

been obtained in a very pure state, as shown by thin-layer chromatography, electrophoresis, counter-current distribution, chromatography on carboxymethyl-SEPHADEX® and amino-acid analysis. The amino-acid residues are in the correct (L-) configuration, this being ascertained by the methods of synthesis and by enzymic degradation. Synthetic seryl- β -MSH has a distribution coefficient in 2-butanol/0.5 per cent trichloroacetic acid of 0.56 (1300 transfers) corresponding very closely to that reported for the natural product (same solvents: 0.53; 702 transfers¹⁰); $[\alpha]_D^{25} = -57.5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$ in 1 N acetic acid). The product contains 78% peptide, 15.5% water and 6.5% acetic acid (both solvents firmly bound). Its biological activity is $1/_{10}$ that of synthetic α -MSH⁹).

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

223. Chemische Korrelation von Condylorcarpin mit Akuammicin

von D. Schumann und H. Schmid

Herrn Prof. Dr. F. LEUTHARDT zum 60. Geburtstag gewidmet

(22. VI. 63)

Vor einiger Zeit wurde aus *Diplorrhynchus condylorcarpon* (MUELL. ARG.) PICHON *ssp. mossambicensis* (BENTH.) DUVIGN. (*Apocynaceae*) das α -Methylenindolin-Alkaloid Condylorcarpin¹⁾ isoliert, dem auf Grund chemischer und namentlich massenspektrometrischer Befunde die Konstitution I²⁾ 3) zugewiesen wurde. Relative und absolute Konfiguration dieses Alkaloides blieben unbestimmt. Ein damit verwandtes Alkaloid, das Tubotaiwin (= 19,20-Dihydrocondylorcarpin (II)), wurde kürzlich aus den Blättern von *Pleiocarpa tubicina*⁴⁾ (*Apocynaceae*) und aus den Wurzeln von *Aspidosperma limae*⁵⁾ (*Apocynaceae*) gewonnen. Diese beiden Alkaloide sind strukturell sehr nahe verwandt dem Akuammicin (III)⁶⁾ bzw. dem 19,20-Dihydroakuammicin (IV)⁴⁾ 7). Relative und absolute Konfiguration der beiden letzteren Alkaloide sind durch Korrelierung mit Strychnin bzw. Dihydrostrychnin gesichert⁸⁾.

1) D. STAUFFACHER, *Helv. 44*, 2006 (1961).

2) K. BIEMANN, A. L. BURLINGAME & D. STAUFFACHER, *Tetrahedron Letters* No. 12, 527 (1962).

3) A. SANDOVAL, F. WALLS, J. N. SHOOLERY, J. M. WILSON, H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, *Tetrahedron Letters* No. 10, 409 (1962).

4) W. G. KUMP, B. PATEL & H. SCHMID; über die Isolierung und Strukturbestimmung der Alkaloide wird später berichtet.

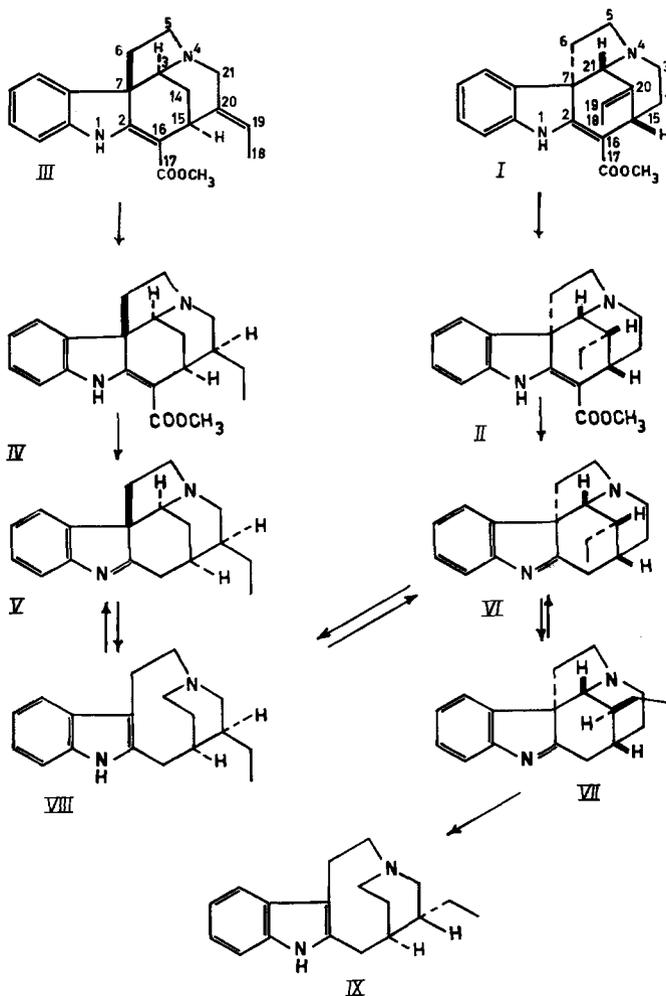
5) M. PINAR & H. SCHMID, im Druck.

6) K. AGHORAMURTHY & R. ROBINSON, *Tetrahedron* 1, 172 (1957); G. F. SMITH & J. T. WRÓBEL, *J. chem. Soc.* 1960, 792; P. N. EDWARDS & G. F. SMITH, *ibid.* 1961, 152; K. BERNAUER, W. ARNOLD, CH. WEISSMANN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 43, 717 (1960); J. LEVY, J. LE MEN & M.-M. JANOT, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* 253, 131 (1962).

7) CH. WEISSMANN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 44, 1877 (1961).

8) Über die chemische Ableitung der absoluten Konfiguration des Strychnins s. K. NAGARAJAN, CH. WEISSMANN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 46, 1212 (1963).

Alle diese α -Methylenindolin-Alkaloide zeichnen sich durch eine sehr grosse spezifische Drehung aus. Während III und IV stark linksdrehend sind ($[\alpha]_D = -738^\circ$ (Äthanol) bzw. -636° (Chloroform)) zeigen I und II eine starke Rechtsdrehung ($[\alpha]_D = +900^\circ$ (Chloroform) bzw. $+611^\circ$ (Chloroform)). Dies könnte zum Schluss führen, dass (+)-Condylocarpin und (+)-Tubotaiwin konfigurativer der «unnatürlichen» Reihe angehören.



Bei der näheren Untersuchung des Tubotaiwins wurde beobachtet, dass beim Erhitzen dieses Alkaloids mit verdünnter Salzsäure auf $100-120^\circ$ nach üblicher Aufarbeitung ein Gemisch von Produkten entstand, von denen eines sich als identisch mit Tubifolin (V)^{4) 7)} aus 19,20-Dihydroakuammicin erwies^{8a)}. Die nähere Untersuchung dieses überraschenden Befundes führte zu folgenden Resultaten:

8a) Diese Beobachtung machte zuerst Dr. W. G. KUMP.

1. – Bei der Wiederholung dieses Versuches, aber sehr milder, ohne Erwärmen vorgenommener Anfarbung, entstand aus Tubotaiwin nur sein Decarbomethoxylierungsprodukt, das bei 76–80° schmelzende Condylolin der Struktur VI. Diese Verbindung $C_{18}H_{22}N_2$ zeigt in Äther dasselbe UV.-Spektrum und mit Cer(IV)-sulfat-Reagens dieselbe beständige gelborange Färbung wie Tubifolin. Condylolin besitzt $[\alpha]_D = +348^\circ$ (Essigester), während das strukturell verwandte Tubifolin stark linksdrehend ist ($[\alpha]_D = -361^\circ$ (Essigester)).

2. – Das Condylolin wurde beim Erhitzen mit 3–7N Salzsäure auch nicht spurenweise in Tubifolin umgewandelt. Hingegen wandelte es sich beim dreistündigen Erhitzen im Einschmelzrohr unter Sauerstoffausschluss zu ca. 25–40% in Tubifolin und zu ca. 10–20% in 20-*epi*-Condylolin um. Diese reproduzierbaren Ausbeutezahlen gelten nur für Condylolin, das aus einem Pyrolyseansatz zurückgewonnen worden war; mit thermisch nicht vorbehandeltem Condylolin wurde ein weit geringerer Umsatz beobachtet.

Das aus der Umlagerung gewonnene kristallisierte Tubifolin wurde durch Smp., Misch-Smp., Farbreaktion mit Cer(IV)-sulfat, Dünnschichtchromatogramme, IR.-Spektrum (CCl_4) und optische Drehung ($[\alpha]_D = -358^\circ$ (Essigester)) mit authentischem Tubifolin identifiziert. Ausserdem hat man dieses Umlagerungsprodukt mit Kaliumboranat in Methanol zu einem Indolderivat reduziert, das dünnschichtchromatographisch und in seiner spezifischen Drehung mit dem authentischen Indol VIII⁹⁾ aus Tubifolin übereinstimmt.

Dem zweiten Umlagerungsprodukt aus Condylolin weisen wir die Struktur des 20-*epi*-Condylolins (VII) zu. Die Verbindung zeigt dieselben Farbreaktionen und in Äther dasselbe UV.-Spektrum wie Condylolin und ist wie letzteres stark rechtsdrehend ($[\alpha]_D = +312^\circ$ (Essigester)). Beim Erhitzen des 20-*epi*-Condylolins (drei Std. auf 117–120° unter Luftausschluss) wandelt es sich teilweise in Condylolin und in Tubifolin um, wie sich dünnschichtchromatographisch und durch erneute Umwandlung des zurückgehaltenen Condylolins in Tubifolin und 20-*epi*-Condylolin zeigen liess. Erwähnt sei noch, dass das eingesetzte Tubotaiwin bzw. Condylolin vollkommen frei von 19,20-Dihydroakuammicin bzw. Tubifolin waren (vgl. Tabelle).

Zu 10–20% liess sich die Umlagerung in Condylolin auch durch Erhitzen in Alkohol bei Gegenwart von Basen auf 120° oder durch Erhitzen mit Tetralin auf 160° bewerkstelligen (s. exper. Teil).

3. – Im Gegensatz zu Condylolin erwies sich Tubifolin thermisch als resistent. Ferner konnte auch Tubotaiwin nicht in 19,20-Dihydroakuammicin umgewandelt werden.

Wir nehmen an, dass die oben beschriebenen Umlagerungen des Condylolins durch eine reversible Ringöffnung zur Iminiumform⁹⁾ A eingeleitet werden. Verschiebung der 3,4-Iminium-Doppelbindung nach 4,21 führt zum Zwischenprodukt B, das sich zu Tubifolin cyclisiert. Die Cyclisierung der Iminiumformen A zu Condylolin (VI) bzw. B zu Tubifolin (V) kann, wie aus DREIDING-Modellen folgt, nur stereospezifisch erfolgen. Das bedeutet, dass weder von Condylolin noch von Tubifolin C-7-Epimere möglich sind. Wir können keine Aussage darüber machen, welche der verschiedenen denkbaren Mechanismen in unserem Falle für die Ver-

⁹⁾ G. F. SMITH & J. T. WRÓBEL, J. chem. Soc. 1960, 792.

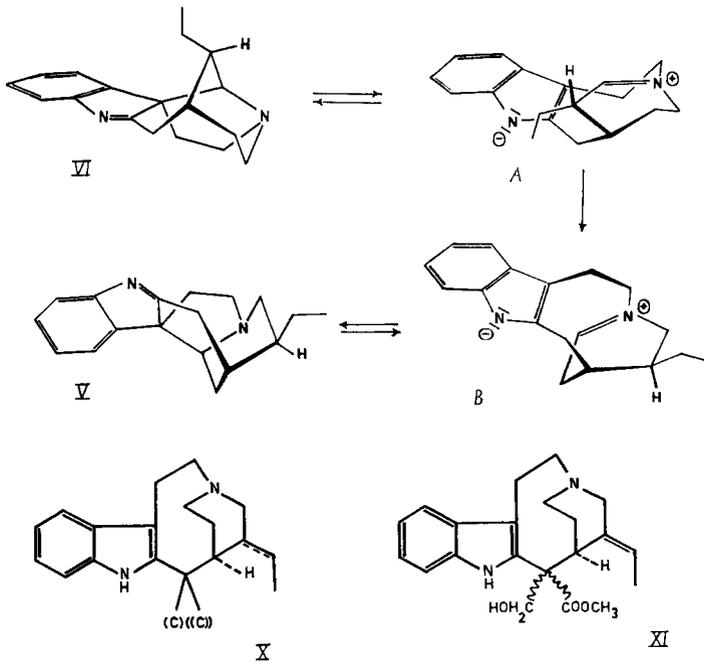
Tabelle der R_{PI} -Werte

		A	B	C	D
Pleiocarpin		100	100	100	100
Akuammicin	(III)	52	75	88	97
Condylocarpin	(I)	59	79	89	94
19,20-Dihydroakuammicin	(IV)	65	76	91	93
Tubotaiwin	(II)	51	70	83	83
Condyfolin	(VI)	52	60	80	79
<i>epi</i> -Condyfolin	(VII)	73	70	84	83
Tubifolin	(V)	84	81	86	87
Indol	VIII	–	94	78	97
<i>epi</i> -Indol	IX	–	86	73	97

Angegeben sind die R_{PI} -Werte, die sich aus dem Verhältnis der Laufstrecke der Substanz zu der des Pleiocarpins, multipliziert mit 100, ergeben.

Gemische: A = Methanol und Chloroform 1 : 5; B = Diäthylamin, Essigester und Benzol 1 : 2 : 7; C = Diäthylamin und Chloroform 1 : 20; D = Diäthylamin und Aceton 1 : 5.

schiebung der Iminium-Doppelbindung zutreffen, insbesondere weil Materialmangel weitergehende Studien verbot. Auf eine (prototrope) Isomerisierung von ternären Iminium-Zwischenprodukten wird die Umwandlung der Diterpen-Alkaloide Atisin, Veatchin, Cuauchichicin und Garryfolin zu Isoatsin, Garryin, Isocuauchichicin und Isogarryfolin zurückgeführt¹⁰). Sterische Interferenz wird in diesen Fällen als



¹⁰) N. J. LEONARD, K. CONROW & R. R. SAUERS, J. Amer. chem. Soc. 80, 5185 (1958), und die dort angegebene Literatur.

treibende Kraft der Umlagerung angenommen. Möglicherweise spielt auch bei der Umwandlung von Condylolin zu Tubifolin dieser Faktor eine Rolle. In der Iminiumform A scheint nämlich – im Gegensatz zum Isomeren B – eine sterische Repulsion zwischen der α -ständigen Äthylseitenkette und dem Indolteil zu bestehen.

Epimerisierung des Zentrums 20 im Iminium-Zwischenprodukt A via das Enamin und Recyclisierung des 20-*epi*-Zwischenproduktes A ist wahrscheinlich für die reversible Umwandlung von Condylolin in 20-*epi*-Condylolin (VII) verantwortlich. Es ist bemerkenswert, dass unter den Umlagerungsprodukten des Condylolins das 20-*epi*-Tubifolin nicht aufgefunden wurde (s. exper. Teil).

Aus der Umwandlung von Condylolin in Tubifolin folgt, dass die Zentren 15 und 20 dieser beiden Alkaloide dieselbe absolute (*S,S*)-Konfiguration besitzen und sich nur in der Konfiguration der Zentren 7 und 21 bzw. 3 unterscheiden. Dem Condylolin und den damit verbundenen Alkaloiden Tubotaiwin und Condylincarpin kommen somit die in den Formeln wiedergegebenen absoluten Konfigurationen zu. Die Drehung aller dieser α -Methylenindolin- und Indolenin-Basen wird offensichtlich in erster Linie durch die Konfiguration des Zentrums 7 bestimmt. Diese Ableitung findet eine Bestätigung in der Beobachtung, dass Condylolin und Tubifolin bei der Reduktion mit Kaliumboranat ein und dasselbe Indolderivat VIII⁹⁾ liefern. Die Identität der beiden Reaktionsprodukte ergab sich aus Smp. und Misch-Smp., der übereinstimmenden optischen Drehung, gleichen UV.-Spektren und identischen IR.-Spektren in Schwefelkohlenstoff und Chloroform.

Das gemeinsame Vorkommen von Condylincarpin und Norfluorocurarin in *Diplorrhynchus condylocarpon*¹⁾ einerseits, von Tubotaiwin, Dihydroakuammicin und Tubifolin in *Pleiocarpa tubicina*⁴⁾ andererseits, und die gleiche absolute Konfiguration des Zentrums 15 in allen diesen Alkaloiden macht einen Vorläufer vom Typus X für die Biogenese dieser Alkaloide (und der Strychninalkaloide) attraktiv, worauf schon BIEMANN *et al.*²⁾ hingewiesen haben¹¹⁾. Tatsächlich gelingt es sehr leicht, durch Dehydrierung *in vitro* das Indol VIII in Condylolin und Tubifolin umzuwandeln: Dehydrierung mit Sauerstoff bei Gegenwart von Platin liefert vorzugsweise Tubifolin, ohne Katalysator vornehmlich Condylolin¹²⁾. Als direkter Abkömmling des postulierten Vorläufers X kann das in Stemmadeniaarten¹³⁾ sowie in *Diplorrhynchus condylocarpon ssp. mossambicensis*¹⁾ vorkommende (+)-Stemmadenin⁸⁾ angesehen werden, das sich in Condylincarpin umwandeln liess³⁾ und dem somit die in der Formel XI wiedergegebene absolute Konfiguration zukommt.

Für die Überlassung von Condylincarpin und für ihr Interesse danken wir den Herren Drs. E. SEEBECK und D. STAUFFACHER (Basel) auf das beste. Herrn Dr. PINAR (Madrid) danken wir für Tubotaiwin. Die Arbeit wurde durch die Firma SANDOZ AG (Basel) und den SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS unterstützt, wofür wir herzlich danken.

Experimenteller Teil

1. 19,20-Dihydrocondylincarpin = Tubotaiwin (II): 100 mg reines Condylincarpin wurden in 25 ml Äthanol mit 100 mg Platinoxid (HERAEUS) bei 20° und 676 Torr Wasserstoffdruck hydriert. Nach 1 Std. waren 8,45 ml (0,99 Mol.) Wasserstoff aufgenommen. Die Hydrierung blieb danach fast

¹¹⁾ Diese Hypothese macht für Condylincarpin und Stemmadenin *cis*-Stellung der Methylgruppe 18 und des C-15 wahrscheinlich.

¹²⁾ Näheres über diese Dehydrierung sowie über Versuche zur Synthese des Indolkörpers VIII soll später berichtet werden.

¹³⁾ F. WALLS, O. COLLERA & A. SANDOVAL, *Tetrahedron* 2, 173 (1958).

stehen. Nun wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 60 ml Äther aufgenommen. Diese Lösung wurde mit ätherischer Pikrinsäurelösung neutralisiert. Die anfänglich klare Lösung schied nach Stehenlassen über Nacht 139 mg kristallisiertes *Pikrat* vom Smp. 168–170° (Zers.) aus. Aus der Mutterlauge erhielt man noch weitere 17 mg *Pikrat* vom selben Smp. Ausbeute 89%. Eine Probe des *Pikrates* wurde einige Male aus Aceton/Äther und Aceton/Wasser umkristallisiert: Smp. 167° (Zers.); Misch-Smp. mit authentischem Tubotaiwinpikrat ohne Erniedrigung. Auch die IR.-Spektren der beiden *Pikrate* in KBr waren identisch.

Zur Gewinnung der 19,20-Dihydrocondylocarpin-Base hat man das *Pikrat* in acetonischer Lösung an 5 g Alox (BROCKMANN, Akt. III) adsorbiert. Die Säule wurde mit Äther/4% Methanol eluiert und das Eluat im Vakuum eingedampft. Man erhielt 88 mg amorphes dünnschichtchromatographisch (Tabelle) einheitliches 19,20-Dihydrocondylocarpin, das *kein* Akuammicin oder Dihydroakuammicin enthielt. Die Base erwies sich auf Grund von Dünnschichtchromatogrammen, der blauen nach violett verblassenden Cer(IV)-sulfat-Reaktion und der IR.-Spektren in CCl_4 und CS_2 als identisch mit Tubataiwin.

2. *Condyfolin* (VI): 88 mg 19,20-Dihydrocondylocarpin hat man mit 9 ml 3N Salzsäure 1,5 Std. im Einschmelzrohr unter vollständigem Luftausschluss auf 115–120° erhitzt. Anschliessend wurde die Reaktionslösung ammoniakalisch eingestellt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem vorsichtigen Abdampfen des Äthers blieben 69 mg (93%) rohes *Condyfolin* zurück. Die Base liess sich aus Äther kristallisieren und schmolz dann bei 76–80°. $[\alpha]_D^{21} = +348^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,668$; Essigester). UV.-Maximum 250 $m\mu$ (Äther). Beständige gelborange Cer(IV)-sulfat-Reaktion.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (266,38) Ber. C 81,16 H 8,33 N 10,52% Gef. C 81,02 H 8,05 N 10,62%

Condyfolin ist empfindlich: mit Chloroform tritt relativ rasch Quaternisierung ein und bei Chromatographien, bei denen Chloroform verwendet werden muss, treten deshalb unvermeidliche Verluste auf.

3. *Umlagerung des Condyfolins* (VI): 67 mg *Condyfolin* wurden in einem hochevakuierten Einschmelzrohr aus Thüringer Geräteglas 3 Std. auf 117–120° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde dann an 7 g Kieselgel (MERCK 0,2–0,5 mm), das vorher mit verdünntem Ammoniak und Wasser gewaschen und bei 110° getrocknet worden war, in Chloroformlösung chromatographiert. Chloroform eluierte zunächst 22 mg *Tubifolin* (V), Chloroform mit 0,5–3% Methanol eluierte 12,4 mg eines Gemisches aus *Tubifolin* und 20-*epi*-*Condyfolin* (VII); Chloroform mit 3–4% Methanol eluierte schliesslich 12,4 mg unverändertes *Condyfolin* (VI).

Die erhaltene dünnschichtchromatographisch einheitliche *Tubifolin*fraktion wurde bei 130–150°/0,01 Torr (Luftbad) destilliert und zweimal aus Pentan umkristallisiert: Smp. 124–126°; Misch-Smp. mit authentischem *Tubifolin* 124–126°. $[\alpha]_D^{22} = -356^\circ \pm 15^\circ$ ($c = 0,179$; Essigester); authentisches *Tubifolin* zeigt $[\alpha]_D^{21} = -361^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,721$; Essigester). Auch in den IR.-Spektren (CCl_4), der gelb-orangen Cer(IV)-sulfat-Reaktion und dünnschichtchromatographisch erwies sich das Umwandlungsprodukt aus *Condyfolin* als mit authentischem *Tubifolin* identisch. Zur weiteren Bestätigung der Identität des aus *Condyfolin* gebildeten *Tubifolins* hat man 22,4 mg des Umwandlungsproduktes, direkt aus der Chromatographie erhalten, in methanolischer Lösung mit Kaliumborhydrid reduziert. Das Produkt enthielt nur Indol VIII, Indol IX liess sich dünnschichtchromatographisch nicht nachweisen. Das aus Methanol umkristallisierte Indol VIII schmolz bei 70–75° und zeigte $[\alpha]_D^{22} = -50^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,351$; Essigester); Misch-Smp. mit authentischem Indol VIII aus *Tubifolin* ohne Erniedrigung. Auch die Drehungen, Farbreaktionen mit Cer(IV)-sulfat (schwach rot) und dem Kaliumjodoplatinat-Reagens, und R_f -Werte stimmten überein.

Aus der das 20-*epi*-*Condyfolin* enthaltenden Fraktion liess sich diese Base durch erneute Chromatographie an neutralem Kieselgel in dünnschichtchromatographisch reiner Form abtrennen. Das amorphe Produkt zeigte in ätherischer Lösung ein mit dem des *Tubifolins* bzw. des *Condyfolins* praktisch identisches UV.-Spektrum, eine gelborange Cer(IV)-sulfat-Reaktion und die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{22} = +312^\circ \pm 10^\circ$ ($c = 0,378$; Essigester). Zur weiteren Charakterisierung des 20-*epi*-*Condyfolins* hat man 5 mg der Base im Einschmelzrohr unter Luftausschluss 3 Std. auf 117–120° erhitzt. Auf Grund der dünnschichtchromatographischen Analyse hatte sich ein Gemisch von *Condyfolin*, 20-*epi*-*Condyfolin* und *Tubifolin* in etwa gleichen Mengen gebildet. Das bei dieser Umlagerung gebildete *Condyfolin* wurde chromatographisch abgetrennt und für sich unter den

genau gleichen Bedingungen erhitzt. Dünnschichtchromatographisch liess sich zeigen, dass neben unverändertem Condyfolin wiederum Tubifolin und 20-*epi*-Condyfolin entstanden waren.

In einem weiteren Versuch hat man 5 mg 20-*epi*-Condyfolin in Methanol mit Kaliumborhydrid reduziert. Das erhaltene Reduktionsprodukt, ein Indol, zeigte in Methanol dasselbe UV.-Spektrum wie das Indol VIII aus Tubifolin, aber einen deutlich kleineren R_f -Wert (s. Tabelle). Es handelt sich bei diesem Indol somit um das 20-Epimere IX.

Die oben beschriebene thermische Umlagerung von Condyfolin wurde mehrmals wiederholt. Es zeigte sich dabei, dass bei Einsatz von ganz reinem Condyfolin das Tubifolin/20-*epi*-Condyfolin-Gemisch sich nur zu etwa 10% bildete. Das aus solchen Ansätzen nach chromatographischer Reinigung zurückisolierte Condyfolin lagerte sich aber in reproduzierbarer Weise wie unter 3. beschrieben zu etwa 50% um.

Wir haben festgestellt, dass eine geringe Umwandlung des Condyfolins in Tubifolin und 20-*epi*-Condyfolin auch durch Erhitzen der Base mit Diäthylamin, mit einem Gemisch von konz. Ammoniak/Isopropanol oder mit Kalium-*t*-butylat in *t*-Butanol während 3 Std. auf 117° erreicht werden kann (ungefähr 10–20% Umwandlung). Auch beim Erhitzen mit Tetralin auf 160–180° trat die Umwandlung ein, allerdings unter starker Verharzung. Beim Erhitzen mit 2–7*N* Salzsäure auf 100–125° konnte keine Isomerisierung beobachtet werden. Weiterhin zeigte es sich, dass die thermische Umlagerung auch in einem Einschmelzrohr aus Quarzglas, welches vorher durch Behandlung mit verdünnter Flußsäure gereinigt wurde, stattfindet. Dünnschichtchromatographisch liessen sich 20-*epi*-Condyfolin und Tubifolin nachweisen.

4. *Kaliumborhydrid-Reduktion von Tubifolin und Condyfolin*: Die beiden Basen hat man in üblicher Weise in Methanol mit Kaliumborhydrid reduziert und die erhaltenen Reaktionsprodukte aus Methanol umkristallisiert. Das *Indol aus Tubifolin* zeigte folgende Konstanten: Smp. 70–75°; $[\alpha]_D^{23} = -51,4^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,389$; Essigester). Die entsprechenden Werte für das *Reduktionsprodukt aus Condyfolin* sind: Smp. 71–75°, $[\alpha]_D^{23} = -53,2^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,385$; Essigester). Die Mischprobe schmolz ohne Erniedrigung. Die Identität der beiden Präparate folgte auch aus identischen UV.-Spektren (Methanol), übereinstimmenden IR.-Spektren in Schwefelkohlenstoff und Chloroform und gleichen R_f -Werten in Dünnschichtchromatogrammen.

5. *Weitere Umlagerungsversuche*. – a) *mit Tubifolin*: 2,3 mg dieser Base wurden im zugschmolzenen Glasrohr unter Luftausschluss mehrmals hintereinander 3 Std. auf 130° erhitzt. Dünnschichtchromatographisch liess sich danach immer nur unverändertes Tubifolin nachweisen.

b) *mit Tubotaiwin*: 2 mg dieser Base wurden wie oben 3 Std. auf 120° erhitzt. Es liess sich wiederum nur unverändertes Ausgangsmaterial nachweisen. Das zurückgewonnene Material hat man hierauf 3 Std. auf 160° und nach dünnschichtchromatographischer Analyse nochmals 3 Std. auf 180° erhitzt. Bei den hohen Temperaturen trat teilweise Decarbomethoxylierung ein und es liessen sich im Reaktionsprodukt Condyfolin, 20-*epi*-Condyfolin und Tubifolin dünnschichtchromatographisch nachweisen. 19, 20-Dihydroakuammicin entstand in keinem Fall.

c) *mit 19, 20-Dihydroakuammicin*: bei dreistündigem Erhitzen dieser Base auf 160° trat vollständige Zersetzung ein.

6. *Oxydation des Indols VIII*. – a) 22,5 mg Platinoxid wurden in 10 ml Äthanol hydriert. Im Äthanol wurden 1,9 mg Indol VIII gelöst, das Gasvolumen über der Lösung durch Sauerstoff ersetzt und der verschlossene Kolben 3 Std. kräftig geschüttelt. Nach dieser Zeit war das gesamte Indol VIII zu Condyfolin (VI) und Tubifolin (V) oxydiert (Verhältnis $\sim 1 : 4$), wie sich dünnschichtchromatographisch zeigen liess.

b) 2 mg Indol VIII wurden in 10 ml Essigester mit Platin – erhalten aus 21 mg Platinoxid (HERÆUS) durch Hydrierung – bei 20,0° und 644 Torr Sauerstoffdruck oxydiert. Nach kurzer Zeit blieb die O₂-Aufnahme stehen; ungefähr die einem halben Mol-äquivalent entsprechende Menge Sauerstoff wurde aufgenommen. Das Produkt bestand zu einem Drittel aus Condyfolin (VI) und zu zwei Dritteln aus Tubifolin (V), wie sich dünnschichtchromatographisch zeigen liess.

c) Durch eine siedende Lösung von 1,7 mg Indol VIII in 10 ml Äthanol wurde Sauerstoff geleitet. An Proben wurde das Fortschreiten der Oxydation dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 15 Std. waren schliesslich drei Viertel des Indols zu Condyfolin (VI) und Tubifolin (V) oxydiert (im Verhältnis $\sim 5 : 4$). Das Tubifolin kann sekundär durch Umwandlung entstanden sein.

ZUSAMMENFASSUNG

Durch Erhitzen lagert sich das aus Tubotaiwin erhaltliche Indolenin Condyfolin teilweise in Tubifolin und reversibel in 20-*epi*-Condyfolin um. Tubifolin und Condyfolin liefern mit Kaliumboranat dasselbe Indol VIII, das sich durch Dehydrierung mit Sauerstoff wiederum in Tubifolin und Condyfolin zurückumwandeln lässt. Durch diese Umwandlungen finden die für Condylocarpin und Tubotaiwin aufgestellten Strukturen eine Bestätigung; gleichzeitig ist damit die absolute Konfiguration dieser Alkaloide und des Stemmadenins bestimmt. In allen diesen Alkaloiden besitzt das Zentrum 15 dieselbe absolute Konfiguration. Auf die mögliche Bedeutung des Indols X als Vorläufer für die Biogenese dieser Alkaloide wird hingewiesen.

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

224. Die Stereospezifität der Leberalkoholdehydrogenase

von B. Hadorn, F. Leuthardt, E. Ménard und D. Vischer

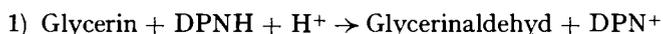
Herrn Prof. TH. POSTERNAK zum 60. Geburtstag gewidmet

(10. VII. 63)

In der Leber der Ratte haben LEUTHARDT & WOLF¹⁾ eine Dehydrogenase nachgewiesen, welche Glycerin dehydriert; HOLZER & SCHNEIDER²⁾ haben das Enzym mit der schon lange bekannten Alkoholdehydrogenase der Leber identifiziert. LEUTHARDT & WOLF³⁾ stellten fest, dass die Dehydrogenase den L-Glycerinaldehyd schneller hydriert als den D-Glycerinaldehyd. Die Alkoholdehydrogenase der Hefe reagiert, im Gegensatz zum Leberenzym, nicht mit Glycerin oder Glycerinaldehyd.

Die Frage, ob auch der umgekehrte Weg, die Dehydrierung des Glycerins, optisch spezifisch verläuft, d. h. vorwiegend oder ganz zum einen Enantiomeren des Aldehyds führt, war der Anlass für die vorliegenden Untersuchungen. Wir liessen Alkoholdehydrogenase aus Pferdeleber in Gegenwart von Diphosphopyridin-nucleotid auf Glycerin einwirken. Um die Natur des entstandenen Glycerinaldehyds festzustellen, kondensierten wir denselben enzymatisch mit Phosphodihydroxy-aceton. D-Glycerinaldehyd muss dabei D-Fructose-1-phosphat, L-Glycerinaldehyd L-Sorbose-1-phosphat liefern. Phosphodihydroxyaceton wurde im Versuchsansatz aus Hexosediphosphat durch zugesetzte kristallisierte Muskelaldolase und Triosephosphat-isomerase gebildet. Um das bei der Dehydrierung des Glycerins gebildete reduzierte Diphosphopyridin-nucleotid wieder zu oxydieren, wurde dem Ansatz BARANOWSKI-Ferment (α -Glycerophosphat-dehydrogenase) zugesetzt.

Es ergeben sich also folgende Teilreaktionen:



¹⁾ F. LEUTHARDT & H. P. WOLF, Helv. 36, 1463 (1953).

²⁾ H. HOLZER & S. SCHNEIDER, Klin. Wschr. 33, 1006 (1955); Angew. Chem. 67, 276 (1955).

³⁾ F. LEUTHARDT & H. P. WOLF, Helv. 37, 1732 (1954).