Negro (weitere Umgebung von Iauareté), Brasilien, stammte, haben wir durch Verteilungschromatographie an Cellulosepulver neben bekannten Calebassenalkaloiden²⁾, wie C-Curarin, C-Calebassin und C-Fluorocurarin, in einer Ausbeute von 0,71% ein neues tertiäres Alkaloid isoliert, das wir provisorisch als C-Alkaloid T bezeichnen wollen. Die kristalline Base gibt eine blauviolette Zimtaldehyd-Salzsäure-²⁾³⁾ und eine violette Schwefelsäure-Eisen(III)-chlorid⁴⁾-Farbreaktion. Mit dem Cer(IV)-sulfat-Schwefelsäure Reagens wird nur eine ganz schwache rosafarbene Reaktion beobachtet. Das Alkaloid liefert ferner ein aus Methyl-n-propylketon-Äther prächtig kristallisierendes Pikrat vom Doppel-Smp. 178⁰/244⁰ und ein kristallines Jodmethylat. Weitere Eigenschaften des Alkaloids T sind in der folgenden Tabelle enthalten.

Tabelle 1.

	C-Alkaloid T	Alkaloid „C“	O-Methylsarpagin
Summenformel	C ₁₉ H ₂₁ ON ₂ ·OCH ₃	C ₁₉ H ₂₁ ON ₂ ·OCH ₃	C ₁₉ H ₂₁ ON ₂ ·OCH ₃
Smp.	202,5—203,5 ⁰	200—201 ⁰	202—202,5 ⁰
[α] _D	+72 ⁰ (Alkohol); +52 ⁰ (Pyridin)	+96 ⁰ (Alkohol)	+56 ⁰ (Pyridin) ²³⁾
max. UV.-Absorption	228 (4,45);	228 (4,45);	—
(mμ[lg ε])	280 (3,94)	280 (3,94)	—
Gef. CH ₃ (C)	2,01; 2,11%	1,77%	—

Der Vergleich der Daten unseres Calebassenalkaloids T mit den in der Tabelle aufgeführten Werten des Alkaloids „C“, das kürzlich von *M. M. Janot & J. Le Men*⁵⁾ aus der aus Madagaskar stammenden Apocynaceae *Lochnera (Vinca) rosea (L.) Reichb. (Catharanthus roseus G. Don) var. alba* isoliert worden ist, spricht für die Identität der beiden Pflanzenbasen. Das IR.-Spektrum des Alkaloids T (Fig. 3) ist ferner mit der publizierten⁵⁾ Kurve des Alkaloids „C“ praktisch deckbar. Auf der anderen Seite haben *Janot & Le Men*⁵⁾ gezeigt, dass ihr Alkaloid „C“ identisch mit phenol-O-Methylsarpagin ist, das sich durch Methylierung von Sarpagin C₁₀H₂₂O₂N₂ bereiten lässt.

¹⁾ 22. Mitteilung vgl. Angew. Chem. **69**, 59 (1957).

²⁾ Vgl. *P. Karrer & H. Schmid*, Angew. Chem. **67**, 361 (1955).

³⁾ Vgl. *Th. Wieland & H. Merz*, Ber. deutsch. chem. Ges. **85**, 731 (1952).

⁴⁾ Vgl. *J. Kebrle, H. Schmid, P. Waser & P. Karrer*, Helv. **36**, 102 (1953).

⁵⁾ C. r. hebd. séances Acad. Sci. **243**, 1789 (1956).

Auch unser Alkaloid T erweist sich auf Grund des Smp., Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrums, sowie von Farbreaktionen, identisch mit O-Methylsarpagin, so dass zweifellos C-Alkaloid T und Alkaloid „C“, ein und dieselbe Substanz darstellen.

Schon die französischen Autoren haben darauf hingewiesen⁵⁾, dass O-Methylsarpagin (Alkaloid „C“, C-Alkaloid T) dem von W. B. Mors, P. Zaltzman, J. J. Beereboom, S. C. Pakrashi & C. Djerassi⁶⁾ aus der brasilianischen Apocynacea *Lochnera (Vinca) rosea (L.) Reichb., var. alba Hubbd.* gewonnenen Lochnerin (Smp. 200–201°; $[\alpha]_D = +50^0$ (Alkohol)) sehr ähnlich, wenn nicht sogar mit diesem Alkaloid identisch ist⁷⁾.

Sarpagin (Raupin) selbst, das von A. Stoll & A. Hofmann⁸⁾ in *Rauwolfia serpentina Benth.* entdeckt worden ist, ist bisher nur in Apocynaceen der Gattung *Rauwolfia* angetroffen worden⁹⁾.

Zahlreiche Beobachtungen und Befunde weisen darauf hin, dass die Indianer Südamerikas zur Bereitung des Calebassencurare die Rinden von Strychnos-Arten (Loganiaceae) verwenden (vgl. ²⁾). Das Vorkommen des C-Alkaloids T (O-Methylsarpagin) in solchem Curare ist daher von grossem Interesse und so zu deuten, dass entweder dieses Alkaloid auch von Strychnos-Spezies produziert wird, oder dass die Eingeborenen für die Herstellung des Calebassen-Pfeilgiftes neben Strychnos-Arten auch noch in Südamerika heimische *Lochnera (Vinca)*-Arten heranziehen. Welche dieser beiden Möglichkeiten zutrifft, lässt sich heute nicht entscheiden.

Über die Chemie des Alkaloids C bzw. C-Alkaloids T (sowie des Sarpagins) war bis heute nur wenig bekannt. Die Bruttoformel ist, wie erwähnt, $C_{20}H_{24}O_2N_2$. Ein O-Atom liegt als Methoxygruppe vor; N-Methylgruppen fehlen. Die UV.-Absorption (siehe auch Fig. 1), welche in alkalischer Lösung praktisch keine Veränderung erfährt, stimmt weitgehend mit derjenigen des 6-Methoxy-tetrahydro-carbazols¹⁰⁾, des Ibogains¹⁰⁾ und des Descarbomethoxyaricins¹¹⁾¹²⁾ über-

⁶⁾ Chemistry and Ind. **1956**, 173.

⁷⁾ Für Lochnerin wird die Formel $C_{20}H_{26-28}O_2N_2$ mit einer O-Methyl- und einer N-Methylgruppe angegeben. Falls der N-Methyl-Wert reell ist, würde dies wohl eher auf eine Identität des Lochnerins mit N(a), O-Dimethylsarpagin hinweisen.

⁸⁾ Helv. **36**, 1143 (1953).

⁹⁾ Vgl. E. Schlittler in der Monographie „Rauwolfia“, Seite 52 ff., Boston 1957; ausser in *R. serpentina* ist Sarpagin (Raupin) in *R. canescens*, *R. micrantha*, *R. indecora*, ferner in *R. hirsuta* (aus Kolumbien; B. Uribe vergara, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1864 [1955]), in *R. Zeddomei* (S. Bose, S. K. Tatapatra & A. Chatterjee, J. Indian chem. Soc. **33**, 379 [1956]) und in *R. vomitoria* (J. Poisson & R. Goutrel, Bull. Soc. chim. France **1956**, 1703) aufgefunden worden.

¹⁰⁾ E. Schlittler, C. A. Burckhardt & E. Gellert, Helv. **36**, 1337 (1953).

¹¹⁾ R. Goutarel, M. M. Janot, A. Le Hir, H. Corrodi & V. Prelog, Helv. **37**, 1805 (1954).

¹²⁾ A. Stoll, A. Hofmann & R. Brunner, Helv. **38**, 270 (1955).

ein und rührt ohne Zweifel von einem 2,3-disubstituierten 5-Methoxyindolechromophor her, worauf schon *Janot & Le Men*⁵⁾ hingewiesen haben.

Auf die Kernstellung der Methoxylgruppe weisen auch die IR.-Banden bei 6,12 und 6,25 μ hin; eine 6-Methoxyindolstruktur ist ausgeschlossen (vgl. ¹³⁾). Im Folgenden möchten wir über die weitere chemische Untersuchung des C-Alkaloids T berichten.

Das zweite Sauerstoffatom im C-Alkaloid T liegt in Form einer alkoholischen Hydroxylgruppe vor: Im IR. (Chloroform) findet sich bei 2,75 μ eine OH-Bande, und mit Essigsäureanhydrid-Pyridin entsteht ein O-Acetylderivat $C_{20}H_{23}O_2N_2 \cdot COCH_3$ vom Smp. 243°, dessen UV.-Spektrum praktisch identisch ist mit demjenigen des C-Alkaloids T (Fig. 2). Im IR.-Spektrum des acetylierten Alkaloids (Nujol) ist keine OH-Bande, hingegen eine Acetylersterbande bei 5,76 μ vorhanden. Neben diesem O-Acetat bildet sich aus C-Alkaloid T eine N(a),O-Diacetylverbindung, die als kristallisiertes N(b)-Jodmethylat der Formel $C_{25}H_{31}O_4N_2J$ gefasst wurde. Im IR. (Nujol) finden sich die O-Acetylbande bei 5,76 μ und die N-Acetylbande bei 5,81 μ . Im UV. (Fig. 2) tritt eine Absorption bei 256 m μ auf, was auf das Vorliegen eines ind.-N-Acetates hinweist¹⁴⁾. Nach der Verseifung mit Alkali tritt wieder die ursprüngliche Absorption des C-Alkaloids T auf. Das Auftreten des N,O-Diacetylderivates zeigt, dass im C-Alkaloid T der Indolstickstoff (N(a)) unsubstituiert ist, was auch aus der Anwesenheit der freien Indol-NH-Bande bei 2,87 μ ¹³⁾ im IR.-Spektrum (Chloroform) des C-Alkaloids T hervorgeht.

Das basische N(b)-Atom schliesslich ist tertiär, da man aus C-Alkaloid T und seinen Acetylierungsprodukten die quartären Jodmethylate erhält. Das quartäre O-Acetylderivat des C-Alkaloids T schmilzt bei 240–243° und besitzt ein gegenüber der unacetylierten Base kaum verändertes UV.-Spektrum. Die quartäre Natur dieser Produkte erhellt auch aus den relativ kleinen Rf-Werten in Papierchromatogrammen bei Verwendung des basischen Lösungsmittels „D“¹⁵⁾ (keine Hydrojodide!).

Die Resultate der *Kuhn-Roth*-Bestimmung (Tab. 1) weisen auf das Vorliegen einer C-Methylgruppe im C-Alkaloid T hin; diese kann nicht mit einer $>CH_2$ -Gruppe verbunden sein, da bei der modifizierten (qualitativen) Mikrochromsäureoxydation¹⁶⁾ keine Propionsäure, sondern nur Essigsäure entsteht.

¹³⁾ N. Neuss, H. E. Boaz & J. W. Forbes, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2463 (1954).

¹⁴⁾ Vgl. hiezu das UV.-Spektrum von β -[1,2,3,4-Tetrahydro-carbazoly1-(1)-]propionsäure-lactam: V. Prelog, S. Szpilfogel & J. Battegay, Helv. **30**, 366 (1947).

¹⁵⁾ Essigester: Pyridin:Wasser = 7,5:2,3:1,65.

¹⁶⁾ H. Bickel, H. Schmid & P. Karrer, Helv. **38**, 649 (1955).

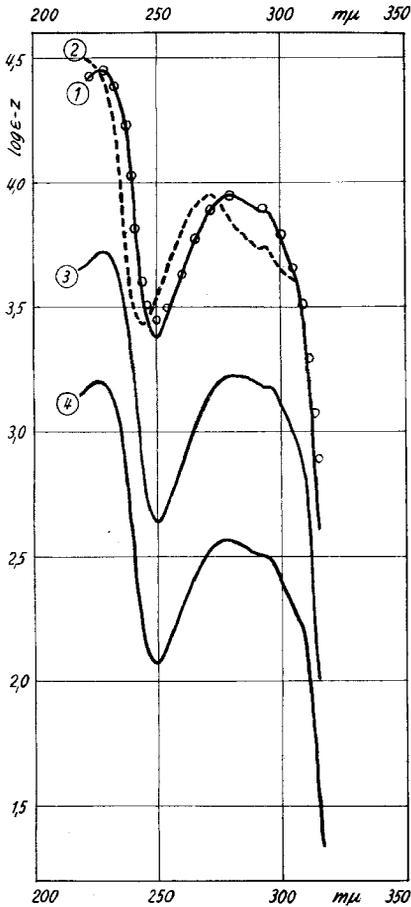


Fig. 1. UV.-Spektren.

Kurve 1.

C-Alkaloid T ($M = 324,4$) in 95-proz. Alkohol ($c = 2,45 \cdot 10^{-5}$) $Z = 0$.○○○○ C-Alkaloid T ($M = 324,4$) in 0,05-n. äthanol. Kalilauge ($c = 2,39 \cdot 10^{-5}$) $Z = 0$.

Kurve 2*).

C-Alkaloid T ($M = 324,4$) in 0,05-n. äthanol. Salzsäure ($c = 2,39 \cdot 10^{-5}$) $Z = 0$.

Kurve 3.

Dihydro-C-alkaloid T ($M = 326,4$) in 95-proz. Alkohol ($c = 2,68 \cdot 10^{-5}$) $Z = 0,7$.

Kurve 4.

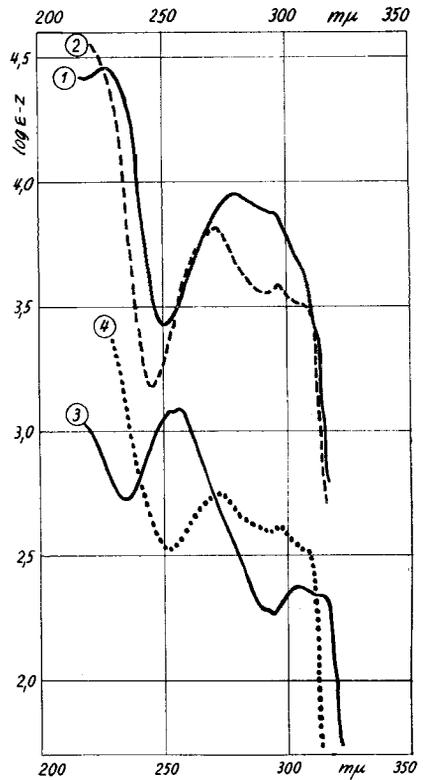
O-Tosyl-C-alkaloid T ($M = 478,6$) in 95-proz. Alkohol ($c = 1,90 \cdot 10^{-5}$) $Z = 1,4$.

Fig. 2. UV.-Spektren.

Kurve 1**).

O-Acetyl-C-alkaloid T ($M = 366,5$) in 95-proz. Alkohol ($c = 2,07 \cdot 10^{-5}$) $Z = 0$.

Kurve 2.

O-Acetyl-C-alkaloid-T-jodmethylat ($M = 508,4$) in 95-proz. Alkohol ($c = 1,79 \cdot 10^{-5}$) $Z = 0,1$.

Kurve 3.

N(a)-O-Diacetyl-C-alkaloid-T-jodmethylat ($M = 550,5$) in 95-proz. Alkohol ($c = 2,46 \cdot 10^{-5}$) $Z = 1,0$.

Kurve 4.

N(a)-O-Diacetyl-C-alkaloid-T-jodmethylat nach 40stg. Stehen in 0,1-n. äthanol. Kalilauge ($c = 2,22 \cdot 10^{-5}$) $Z = 1,0$.

*) Diese Verschiebung nach kürzeren Wellenlängen ist charakteristisch für Alkaloide vom Yohimbin-Typus, welche am N(b) protonisiert oder quartärisiert sind.

**) O-Acetyl-dihydro-C-alkaloid T besitzt dieselbe UV.-Absorption.

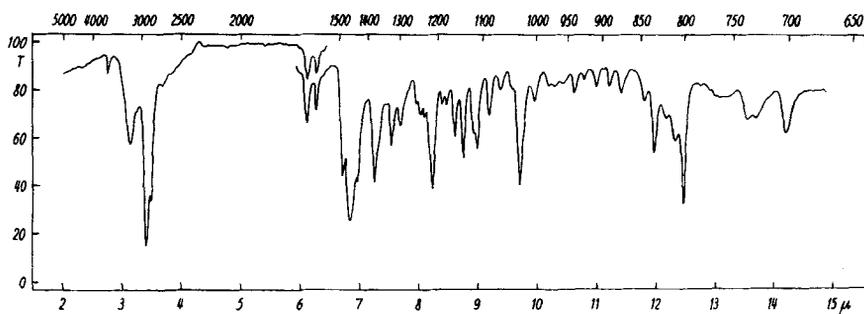


Fig. 3.

IR.-Spektrum von C-Alkaloid T in Nujol.

Bei einem Perhydrierungsversuch (10fache Menge Platinoxid in 50-proz. Essigsäure) wurden von unserem Alkaloid 5,2 Mole Wasserstoff aufgenommen, woraus sich unter Zugrundelegung der Formel $C_{20}H_{24}O_2N_2$ schliessen lässt, dass in der C-Alkaloid-T-Molekel neben dem 5-Methoxyindolgerüst noch eine zu diesem nicht in Konjugation stehende Doppelbindung und noch 3 Ringe vorhanden sind. In Übereinstimmung damit gelingt es durch Hydrierung des C-Alkaloids T mit Platinoxid in Alkohol, wobei nur 1 Mol Wasserstoff aufgenommen wird, ein bei $291-293^\circ$ schmelzendes Dihydroprodukt zu fassen; es wurde auch als O-Acetylderivat (Smp. $227-230^\circ$) charakterisiert. Die UV.-Spektren der beiden Stoffe sind gleich demjenigen des C-Alkaloids T (Fig. 1).

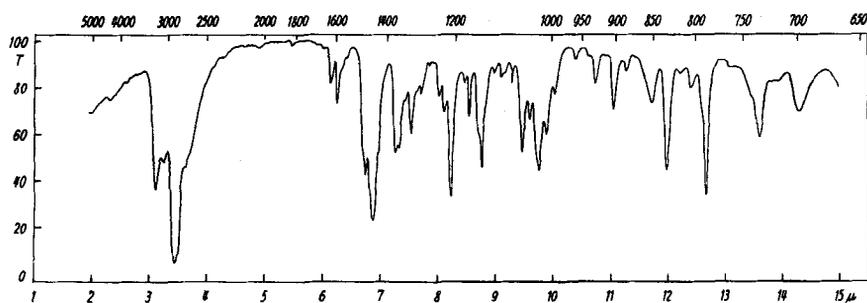


Fig. 4.

IR.-Spektrum von Dihydro-C-alkaloid T in Nujol.

Dihydro-C-alkaloid T (IR.-Spektrum Fig. 4) enthält eine $CH_3(C)$ -Gruppe (Gef. $CH_3(C)$ 3,3%); es gibt bei der modifizierten Mikrochromsäureoxydation neben Essigsäure in vergleichbarer Menge auch Propionsäure. Die Annahme, dass auch im C-Alkaloid T die für viele Calebassenalkaloide charakteristische Äthylidenseitenkette²⁾¹⁷⁾ vorhanden ist, erfährt eine Stütze durch Ozonisierungsexperimente. Das C-Alkaloid T selbst sowie sein O-Acetylderivat geben dabei Acetalde-

¹⁷⁾ W. v. Philipsborn, H. Schmid & P. Karrer, Helv. **38**, 1067 (1955).

hyd, der als p-Nitrophenylhydrazon identifiziert wurde. Neben Acetaldehyd tritt aber in etwa derselben Menge auch Formaldehyd (identifiziert als p-Nitrophenylhydrazon) auf, während aus Dihydro-C-alkaloid T mit Ozon weder Acetaldehyd noch Formaldehyd gebildet werden. Es scheint daher, dass im C-Alkaloid T ein Gemisch eines Alkaloids mit einem Äthyliden- und eines Alkaloids mit einem Vinylseitenrest vorliegt, wofür auch der Vergleich der mittels der *Kuhn-Roth*'schen Methode erhaltenen C-Methylwerte für C-Alkaloid T und Dihydro-C-alkaloid T spricht¹⁸⁾.

Die Hydrierungs- und Ozonisierungsergebnisse erlauben ferner den Schluss, dass das tertiäre N(b)-Atom 2 Ringen gemeinsam angehört.

Die folgenden Versuche ermöglichen Aussagen über die Natur und die Umgebung der alkoholischen Hydroxylfunktion: Mit Tosylchlorid in Pyridin entsteht aus C-Alkaloid T ein kristallisiertes Tosylat vom Smp. 153–154⁰, und zwar die O-Tosylverbindung, wie aus dem UV.-Spektrum (Fig. 1) hervorgeht; die stärkere Absorption bei kleinen Wellenlängen ist auf die Absorption der Tosylester-Gruppierung zurückzuführen. Reduktion des Tosylates mit Lithiumaluminiumhydrid liefert Desoxy-C-alkaloid T C₂₀H₂₄ON₂ vom Smp. 248–250⁰, dessen UV.-Absorption mit derjenigen des C-Alkaloids T übereinstimmt. Das Desoxyprodukt enthält nun zwei nach *Kuhn-Roth* bestimmbare C-Methylgruppen und liefert bei der modifizierten Mikrochromsäureoxydation nur Essigsäure (keine Propionsäure). Dadurch wird bewiesen, dass die alkoholische Hydroxylgruppe des C-Alkaloids T primärer Natur ist, und wahrscheinlich gemacht, dass das mit der CH₂OH-Gruppe verknüpfte C-Atom nicht als Methylen vorliegt, da sonst bei der Oxydation Propionsäure hätte entstehen müssen.

Allen diesen Beobachtungen gerecht wird die Strukturformel I für C-Alkaloid T bzw. Alkaloid „C“¹⁹⁾, die auch in Übereinstimmung mit biogenetischen Vorstellungen²⁰⁾ steht. Das C-Alkaloid T (und ebenso das Roh-Sarpagin) besteht nach den Ergebnissen unserer Untersuchung aus 2 Isomeren, die sich durch die Lage der Kohlenstoff-Doppelbindung in der Seitenkette unterscheiden. Ihre Trennung wird gewisse Schwierigkeiten bieten und soll später mit ähnlichen Mitteln versucht werden, wie sie früher²¹⁾ bei der Trennung von Corynanthein und Dihydro-corynanthein Anwendung fanden.

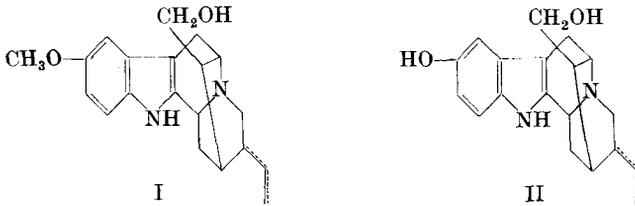
¹⁸⁾ Das Vorliegen einer Gruppierung CH₃—CH=C—CH₂OH, die Formaldehyd durch abnormale Ozonisierung vielleicht geben könnte, halten wir für wenig wahrscheinlich. Immerhin soll diese Möglichkeit durch spätere Versuche ausgeschlossen werden.

¹⁹⁾ Eine Struktur nach dem Typ des Ajmalicins (δ -Yohimbin, Py-Tetrahydroserpentin) ist jedenfalls ausgeschlossen.

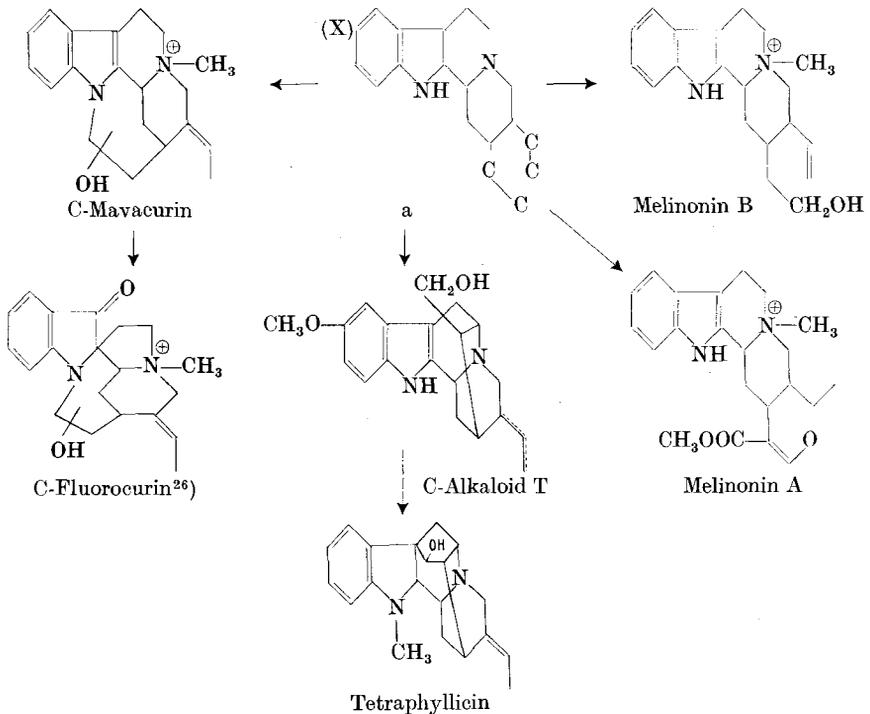
²⁰⁾ R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **68**, 13 (1956).

²¹⁾ A. Blumenthal, C. H. Eugster & P. Karrer, *Helv.* **37**, 787 (1954).

Für Sarpagin lässt sich dann die Formel II schreiben²²⁾, da dessen phenol. Methyläther mit dem C-Alkaloid T, wie früher erwähnt wurde, identisch ist.



Nachdem unsere Arbeit, soweit sie in dieser Publikation niedergelegt ist, praktisch abgeschlossen war, erhielten wir Kenntnis von einer das Sarpagin betreffenden Untersuchung von *D. Stauffacher, A. Hofmann & E. Seebeck*, worin diese Autoren für Sarpagin ebenfalls die Formel II (mit Äthylidenseitenkette) vorschlagen²³⁾.



²²⁾ Die von *A. F. Thomas*, *Chemistry & Ind.* **1954**, 488, vorgeschlagenen Formeln stehen mit vielen experimentellen Befunden im Widerspruch.

²³⁾ Den Herren *Dr. J. Renz* und *Dr. A. Hofmann, Sandoz AG., Basel*, danken wir bestens für die Zustellung des zur Zeit im Druck befindlichen Manuskriptes sowie für eine Probe Sarpagin. Diese von uns nicht weiter gereinigte Probe gab bei der Ozonisierung neben Acetaldehyd auch Formaldehyd. Die Methylierung des Sarpagins zum O-Methylsarpagin (Alkaloid T) wurde nach der Vorschrift der Basler Autoren ausgeführt. Die in der Tab. 1 aufgeführte spez. Drehung wurde dem erwähnten Manuskript entnommen.

Von den aus dem Yohimbin-Typus mit geöffnetem Ring E (a) ableitbaren Indolalkaloiden sind demnach in Calebassencurare bzw. in Strychnos-Arten die folgenden vier Alkaloide angetroffen worden: Melinonin A²⁴), Melinonin B²⁵), Mavacurin²⁶) und C-Alkaloid T. C-Alkaloid T wäre demnach Bindeglied zwischen den Indol-Alkaloiden und den Indolin-Alkaloiden vom Typus des Ajmalins²⁰)²⁷) und Tetraphyllicins²⁸); letztere sind in Calebassen- oder Strychnos-Spezies bisher noch nicht beobachtet worden, wohl aber in Rauwolfia-Arten.

Es sind Versuche in Aussicht genommen, C-Alkaloid T und Sarpagin in Ajmalin-ähnliche Basen überzuführen.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung sowie der Schweizerischen Volkswirtschafts-Stiftung danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit verbindlichst.

Experimenteller Teil²⁹).

Aufarbeitung des Curare. 183 g Calebassencurare, welches aus der Gegend des oberen Rio Negro-Gebietes (Brasilien) stammte, hat man nach der Vorschrift, die in *Helv.* **35**, 1864 (1952) genau beschrieben ist, aufgearbeitet, wobei man einen wässrig-methanolischen und einen methanolisch-essigsaurigen Auszug herstellte. Beide Auszüge wurden getrennt verarbeitet. Tertiäre Alkaloide wurden nicht abgetrennt. Aus dem ersten Auszug erhielt man 80 g acetonlösliche Reineckate und daraus 30,2 g durch Filtration über neutralem Aluminiumoxyd vorgereinigte Chloride. Der zweite Extrakt gab 10 g acetonlösliche Reineckate, daraus aber nur 0,3 g vorgereinigte Chloride. Diese vereinigten Rohchloride (30,5 g) hat man an 3 kg Cellulosepulver (*Whatman*) mit Lösungsmittelgemisch „C“ chromatographiert. Man fing Fraktionen von 200—250 ml auf. Die Fraktionen 1—15 (4,4 g) enthielten das C-Alkaloid T; von den späteren Fraktionen wurden bisher nur die Nr. 30—31 (0,63 g), welche C-Fluorourarin-chlorid lieferten, sowie die Fraktionen Nr. 53—77 (4,73 g) und Nr. 88—101 (2,11 g) aufgearbeitet, aus denen man 2,88 g krist. C-Curarin-chlorid und 0,83 g C-Calebassin-jodid gewann.

Isolierung von C-Alkaloid T (O-Methyl-sarpagin). Die eingedampften Fraktionen 1—15 des Hauptchromatogrammes liessen sich aus Methanol-Wasser und Methanol-Äther kristallisieren. Die Kristalle stellten, wie aus dem Papierchromatogramm hervorging, eine einheitliche Verbindung dar. Die nicht kristallisierenden Mutterlaugen hat man erneut an *Whatman*-Cellulose-Pulver mit Lösungsmittel C chromatographiert, wonach man noch weitere geringe Mengen desselben Alkaloides erhielt. Die Ausbeute an kristallisiertem C-Alkaloid T betrug 1,3 g. Zur Reinigung hat man es mehrmals aus Methanol-Wasser umkristallisiert, wonach man farblose Kristalle vom Smp. 202,5—203,5° erhielt. Zur Analyse wurde bei 100° über Phosphorpentoxyd und Kaliumhydroxyd im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. $[\alpha]_D^{25} = +72 \pm 2^\circ$ (c = 0,624; Alkohol); $[\alpha]_D^{25} = +52 \pm 3^\circ$ (c = 0,385; Pyridin).

$C_{20}H_{24}O_2N_2$	Ber. C 74,04	H 7,46	N 8,64	OCH ₃ 9,75	C-CH ₃ 4,63%
(324,41)	Gef. „ 73,62; 74,01	„ 7,98; 7,83	„ 8,97	„ 9,68	„ 2,01; 2,11%

²⁴) E. Schlittler & J. Hohl, *Helv.* **35**, 29 (1952).

²⁵) Über die Strukturaufklärung des Melinonin B werden wir später berichten.

²⁶) H. Bickel, H. Schmid & P. Karrer, *Helv.* **38**, 649 (1955).

²⁷) F. A. L. Anet, D. Chakravarti, Sir Robert Robinson & E. Schlittler, *J. chem. Soc.* **1954**, 1242; F. C. Finch, J. D. Hobson, Sir Robert Robinson & E. Schlittler, *Chemistry & Ind.* **1955**, 653.

²⁸) C. Djerassi, M. Gorman, S. C. Pakrashi & R. B. Woodward, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 1259 (1956).

²⁹) Die Smp. wurden auf dem Heizblock bestimmt und sind korrigiert.

Das Alkaloid enthält keine $N-CH_3$ -Gruppe und kein Chlor. Es stellt eine tertiäre Base dar, die in verdünnter wässriger Salzsäure löslich ist und durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat wieder ausgefällt wird. Die Base ist fast unlöslich in Wasser und schwer löslich in kaltem Äther, Benzol, Methylenchlorid und Chloroform, gut löslich ist sie in Methanol, etwas weniger gut in Äthanol. Auf dem Papier gibt sie eine ganz schwache, rosafarbene Cer(IV)-sulfat-Reaktion und eine intensive blauviolette Zimtaldehyd-Salzsäure-Reaktion. Auf der Tüpfelplatte tritt mit konz. Schwefelsäure eine gelbe Farbe auf, die auf Zusatz von Eisen(III)-chlorid in Violett übergeht.

Ammoniakalische Silbernitratlösung wird nicht reduziert. Bei der modifizierten Mikrochromsäureoxydation entstand nur Essigsäure.

UV.- und IR.-Spektren siehe theoretischen Teil.

Das Alkaloid lässt sich im Kugelrohr bei 220–250° (Luftbadtemperatur) unter 0,01 mm, allerdings nicht ohne geringe Zersetzung, destillieren. Das Destillat lässt sich aus Methanol-Wasser kristallisieren.

Perhydrierung: 3,074 mg C-Alkaloid T in ca. 5 ml Eisessig-Wasser 1:1 nahmen mit 29,7 mg Platinoyd bei 20,5° und 715 mm Wasserstoffdruck innerhalb 10 Stdn. 1,267 ml Wasserstoff, d. h. 5,2 Mole auf.

C-Alkaloid-T-Pikrat. 57,4 mg C-Alkaloid T in 0,7 ml Alkohol und eine alkoholische Lösung von 44,5 mg Pikrinsäure erhitzte man einige Min. auf dem Wasserbad und engte die Lösung anschliessend etwas ein. Das Alkaloid-pikrat schied sich dabei aber nur als Öl aus. Man brachte die Lösung im Vakuum zur Trockne und löste den Rückstand aus Methyl-n-propylketon-Äther um, wobei das C-Alkaloid-T-pikrat in schönen rotorangen Kristallen (Blättchen) ausfiel. Nach zwei weiteren Umkristallisationen schmolz es bei 177–179°, wurde dann wieder fest (gelbe Prismen) und schmolz bei 243–245° (Zers.). Die gelbe Modifikation wird auch direkt durch Umlösen aus Methyl-n-propylketon erhalten. Zur Analyse wurde bei 100° im Hochvakuum über Phosphorperoxyd getrocknet.

$C_{20}H_{26}O_2N_2, C_6H_2O_7N_3$	Ber. C 56,54	H 4,92	N 12,65	OCH ₃ 5,61%
(553,52)	Gef. „ 56,49	„ 5,22	„ 12,60	„ 5,60%

Das aus C-Alkaloid T üblicherweise mit Methyljodid und etwas Methanol nach mehrtägigem Stehen bei 37° erhaltene Jodmethylat schmolz nach dem Umlösen aus Aceton bei 235–238°.

Acetylierung von C-Alkaloid T: 117 mg C-Alkaloid T hat man mit 1 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid in einem Bombenröhrchen im Hochvakuum eingeschmolzen und 4 Tage bei 37° stehengelassen. Anschliessend wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und der Niederschlag mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Der Rückstand der Methylenchloridlösung gab aus Methylenchlorid-Äther 60 mg O-Monoacetyl-Alkaloid T, das zur Analyse noch zweimal auf diese Weise umkristallisiert wurde (38 mg). Smp. der farblosen Nadeln: 243°. $[\alpha]_D^{24} = -5,6 \pm 3^0$ (c = 0,358; Pyridin).

Zur Analyse wurde 9 Std. über Phosphorperoxyd und Kaliumhydroxyd bei 70–100° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{22}H_{26}O_3N_2$	Ber. C 72,10	H 7,15	N 7,65	OCH ₃ 8,47%
(366,45)	Gef. „ 71,99	„ 7,01	„ 7,52	„ 8,49%
	71,93	7,32		

UV.-Spektrum: theoretischer Teil.

Im IR. (Nujol) fehlt die OH-Bande. Die O-Acetyl-Bande liegt bei 5,76 μ .

Die nicht kristallisierten Rückstände aus Mutterlauge der Acetylierung von C-Alkaloid T (47,0 mg) wurden mit einem entsprechenden Produkt aus einer anderen Acetylierung (82 mg) vereinigt und an der 50-fachen Menge Aluminiumoxyd (*Woelm neutral* mit 5% Wasser) chromatographiert. 36 cm³ Benzol eluierten 51 mg eines farblosen Öles. Mit Benzol-Äther-Gemischen wurden 65 mg eines mit O-Acetyl-C-alkaloid T animpfbaren Produktes eluiert, aus dem man aus Methylenchlorid-Äther 31 mg reines O-Acetyl-C-Alkaloid T erhielt (kontrolliert durch Smp. und Misch-Smp.).

Die ölige, leicht eluierbare Fraktion wurde mit Methyljodid und einem Tropfen Methanol zwei Tage bei 37° stehengelassen. Das kristalline Jodmethylat hat man zur Reinigung zweimal aus Methanol-Aceton-Äther umkristallisiert (45 mg), Smp.: 232—234° unter Braunfärbung. Zur Analyse wurde 30 Std. im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd und Kaliumhydroxyd getrocknet.

$C_{25}H_{31}O_4N_2J$	Ber. C 54,55	H 5,68	N 4,97	(N)CH ₃ 2,72%
(550,44)	Gef. ,, 54,91	„ 5,86	„ 4,30	„ 2,92%

Im IR.-Spektrum (Nujol) finden sich die O-Acetyl-Bande bei 5,76 μ und die N-Acetyl-Bande bei 5,81 μ . UV.-Spektrum siehe theoretischen Teil.

Es handelt sich um das Jodmethylat der O,N-Diacetylverbindung des C-Alkaloids T.

Auch das O-Monoacetyl-C-alkaloid T liess sich in der oben geschilderten Weise in ein kristallisiertes Jodmethylat umwandeln. Smp. nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Aceton-Äther 240—243° (Zersetzung).

Zur Analyse wurde 5 Std. im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd bei 100° getrocknet.

$C_{23}H_{29}O_3N_2J$	Ber. C 54,33	H 5,75	J 24,96%
(508,40)	Gef. ,, 54,62	„ 6,15	„ 26,14%

UV.-Spektrum siehe theoretischen Teil.

C-Alkaloid-T-O-tosylat. 64,3 mg C-Alkaloid T und 40,2 mg (1,05 Mol) reines Tosylchlorid in 2 ml Pyridin wurden unter Stickstoff in ein Rohr eingeschmolzen und 3½ Tage bei 20° stehengelassen. Anschliessend wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne gebracht, der Rückstand mehrmals mit Pentan ausgekocht und nach dem Versetzen mit Natriumhydrogencarbonatlösung in Äther-Methylenchlorid-Gemisch aufgenommen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 88 mg bereits kristallines O-Tosyl-C-alkaloid T. Nach zweimaligem Umlösen aus Methanol schmolzen die farblosen Kristalle bei 153—154°. Zur Analyse wurde die Substanz 2 Std. im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd bei 100° getrocknet.

$C_{27}H_{30}O_4N_2S$	Ber. C 67,75	H 6,32	N 5,85%
(478,59)	Gef. ,, 68,00	„ 6,49	„ 5,56%

Das UV.-Spektrum in neutraler, saurer und alkalischer Lösung ist demjenigen des C-Alkaloids T sehr ähnlich (siehe theoretischen Teil).

Desoxy-C-alkaloid T. 88 mg O-Tosyl-C-alkaloid T in 4 ml trockenem Tetrahydrofuran liess man bei 40° unter Rühren zu einer Lösung von 330 mg Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml reinem Tetrahydrofuran zutropfen. Man hielt 5 Std. unter Rückfluss, liess über Nacht stehen und versetzte anschliessend unter Eis-Kochsalz-Kühlung mit 20 cm³ einer gesättigten wässrigen *Seignette*-Salzlösung. Dann wurde erschöpfend mit Äther-Methylenchlorid-Gemisch ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumcarbonat getrocknet und der ölige Rückstand (87 mg) an 6 g Aluminiumoxyd (*Brockmann*, Aktivität 2) in Benzol-Chloroform³⁰⁾-Lösung (1:1) chromatographiert. Benzol-Chloroform-Gemische und Chloroform eluierten 29 mg Kristalle, die zweimal aus Methylenchlorid-Pentan umkristallisiert wurden. Smp. 248—250°. Zur Analyse wurde die Verbindung 12 Std. bei 100° über Kaliumhydroxyd und Phosphorpentoxyd im Hochvakuum getrocknet.

$C_{20}H_{24}ON_2$	Ber. C 77,89	H 7,85	(C)—CH ₃ 9,75%
(308,41)	Gef. ,, 78,12	„ 7,95	„ 9,52%

Bei der modifizierten Mikrochromsäureoxydation entstand nur Essigsäure, keine Propionsäure. Das UV.-Spektrum (Alkohol) ist praktisch identisch mit demjenigen des C-Alkaloids T.

Dihydro-C-alkaloid T. a) 2,906 mg C-Alkaloid T in 4 ml Äthanol nahmen mit 40 mg Platinoxyd bei 21° und 691 mm Wasserstoffdruck innerhalb von 2 Std. 0,222 ml Wasserstoff, d. h. 0,93% Mole auf. Weitere Wasserstoffaufnahme fand nicht mehr statt.

b) 42,29 mg C-Alkaloid T, 21,8 mg Weinsäure in 5 ml Äthanol nahmen mit 123 mg Platinoxyd bei 22,1° und 673 mm Wasserstoffdruck innerhalb 15 Std. 3,25 ml (0,91 Mole)

³⁰⁾ Alkoholfrei!

Wasserstoff auf. Anschliessend wurde gründlich mit Stickstoff gespült, die Hydrierungsapparatur geöffnet und vom Katalysator abfiltriert; letzteren hat man noch gründlich mit Alkohol, der etwas Essigsäure enthielt, nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate hat man nach der Zugabe von einigen ml Wasser im Vakuum eingedampft, den Rückstand in Wasser gelöst und die Base mit verd. Ammoniak ausgefällt (38 mg). Zur Reinigung wurde aus Benzol (Methanol), Alkohol-Wasser und Methanol umgelöst. Smp. der farblosen Nadeln 291—293° (Braunfärbung). $[\alpha]_D^{20} = +52 \pm 5^{\circ}$ ($c = 0,1072$; Pyridin).

$C_{20}H_{26}O_2N_2$ Ber. C 73,58 H 8,03 $CH_3(C)$ 4,62%
(326,43) Gef. „ 73,70; 73,45 „ 8,15; 8,22 „ 3,34%

UV.- und IR.-Spektrum siehe theoretischen Teil.

Die Farbreaktionen entsprechen denjenigen des C-Alkaloids T.

c) Bei einem anderen Versuch wurde ohne Zusatz von Weinsäure hydriert, wobei 32,86 mg C-Alkaloid T in 5 ml Alkohol mit 210 mg Platinoxyd bei 23,5° und 675 mm Wasserstoffdruck innerhalb 3 Std. 3,07 ml (1,1 Mol) Wasserstoff aufnahmen. Die Aufarbeitung wurde wie früher beschrieben vorgenommen.

O-Acetylderivat des Dihydro-C-alkaloids T. 20 mg Dihydroprodukt liess man mit 1 ml Pyridin und 1 ml Essigsäureanhydrid 3 Std. bei 37° stehen. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde, wie früher beim O-Acetyl-C-alkaloid T beschrieben, an Aluminiumoxyd (*Woelm*, neutral mit 5% Wasser) chromatographiert. Benzol eluierte nur Spuren. Die Hauptmenge wurde mit Benzol-Äther (4:1) aus der Säule gewaschen. Smp. nach dem Umlösen aus Benzol-Petroläther 227—230°. Im IR. (Nujol) liegt die Acetylgruppe bei 5,75 μ .

$C_{22}H_{28}O_3N_2$ (368,48) Ber. C 71,70 H 7,66% Gef. C 71,48 H 7,89%

Ozonisierungen. a) *C-Alkaloid T*: 27,1 mg Substanz in 3 ml 2-proz. wässriger Essigsäure hat man bei 0° mit 2,5—3,5 l eines ca. 1-proz. Ozon-Sauerstoffgemisches behandelt. Die Lösung färbte sich zuerst braun, wurde dann gelb und schliesslich wieder völlig farblos. Anschliessend hat man durch die Lösung bei 0° solange Stickstoff durchgeleitet, bis ein angefeuchtetes Jodkalium-Stärke-Papier durch die Gase nicht mehr gebläut wurde. Danach hat man die Lösung unter anhaltendem Durchleiten von Stickstoff auf 90—95° (Badtemperatur) erhitzt und das Gas durch eine eiskalte, ca. 5-proz. wässrige Lösung von p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid geleitet. Nach ca. 30 Min. trat in einer neuen Vorlage keine Fällung mehr ein. Nach längerem Stehen wurde abgesaugt und das p-Nitrophenylhydrazon im Hochvakuum bei 110° Badtemperatur destilliert. Ausbeute: 3,5 mg, Smp. nach Umlösen aus Alkohol-Wasser: 128—129°; Misch-Smp. mit dem p-Nitrophenylhydrazon des Acetaldehydes ohne Erniedrigung.

Aus der ursprünglichen Ozonisierlösung wurden nach Zugabe von 2 ml Wasser etwa 2—3 ml in eine wässrige Lösung von p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid hineindestilliert. Nach längerem Stehen bei 0° wurde abgesaugt und der Niederschlag bei 120—140° im Hochvakuum destilliert. Ausbeute: 3,6 mg, Smp. nach Umlösen aus Äthanol-Wasser und eventuell Methylenchlorid-Petroläther 179—180°; keine Erniedrigung im Gemisch mit dem p-Nitrophenylhydrazon des Formaldehyds.

Die Blindprobe mit dem Lösungsmittel allein gab weder Acet- noch Formaldehyd.

b) *O-Acetyl-C-alkaloid T*. 19,9 mg *O*-Acetyl-Verbindung gaben bei der Ozonisierung 1,5 mg sublimiertes Acetaldehyd-p-nitrophenylhydrazon und 1,9 mg sublimiertes Formaldehyd-p-nitrophenylhydrazon. Die Identifizierung erfolgte auch hier durch die Mischprobe der umkristallisierten Präparate.

c) *Dihydro-C-alkaloid T*. 23 mg Dihydroverbindung gaben unter denselben Bedingungen höchstens Spuren Acetaldehyd und Formaldehyd. Die ganz schwache Trübung in der Vorlage hat man nach 12stündigem Stehen bei 4° abgesaugt und bei 85—150° (Luftbad) im Hochvakuum destilliert. Menge an Destillat: 0,1 mg, Smp. 95—127°.

d) *Sarpagin*³¹⁾. 31 mg Substanz gaben 3,9 mg sublimiertes p-Nitrophenylhydrazon des Acetaldehyds und 3,8 mg p-Nitrophenylhydrazon des Formaldehydes.

³¹⁾ Das Präparat wurde uns in freundlicher Weise von der Firma *Sandoz AG*, Basel, zur Verfügung gestellt.

Zusammenfassung.

Aus Calebassen, die aus dem Rio-Negro-Gebiet in Brasilien stammten, gelang die Isolierung eines Alkaloids, das vorläufig C-Alkaloid T genannt wird. Es erwies sich identisch mit Sarpaginmethylether (phenolisches Hydroxyl des Sarpagins veräthert) und mit dem sog. Alkaloid C, welches *Janot & Le Men* aus *Lochnera rosea* erhalten hatten.

C-Alkaloid T besitzt die Bruttoformel $C_{20}H_{24}O_2N_2$, enthält eine Methoxy-, eine primäre Hydroxyl-, aber keine N-Methyl-Gruppe. Beim Abbau mit Ozon liefert es Acetaldehyd und Formaldehyd. Ferner ist eine C-Methylgruppe nachweisbar, die nicht mit einer CH_3 -Gruppe verbunden ist. Durch katalytische Hydrierung liess sich ein Dihydroderivat herstellen, welches bei der Ozonisierung weder Formaldehyd noch Acetaldehyd liefert.

Die primäre OH-Gruppe des Alkaloids wurde einerseits acetyliert, andererseits mit Tosylchlorid verestert. Der Tosylester liess sich durch $LiAlH_4$ reduzieren, wobei die Tosylester-Gruppe durch Wasserstoff ersetzt wurde. Das so entstandene Desoxy-C-alkaloid T gab bei der Chromsäureoxydation nach *Kuhn-Roth* 2 Mol Essigsäure, enthält also 2 C- CH_3 -Gruppen. Beim modifizierten Chromsäureabbau wurde aus ihm Essigsäure, keine Propionsäure erhalten.

Aus dem Dihydro-C-alkaloid T konnte ebenfalls ein Monoacetat gewonnen werden.

Die Hydrierungs- und Ozonisierungsergebnisse erlauben den Schluss, dass das tertiäre N(b)-Atom zwei Ringen angehört.

Aus diesen Versuchen, sowie den gemessenen UV.- und IR.-Spektren, wird für das C-Alkaloid T die Strukturformel I abgeleitet, die auch in Übereinstimmung mit biogenetischen Vorstellungen steht. Unser Alkaloid scheint (und ebenso das natürliche Sarpagin) aus zwei Isomeren zu bestehen, die sich durch die Lage der Kohlenstoffdoppelbindung in der Seitenkette unterscheiden.

Schliesslich wird auf die engen strukturellen Beziehungen der Alkaloide Melinonin A, Melinonin B, Mavacurin und C-Alkaloid T hingewiesen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.
