

246. Die Struktur der 2-Acylindol-Alkaloide Vobasin, Dregamin und Tabernaemontanin¹⁾²⁾

von U. Renner, D. A. Prins, A. L. Burlingame und K. Biemann

(22. VIII. 63)

Die in *Voacanga*- und *Tabernaemontana*-Arten vorkommenden Alkaloide Vobasin³⁾⁴⁾, Dregamin⁵⁾ und Tabernaemontanin⁶⁾ repräsentieren als 2-Acylindol-derivate^{1a)7)} einen neuen Strukturtypus in der Reihe der Indolalkaloide⁸⁾. In früheren Mitteilungen dieser Reihe^{1a)3)} ist über die Kennzeichnung der funktionellen Gruppen des Vobasins berichtet worden. Dregamin und Tabernaemontanin wurden als Dihydroderivate des Vobasins erkannt^{1a)}. Der für diese Alkaloide bereits früher abgeleitete Strukturvorschlag²⁾ wird in der vorliegenden Arbeit ausführlich begründet und durch zusätzliche Befunde erhärtet.

Aus der Summenformel $C_{21}H_{24}O_3N_2$ des Vobasins, die durch das massenspektrometrisch bestimmte Molekulargewicht bestätigt wird, ergibt sich unter Berücksichtigung des 2-Acylindol-Systems, der Estergruppe³⁾ und der Doppelbindung der Äthylidengruppe^{1a)} für dieses Alkaloid ein tetracyclisches Ringsystem, bestehend aus dem Indolkern und je einem alicyclischen (C) und einem N-heterocyclischen (D) Ring. Nach Quaternisierung des basischen Stickstoffatoms wird der letztere, die Methylimidgruppe³⁾ enthaltende Ring D unter ungewöhnlich milden Bedingungen nach Art des HOFMANN-Abbaus geöffnet: beim Versetzen einer wässrigen Lösung von Vobasinmethojodid³⁾ mit konz. Ammoniaklösung bei Raumtemperatur fällt momentan als einheitliches Produkt Vobasin-methin aus, dessen UV.-Spektrum (Fig. 1) auf eine Erweiterung des chromophoren Systems durch die eingetretene Doppelbindung schliessen lässt. Zur Unterscheidung zwischen den beiden hierbei möglichen Systemen, dem eines 2-Acyl-3-vinyl-indols und dem eines 2-Acrylindols, wurde die Ketogruppe des Methins mit Borhydrid reduziert. Das UV.-Spektrum des Reduktionsproduktes (Fig. 2) kennzeichnet dieses als 3-Vinylindol-Derivat⁹⁾.

¹⁾ (a) VI. Mitt. in der Reihe «Voacanga-Alkaloide», V. Mitt. vgl. U. RENNER & D. A. PRINS, *Experientia* 17, 209 (1961), und (b) XV. Mitt. in der Reihe «Application of Mass Spectrometry to Structure Problems», XIV. Mitt. vgl. D. DEJONGH & K. BIEMANN, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 2289 (1963).

²⁾ Teilweise vorgetragen an der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 11. Februar 1961 in Freiburg i. Ü. Vgl. *Chimia* 15, 321 (1961).

³⁾ U. RENNER, *Experientia* 15, 185 (1959).

⁴⁾ Für das Vorkommen von Vobasin in *Peschiera affinis* (MUELL. ARG.) MIERS vgl. J. A. WEISBACH, R. F. RAFFAUF, O. RIBEIRO, E. MACKO & B. DOUGLAS, *J. Pharmaceut. Sci.* 52, 350 (1963).

⁵⁾ N. NEUSS & N. J. CONE, *Experientia* 15, 414 (1959).

⁶⁾ A. N. RATNAGIRISWARAN & K. VENKATOCHELOM, *Quart. J. Pharmacy Pharmacol.* 12, 174 (1939).

⁷⁾ M. GORMAN, N. NEUSS, N. J. CONE & J. A. DEYRUP, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 1142 (1960).

⁸⁾ Einer soeben erschienenen Arbeit von M. F. BARTLETT & W. I. TAYLOR, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 1203 (1963), ist zu entnehmen, dass auch das in *Hunteria eburnea* PICHON vorkommende Alkaloid Burnamicin dem 2-Acylindol-Typus angehört.

⁹⁾ Vergleichsspektren siehe z. B. J. SZMUSZKOVICZ, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 1180 (1960), und J. M. BRUCE, *J. chem. Soc.* 1959, 2366.

Vobasin-methin hat demnach die Teilstruktur II eines 2-Acyl-3-vinyl-indol-Derivates. Diese wird auch durch das Kernresonanzspektrum des Methins bestätigt, das Signale zweier olefinischer Protonen bei $\tau = 2,80$ (Dublett) und $\tau = 3,83$ (Quadruplett) enthält. Daraus ergibt sich für Vobasin die tryptaminartige Teilstruktur I,

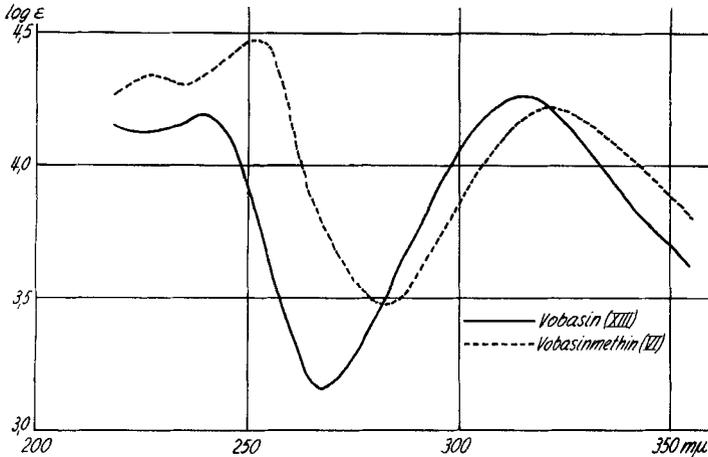


Fig. 1. UV.-Spektren von Vobasin (XIII, —) und Vobasin-methin (VI, - - -)

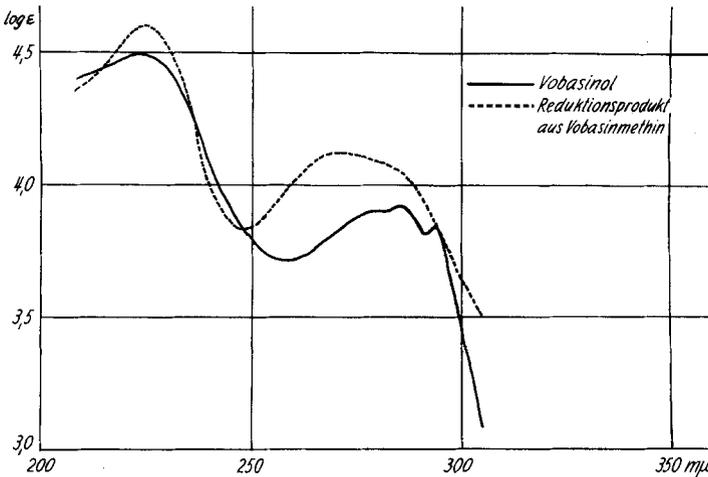
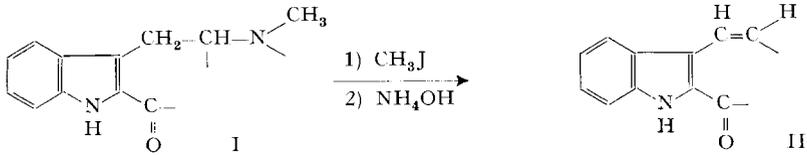


Fig. 2. UV.-Spektren von Vobasinol (—) und vom Reduktionsprodukt aus Vobasin-methin (- - -)

die auch den Vorstellungen über die Biogenese dieser Alkaloidgruppe entspricht. Die Spontanität des Hofmann-Abbaus wird durch das in I enthaltene Strukturelement eines vinylogenen β -Aminoketons verständlich..

Ein weiteres Strukturelement ergibt sich aus dem Verlauf eines analogen Abbaus von 16-*epi*-Vobasin («Isovobasin»)^{3) 10)}, das durch basenkatalysierte Isomerisierung

¹⁰⁾ Da «Isovobasin» sich von Vobasin nur durch Epimerie an C-16 unterscheidet, wird die korrektere Bezeichnung «16-*epi*-Vobasin» eingeführt.



des Vobasins, z. B. mit Natriummethylat, gebildet wird. 16-*epi*-Vobasin-methojodid liefert unter den oben genannten Bedingungen mit wässrigem Ammoniak ein Methin, Vobasin-isomethin, dessen chromophores System demjenigen eines 2-Acylindols entspricht (Fig. 3). Dieses Methin war früher²⁾ als «Isovobasin-methin» be-

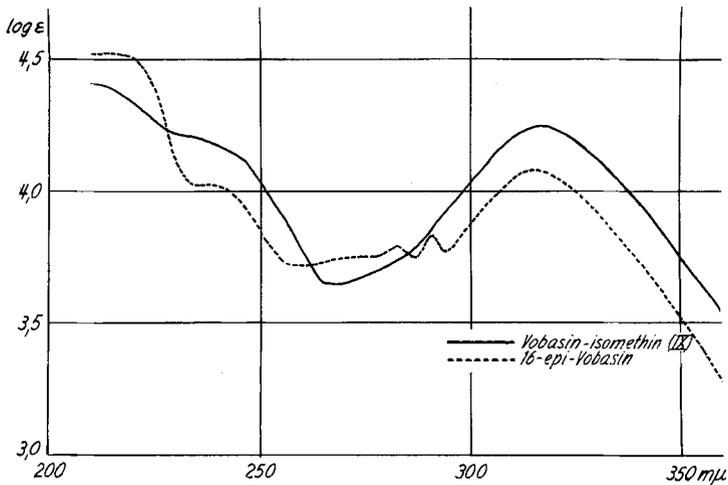
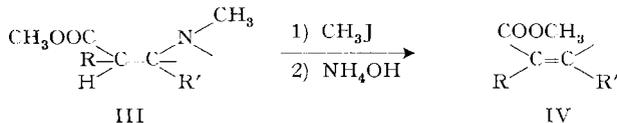


Fig. 3. UV.-Spektren von Vobasin-isomethin (IX, —) und von 16-*epi*-Vobasin (---)

zeichnet worden. Sein IR.-Spektrum (Fig. 4) enthält Banden bei 5,85, 8,09 und 8,72 μ , die der Gruppierung IV eines α, β -ungesättigten Esters zugeordnet werden können. Auch aus Vobasinol^{1a)} erhält man als Produkt des HOFMANN-Abbaus ein Methin, das gegenüber Vobasinol eine Erhöhung von ϵ_{222} um ca. 6300 aufweist und dadurch sowie durch IR.-Banden bei 5,83, 8,10 und 9,01 μ als α, β -ungesättigter Ester gekennzeichnet ist. Das bedeutet, dass in 16-*epi*-Vobasin und Vobasinol das Strukturelement III eines β -Aminoesters enthalten ist.



Sowohl Vobasin-methin (VI) als auch Vobasin-isomethin (IX) werden durch starke Basen isomerisiert. Beide Methine liefern nach Behandeln mit Natriummethylat die gleichen isomeren, optisch inaktiven Produkte A (Hauptprodukt) und B, die nunmehr als *rac.* Vobasin-methine A (früher²⁾ «Vobasin-isomethin» genannt) und B bezeichnet werden.

Die beiden *rac.* Methine (VII) sind wie Vobasin-methin Derivate des 2-Acyl-3-vinyl-indols, wie aus ihren UV.-Spektren (vgl. Fig. 6) hervorgeht. Dieser Befund besagt, dass die zur Estergruppe konjugierte Doppelbindung in Vobasin-isomethin (IX) aus dieser Lage in die energetisch günstigere Konjugation zum 2-Acylindol-system wandern kann. Diese Verschiebung der Doppelbindung erfolgt auch bereits beim Erwärmen des kristallinen Vobasin-isomethins auf etwa 80°, wie anhand der UV.- und IR.-Spektren verfolgt werden kann.

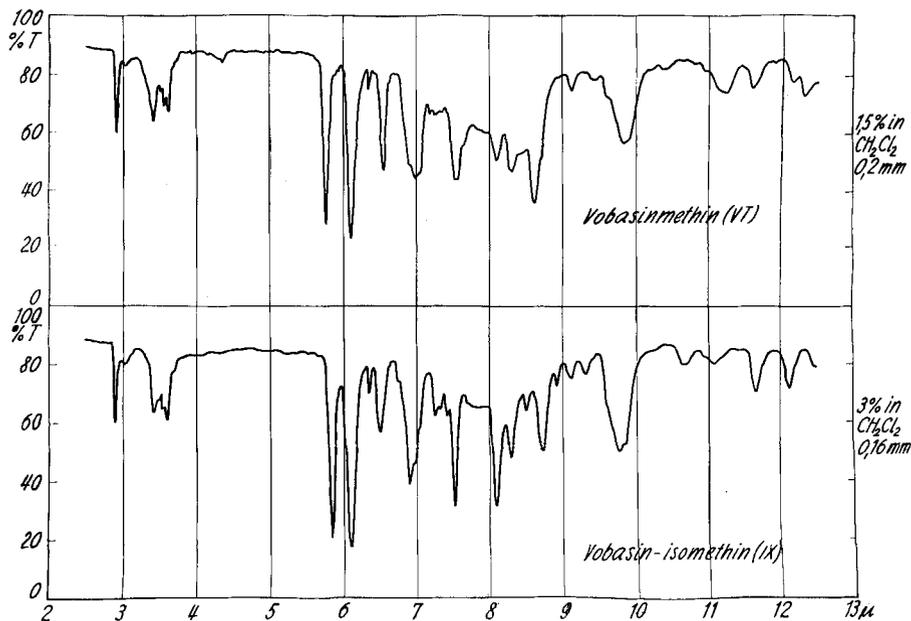


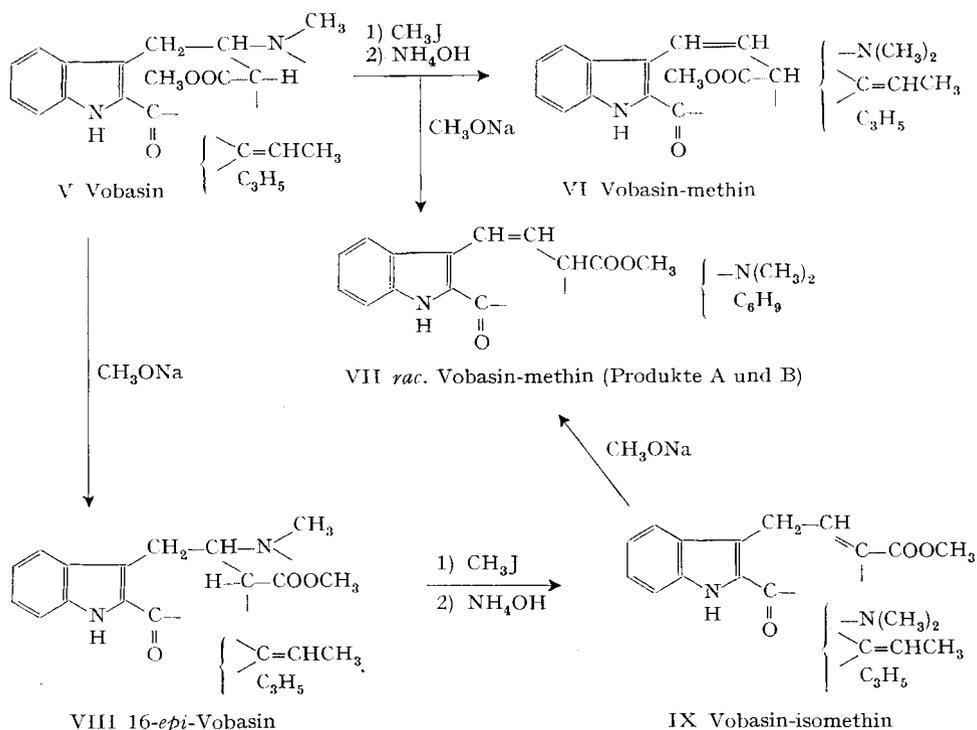
Fig. 4 (unten). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) von Vobasin-isomethin (IX)

Fig. 5 (oben). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) von Vobasin-methin (VI)

Aus dieser Verknüpfung von Vobasin-methin (VI) mit Vobasin-isomethin (IX) folgt, dass bei ihrer Bildung aus Vobasin-methojodid dieselbe C–N-Bindung geöffnet wird. Durch Verschmelzung der beiden Strukturelemente I und III ergibt sich zwangsläufig die Teilstruktur V für Vobasin. Das zum N(b) α -ständige Kohlenstoffatom der Tryptamingruppierung ist darin in gleicher Weise verzweigt wie bei einigen Alkaloiden vom Strukturtypus des Sarpagins¹¹⁾.

Die basenkatalysierte Isomerisierung des Vobasins zu 16-*epi*-Vobasin ist nach obigem Reaktionsschema als Epimerisierung des zur Estergruppe α -ständigen Kohlenstoffatoms zu deuten, das mindestens ein H-Atom tragen muss. Dieses gelangt durch die Epimerisierung aus der für eine β -Eliminierung weniger günstigen Stellung in V in die dafür optimale, antiparallele und coplanare Lage zum N(b) in VIII, weshalb in diesem Fall als Produkt des HOFMANN-Abbaus unter milden Bedingungen das Acrylester-Derivat IX bevorzugt ist. Diese Vorstellung lässt sich durch den Vergleich der NMR.-Spektren von Vobasin und 16-*epi*-Vobasin bestätigen:

¹¹⁾ Vgl. H. G. Bort, Ergebnisse der Alkaloidchemie bis 1960, Akademie-Verlag, Berlin 1961.



während das Singulett der Ester- CH_3 -Gruppe im Spektrum des Vobasins infolge der magnetischen Anisotropie in der Nähe des aromatischen Systems nach ungewöhnlich hohen τ -Werten verschoben ist ($\tau = 7,37$), findet sich das entsprechende Signal im Spektrum des 16-*epi*-Vobasins in normaler Lage bei $\tau = 6,47$. Auf diese Zusammenhänge haben inzwischen auch CAVA *et al.*¹²⁾ hingewiesen. Unterschiede quantitativer Art bei der Fragmentierung von Vobasin und 16-*epi*-Vobasin im Massenspektrometer, auf die weiter unten näher eingegangen wird, lassen sich ebenfalls durch die hier beobachteten sterischen Unterschiede deuten.

Unterwirft man Vobasin-methin (VI) nach erneuter Quaternisierung einem zweiten HOFMANN-Abbau mit Natrium-*t*-butylat¹³⁾, so entsteht unter Eliminierung von Trimethylamin ein neutrales, optisch inaktives Desaza-nor-vobasin, dessen UV.-Spektrum (Fig. 6) bei unveränderter Lage der Maxima einen um 12000 erhöhten

¹²⁾ M. P. CAVA, S. K. TALAPATRA, J. A. WEISBACH, B. DOUGLAS & G. O. DUDEK, *Tetrahedron Letters* 1963, Nr. 2, 53.

¹³⁾ Mit Natriummetholat werden zwei Racemate vom Smp. 200–201° bzw. 176–178° erhalten, die durch substituierenden Abbau gemäss



gebildet werden. Die Stellung der eingetretenen Methoxygruppe geht aus dem NMR.-Spektrum hervor, in dem das Signal der C- CH_3 -Gruppe als Dublett bei $\tau = 8,70$ erscheint.

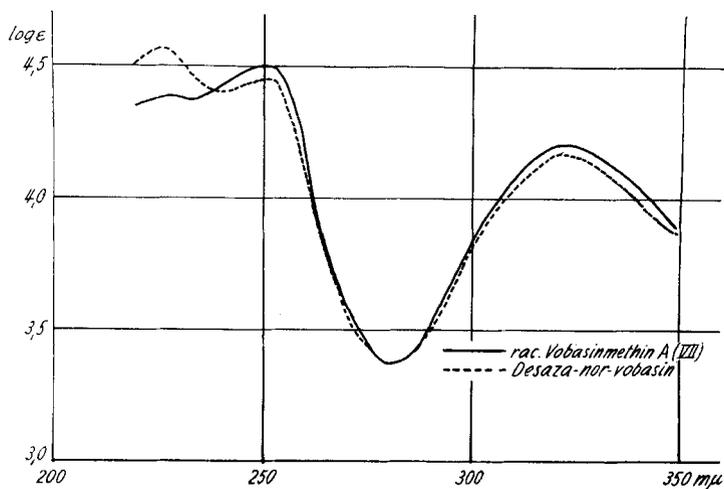
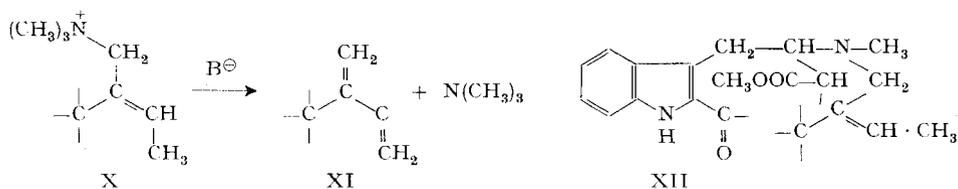


Fig. 6. UV.-Spektren von *rac. Vobasin-methin A* (VII, —) und von *Desaza-nor-vobasin* (VIII, - - -)

Extinktionskoeffizienten des kurzwelligen Maximums bei 226 $m\mu$ aufweist. Dieser Extinktionsbeitrag wird durch eine vom übrigen Chromophor isolierte 1,3-Dien-gruppierung geliefert, die durch Bildung eines Dienadduktes mit Maleinsäure-anhydrid chemisch nachgewiesen werden konnte. Das UV.-Spektrum des Dien-adduktes ist praktisch identisch mit demjenigen von Vobasin-methin. Bei der Bil-dung von Desaza-nor-vobasin verschwindet eine in Vobasin und Vobasin-methin vorhandene, durch KUHN-ROTH-Oxydation erfassbare C-Methylgruppe^{1a)}. Bei dieser Abbaustufe ist daher ein vinyloger HOFMANN-Abbau¹⁴⁾ $X \rightarrow XI$ unter Be-teiligung der Doppelbindung der Äthylidengruppe erfolgt.

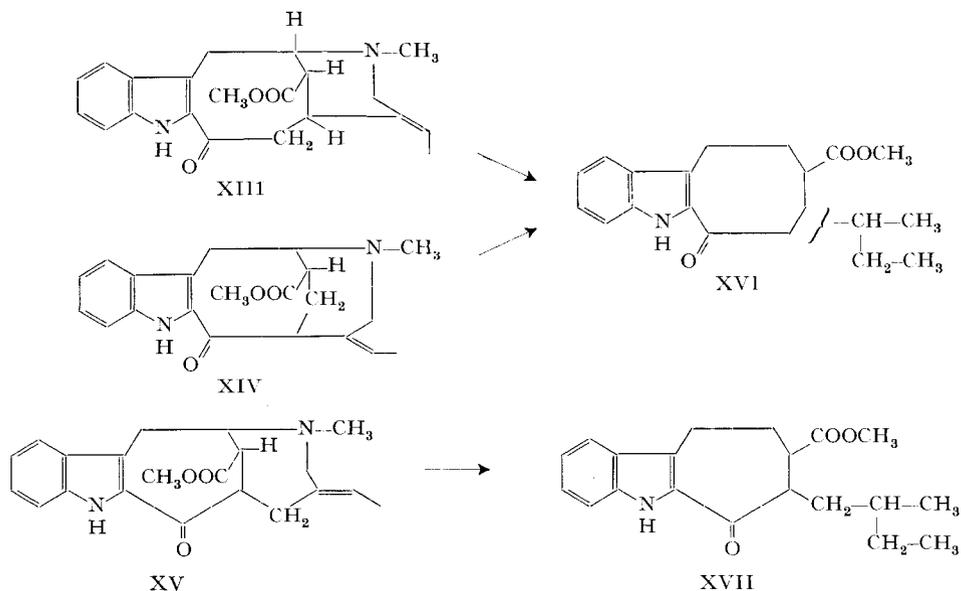


Dieses Ergebnis ermöglicht die Erweiterung der Teilformel V um fünf Kohlen-stoffatome zur Teilstruktur XII, die bereits 20 der 21 Kohlenstoffatome des Vobasins und sämtliche Heteroatome umfasst. Aus XII lassen sich formal unter Einbau der noch fehlenden Atome (1 C-Atom, 3 H-Atome) nur noch die drei tetracyclischen Strukturen XIII, XIV und XV entwickeln, wenn man berücksichtigt, dass der Ring C nicht 6gliedrig sein kann, weil er beim HOFMANN-Abbau nicht aromatisiert wird.

Die bereits erwähnte Isomerisierung der optisch aktiven Methine VI und IX zu den optisch inaktiven Produkten A und B (VII) scheint für die Strukturen XIV

¹⁴⁾ Vgl. W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 38, 1067 (1955).

bzw. XV zu sprechen, da in diesen beiden Strukturen das vom HOFMANN-Abbau nicht berührte zusätzliche Asymmetriezentrum α -ständig zur Carbonylgruppe (C-3) steht und somit leicht racemisierbar¹⁵⁾ sein sollte. Struktur XIV ist aber aus sterischen und biogenetischen Gründen sehr unwahrscheinlich.



Zur Unterscheidung zwischen XIII und XV liegt im oben beschriebenen Desaza-nor-vobasin, bzw. in seinem aus Dregamin analog hergestelltem 19,20-Dihydroderivat, dem Desaza-nor-dregamin, ein geeignetes Abbauprodukt vor. Durch Hydrierung von Desaza-nor-dregamin wird ein Tetrahydroderivat (= Hexahydro-desaza-nor-vobasin) erhalten, dem eine der Strukturen XVI oder XVII zukommen muss. Diese beiden Strukturen zeichnen sich u. a. durch verschiedenartige Alkylseitenketten aus. Wird Tetrahydro-desaza-nor-dregamin der Mikrochromsäureoxydation nach BICKEL, SCHMID & KARRER¹⁶⁾ unterworfen, so lässt sich mittels Papierchromatographie der flüchtigen Oxydationsprodukte neben Essigsäure und Propionsäure lediglich α -Methylbuttersäure nachweisen, und keine Spur von β -Methylvaleriansäure, die aus XVII zu erwarten wäre. Der Kontrollversuch ergibt, dass etwa primär entstandene β -Methylvaleriansäure unter den angewandten Oxydationsbedingungen nicht zu α -Methylbuttersäure abgebaut wird. Diese Befunde sprechen gegen Struktur XV für Vobasin.

Die Entscheidung zugunsten der schon früher²⁾ für Vobasin bevorzugten Struktur XIII bringt das Ergebnis der basenkatalysierten Deuterierung (CH₃OD/CH₃ONa). Das nach Auswaschen mit Methanol am Indolstickstoff von Deuterium befreite Deuterierungsprodukt ist massenspektrographisch als *Trideutero-16-epi-vobasin*

¹⁵⁾ Die Produkte A und B (VII) sind als racemische Stereoisomere aufzufassen, in denen die Substituenten an Ring C *cis*- bzw. *trans*-ständig angeordnet sind.

¹⁶⁾ H. BICKEL, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 38, 649 (1955).

(Mol.-Gew. 355) gekennzeichnet. Ein solches Trideuteroderivat kann aber nur aus Struktur XIII mit einer der Carbonylgruppe (C-3) benachbarten Methylengruppe hervorgehen¹⁷⁾, während aus XIV und XV Dideuteroderivate zu erwarten wären.

Die Massenspektren von Vobasin und einiger seiner Derivate lassen sich im Sinne der Formel XIII (oder in anderer Schreibweise XIIIa¹⁸⁾) zwanglos deuten. Man findet für Vobasin einen sehr intensiven¹⁹⁾ Pik bei $m/e = 180$ (Fig. 7), der

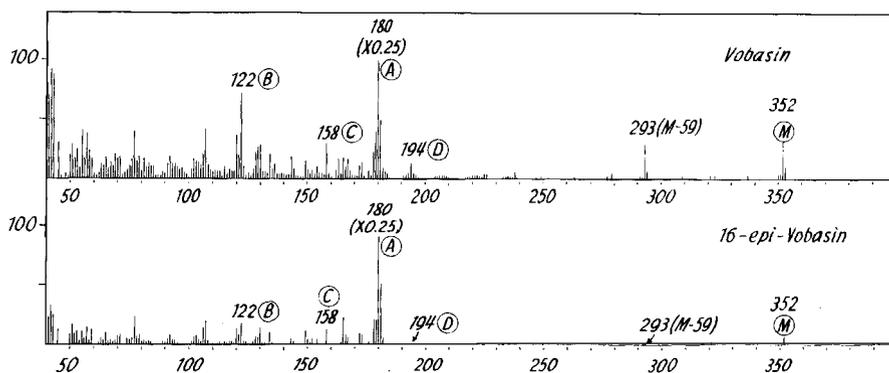
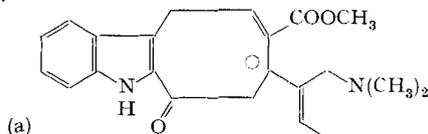


Fig. 7. Massenspektren von Vobasin und 16-epi-Vobasin
Pik m/e 180 vierfach verkleinert

einem aus Ring D entstandenen Fragment A des nicht-aromatischen Molekelteils entspricht, da er in den Spektren von Dregamin und Tabernaemontanin bei $m/e = 182$ auftritt und daher die Kohlenstoffatome 18, 19 und 20 enthalten muss. Diese bevorzugte Bildung des Fragmentes A beruht wohl auf der Spaltung der Bindung zwischen C-5 und C-6, die in vielen Indolalkaloiden begünstigt ist²⁰⁾. Der weitere Zerfall des so primär gebildeten Ionenradikals XVIII erfolgt durch Lösung der Bindung zwischen C-14 und C-15 unter Wanderung des Wasserstoffatoms von C-16 zum Carbonylsauerstoff. Das Massenspektrum des oben erwähnten Trideutero-16-epi-vobasins unterstützt diesen Fragmentierungsmechanismus. Das Fragment A verbleibt bei

¹⁷⁾ Der Mechanismus der Racemisierung der Methine VI und IX ist aufgrund von Formel XIII nicht sofort ersichtlich; er bleibt einstweilen ungeklärt. Eine Beteiligung des Anions (a) ist in Betracht zu ziehen; sie ist auch von M. E. KUEHNE, Burlington, Vt., mit Schreiben vom 6. Mai 1961 diskutiert worden.

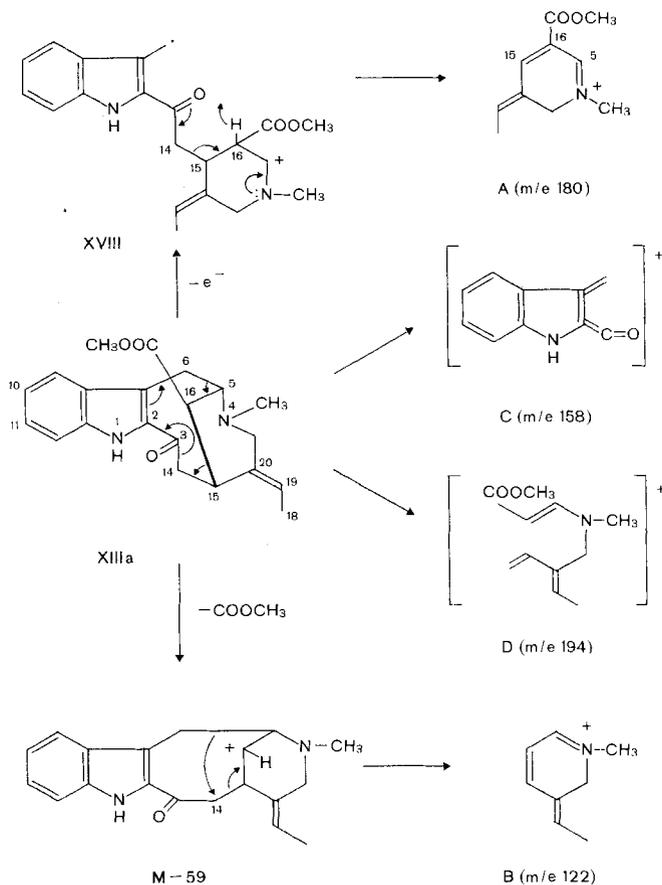


¹⁸⁾ Die Numerierung entspricht der in der Yohimbinreihe gebräuchlichen. Formel XIIIa veranschaulicht die Verwandtschaft des Vobasins mit den Alkaloiden vom Typus des Sarpagins.

¹⁹⁾ Dieser Pik ist in Fig. 7 viermal verkleinert dargestellt. (Addendum (3. X. 63). Der Ausdruck «Pik» zur Bezeichnung von Maxima in Massenspektren wurde in dieser Abhandlung auf Wunsch der Schriftleitung verwendet. Wir möchten ihn weder befürworten noch als definitiv betrachten.)

²⁰⁾ Für eine allgemeine Diskussion der Massenspektren von Indolalkaloiden siehe K. BIEMANN, Mass Spectrometry. Organic Chemical Applications, Kap. 8, McGraw-Hill, New York N. Y. 1962.

$m/e = 180$, enthält also kein Deuterium, da es weder C-14 noch den Wasserstoff an C-16 enthält. Das Trideuteroderivat ist demnach als 14,14,16-Trideutero-16-*epi*-vobasin aufzufassen.



Die sterischen Verhältnisse an C-16 beeinflussen, wie erwähnt, auch das Massenspektrum, und zwar bezüglich der Intensität, jedoch nicht der Masse vieler Pike, wie aus dem Vergleich der Spektren von Vobasin und 16-*epi*-Vobasin hervorgeht (vgl. Fig. 7). Vor allem das Fragment *A* ist im Spektrum des 16-*epi*-Vobasins mehr ausgeprägt bezogen auf die Gesamtintensität der restlichen Pike. Dies lässt sich auf die räumliche Nachbarschaft von Carbonylgruppe und Wasserstoffatom (an C-16) zurückführen, wodurch die erwähnte Spaltungsreaktion erleichtert wird. Andererseits ist wegen der grösseren sterischen Hinderung der Carbomethoxygruppe (59 Masseneinheiten) in Vobasin deren Verlust dort stärker ausgeprägt als bei 16-*epi*-Vobasin (Pik bei M-59).

Das Fragment (M-59) zerfällt weiter unter Bildung des Fragments *B* ($m/e = 122$). Die bevorzugte Bildung der Fragmente *A* und *B* aus Vobasin kann nur mit Formel XIII gedeutet werden, die als einzige den Piperidinring enthält. Besonders das Fragment *A* der Masse 180, dessen hohe Intensität einen unkomplizierten Bildungs-

mechanismus verlangt und welches ausser der Carbomethoxy-, N-Methyl- und Äthyliden-Gruppe nur fünf Kohlenstoffatome enthält, deutet darauf hin, dass C-14 nicht in den stickstoffhaltigen Ring D eingebaut sein kann. Auch aus diesen Gründen sind daher die Formeln XIV und XV auszuschliessen. Die Pike bei $m/e = 158$ und $m/e = 194$ rühren von einem alternativen Zerfall des 8gliedrigen Ringes her, wobei je nach Elektronenverteilung die Ladung entweder am Fragment C oder D verbleibt.

Das Massenspektrum des Vobasinols (Fig. 8) weicht von demjenigen des Vobasins dahingehend ab, dass nun die Bildung des Fragmentes B der Masse 122 zur Haupt-

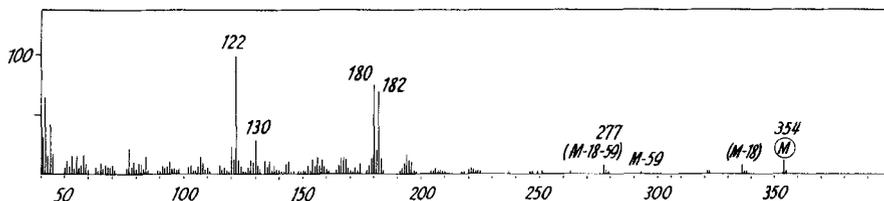
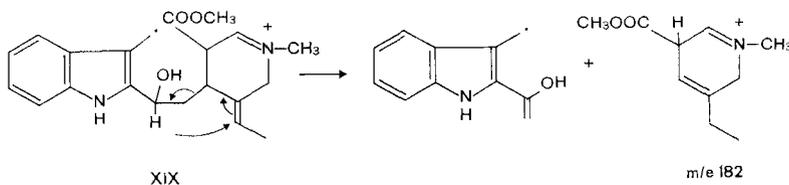


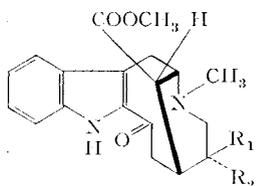
Fig. 8. Massenspektrum von Vobasinol

reaktion geworden ist. Infolge der Abwesenheit der Carbonylgruppe (C-3) ist für Vobasinol der Zerfallsweg über das für Vobasin typische Ionenradikal XVIII blockiert. Dementsprechend ist der Pik ($m/e = 180$) viel weniger intensiv (er ist in Fig. 8 in natürlicher Grösse dargestellt) als bei Vobasin. Er dürfte auch auf andere Art als bei Vobasin entstanden sein, und zwar entweder durch eine Wanderung des Wasserstoffatoms an C-16 zur 2,7-Doppelbindung unter Sprengung der Bindung zwischen C-5 und C-6, oder aber durch Verlust von zwei Wasserstoffatomen aus einem Fragment der Masse 182, das aus dem primären Ionenradikal XIX durch Hydridverschiebung hervorgehen kann:



Die Stereochemie des Vobasins geht, was die relative Konfiguration der drei Asymmetriezentren an C-5, C-15 und C-16 anlangt, aus den bereits erwähnten chemischen und spektroskopischen Befunden hervor und entspricht der Formulierung XIIIa. Offen bleibt die Geometrie der Äthylidengruppe. Wird diese katalytisch hydriert^{1a}), so entsteht unter Ausbildung eines neuen Asymmetriezenters an C-20 das Diastereomerenpaar Dregamin und Tabernaemontanin. Die Konfigurationsunterschiede an C-20 wirken sich bei diesen beiden Alkaloiden so aus, dass eine dem Übergang von Vobasin in 16-*epi*-Vobasin entsprechende Epimerisierung des C-16 zwar bei Tabernaemontanin, nicht aber bei Dregamin möglich ist. Der Grund dafür dürfte in der nichtklassischen Spannung zu suchen sein, die in einem 16-*epi*-Dregamin bei diaxialer Lage der in 1,3-Stellung zueinander befind-

lichen Carbomethoxy- und Äthyl-Gruppe auftreten müsste. Das bedeutet aber, dass die Äthylgruppe in Dregamin (XX) *trans*-ständig, in Tabernaemontanin (XXI) *cis*-ständig zur Carbomethoxygruppe angeordnet ist.



XX Dregamin: $R_1 = C_2H_5$; $R_2 = H$

XXI Tabernaemontanin: $R_1 = H$; $R_2 = C_2H_5$

Die Formeln XIIIa bzw. XIIIb, welche die strukturelle Verwandtschaft des Vobasins mit den Alkaloiden vom Typus des Sarpagins veranschaulichen, dürften indessen der Konformation des Vobasins nicht ganz entsprechen. Die Spektren dieses Alkaloids liefern nämlich keine Anhaltspunkte für eine transanulare Wechselwirkung²¹⁾ zwischen Carbonylgruppe und N(b), wie sie bei Cryptopin, einem Analogen aus der Isochinolinreihe, beobachtet wurde²²⁾ und wie sie auch nach Formel XIIIb erwartet werden sollte. Im UV.-Spektrum (Fig. 3) des sterisch weniger gehinderten 16-*epi*-Vobasins (XIIIb, $R = H$, $R' = COOCH_3$) ist die Intensität des 2-Acyлиндol-Maximums bei $315\text{ m}\mu$ vermindert. Dafür treten in entsprechender Intensität Indolmaxima bei 273 , 282 und $291\text{ m}\mu$ neu auf. Dadurch ist zwar eine Beteiligung der Indol-Grenzstruktur XXII angedeutet, doch ist es nicht gelungen, diese als Salz zu fixieren. 16-*epi*-Vobasin-perchlorat ist ein normales, am N(b) protoniertes Ammoniumsalz, dessen IR.-Spektrum keine Veränderung der Carbonylbande bei $6,1\text{ }\mu$ erkennen lässt. Die transanulare Wechselwirkung dürfte daher sogar in diesem sterisch günstigeren Fall schwach sein. Dementsprechend blieben bis jetzt auch Versuche ohne Erfolg, durch die das 16-*epi*-Vobasinol (XXIII) über sein Tosylat in ein β -Carbolinderivat vom Typus des Macusin B übergeführt werden sollte²³⁾. Das bei der Tosylierung in Pyridin gebildete quartäre Pyridiniumsalz XXIV ist zwar einem nucleophilen Angriff zugänglich, wie aus der leicht eintretenden Solvolyse, z. B. in Methanol, zum Methyläther XXV hervorgeht. Ein intramolekularer Angriff des N(b) auf C-3 sollte daher bei geeigneter Konformation nicht nur möglich sein, sondern zur Hauptreaktion werden. Das Ausbleiben dieser Reaktion muss als deutlicher Hinweis dafür gewertet werden, dass Konformation XIIIb nicht die bevorzugte ist.

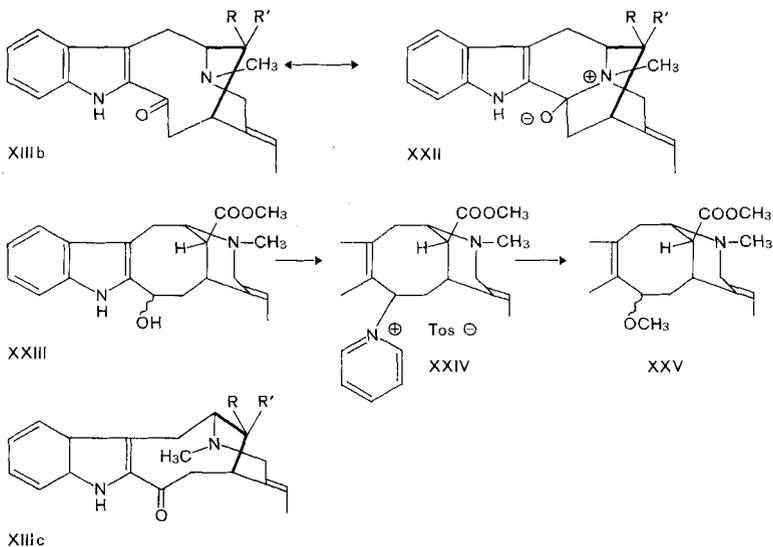
Den für Vobasin erhobenen spektralen und chemischen Befunden wird eine der Formel XIIIc entsprechende Konformation besser gerecht. Auch die Tatsache, dass in Vobasinol und Dregaminol eine intramolekulare H-Brücke zwischen Hydroxyl- und Estergruppe vorliegt, spricht für Konformation XIIIc. Diese H-Brücke äussert sich in einer Verschiebung der Estercarbonylbande im IR.-Spektrum der beiden Derivate von $5,78$ nach $5,89\text{ }\mu$; die Verschiebung wird durch Acetylierung

²¹⁾ Vgl. hierzu N. J. LEONARD, M. OKI & S. CHIAVARELLI, J. Amer. chem. Soc. 77, 6234 (1955).

²²⁾ F. A. L. ANET, A. S. BAILEY & R. ROBINSON, Chemistry & Ind. 1953, 944.

²³⁾ Ein derselben Absicht entsprechender, von BARTLETT & TAYLOR im Zusammenhang mit der Diskussion der Struktur des Burnamicins erwähnter Vorschlag⁸⁾ lässt die durch die Einkohlenstoff-Brücke zwischen C-5 und C-15 bedingten Konformationsunterschiede des Azacyclodecanonsystems in Vobasin einerseits und Burnamicin andererseits unberücksichtigt.

der Hydroxylgruppe rückgängig gemacht. Aus einer der Formel XIIIb entsprechenden Konformation ist die Ausbildung einer derartigen H-Brücke nicht möglich. Konformation XIIIc dürfte deshalb bevorzugt sein, weil sie eine ungehinderte Konjugation der Carbonylgruppe mit dem Indolkern ermöglicht, die in der Konformation XIIIb behindert ist.



Zur Frage der Rolle von Vobasin- bzw. Vobasinolderivaten als pflanzliche Intermediärprodukte. Vobasin nimmt seiner Struktur nach eine Zwischenstellung zwischen den β -Carbolin-Alkaloiden vom Typus des Sarpagins einerseits und Echitamin²⁴⁾ andererseits ein. Es dürfte daher einer biogenetischen Vorstufe des Echitamins nahestehen, worauf bereits von SMITH²⁵⁾ hingewiesen wurde. Die früher geäußerte Vermutung³⁾, dass Vobasin auch mit der stärker basischen Molekelhälfte des Voacamins verwandt ist, wird durch das in beiden Alkaloiden vorkommende Strukturelement²⁶⁾ eines β -Aminoesters verstärkt. In diesem Zusammenhang muss auch das Verhalten von Vobasinol und Dregaminol gegenüber verdünnten Mineralsäuren Beachtung finden, wobei sehr leicht «dimere» Basen der Zusammensetzung $C_{42}H_{50}O_5N_4$ bzw. $C_{42}H_{54}O_5N_4$ entstehen. Eine «Dimerisierung» über eine Ätherbrücke ist auszuschliessen, da die erhaltenen Produkte im IR.-Spektrum neben der NH-Bande bei $2,90 \mu$ noch eine OH-Bande bei $2,95 \mu$ erkennen lassen. Es muss vielmehr angenommen werden, dass die Reaktion zur Errichtung einer neuen C–C-Bindung zwischen C-3 der einen und C-10 der anderen monomeren Einheit geführt hat, denn das IR.-Spektrum der Produkte unterscheidet sich von demjenigen der Ausgangsstoffe durch das Auftreten neuer Banden bei $11,65$ und $12,5 \mu$ (1,2,4-trisubstituiertes Phenyl) und die entsprechende Abnahme der Bandenintensität bei $13,3$ – $13,5 \mu$ (1,2-disubstituiertes Phenyl). Im gleichen Sinn ist auch das UV.-Spektrum der

²⁴⁾ J. A. HAMILTON, T. A. HAMOR, J. M. ROBERTSON & G. A. SIM, Proc. chem. Soc. 1961, 63.

²⁵⁾ G. F. SMITH, Chemistry & Ind. 1961, 1120.

²⁶⁾ R. GOUTAREL, F. PERCHERON & M.-M. JANOT, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 243, 1670 (1956).

Produkte (λ_{max} 230 und 295 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,58$ und 4,21) zu deuten, das durch Überlagerung der Spektren eines 2,3-Dialkylindols (λ_{max} 225; 281 und 289 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,56$; 3,86 und 3,79) und eines 2,3,5-Trialkylindols (λ_{max} 227; 286 und 296 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,49$; 3,86 und 3,77) zustande kommen dürfte. Es wird damit denkbar, dass Voacamin durch ähnliche Verknüpfung einer «Vobasinolhälfte» mit dem aromatischen Kern der Voacangin«hälfte» entsteht. Die «Spaltbase II» von WINKLER²⁷⁾ müsste dann identisch sein mit Vobasinol, bzw. dessen Dimerisierungsprodukt. Tatsächlich konnte in dem nach WINKLER bereiteten Spaltbasengemisch neben Voacangin und einer Reihe noch nicht näher charakterisierter Substanzen Vobasinol in geringer Menge nachgewiesen werden. Eine weitere Komponente des Gemisches verhielt sich bei der Dünnschichtchromatographie wie das bei der Säurebehandlung von Vobasinol erhaltene Produkt.

Inzwischen haben BÜCHI *et al.*²⁸⁾ durch säurekatalysierte Kondensation von Dregaminol mit Voacangin eine der «Dimerisierung» des Vobasinols analoge Partial-synthese des Dihydrovoacamins²⁹⁾ realisieren können.

Diese Befunde sprechen dafür, dass mit dem Auftreten des bis jetzt nur aus Vobasin zugänglichen Vobasinols in der Pflanze (*Voacanga africana*), zumindest als Intermediärprodukt, gerechnet werden kann.

Die Analysen verdanken wir dem Mikroanalytischen Laboratorium, die Spektren dem Organisch-physikalisch-chemischen Laboratorium der J. R. GEIGY A.G. Insbesondere danken wir den HH. Dres. H. FRITZ, E. GIROD, R. W. SCHMID und H. WAGNER für nützliche Diskussionen. Herrn Dr. A. MELERA, VARIAN ASSOCIATES, Zürich, verdanken wir Aufnahme und Diskussion der NMR.-Spektren von Vobasin, 16-*epi*-Vobasin und Vobasin-methin.

Experimenteller Teil³¹⁾

Isolierung von Vobasin (XIII) aus Voacanga africana. – 30 kg gemahlene Stammrinde von *Voacanga africana* STAFF wurden zweimal mit je 100 l Methanol bei Raumtemperatur ausgerührt, der Extrakt durch Zentrifugieren vom Pflanzenmaterial abgetrennt und im Vakuum auf etwa 10 l eingengt. Das Konzentrat wurde mit 50 l 2N Essigsäure versetzt und restliches Methanol im

²⁷⁾ W. WINKLER, Arch. Pharmaz. 295, 895 (1962).

²⁸⁾ G. BÜCHI, R. E. MANNING & S. A. MONTI, J. Amer. chem. Soc. 85, 1893 (1963). Wir danken Herrn Prof. G. BÜCHI, M.I.T., Cambridge, Mass. für die Überlassung des Manuskriptes.

²⁹⁾ Dihydrovoacamin, Smp. 213–215°, wurde von uns vor einigen Jahren durch katalytische Hydrierung aus Voacamin dargestellt. Es diente zur Abklärung der Frage nach dem Vorliegen von C-Äthyl- bzw. C-Äthylidengruppen in Voacamin³⁰⁾. Oxydationsversuche lieferten damals den deutlichen Hinweis, dass in diesem Alkaloïd mit dem Vorliegen je einer C-Äthyl- und C-Äthylidengruppe gerechnet werden muss. Neuere Arbeiten²⁷⁾²⁸⁾ haben nun den Beweis dafür geliefert.

³⁰⁾ F. PERCHERON & R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim. France 1957, 1198; F. PERCHERON, Ann. Chim. [13] 4, 332 (1959).

³¹⁾ Wo keine näheren Angaben gemacht sind, wurden (a) die Analysenproben 16 Std./80°/0,05–0,1 Torr getrocknet, (b) die spez. Drehungen in Chloroform bestimmt ($c \sim 1$), (c) die pK^*_{MCS} nach W. SIMON, E. KOVÁTS, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN & E. HEILBRONNER, Helv. 37, 1872 (1954), gemessen, (d) die UV.-Spektren in Methanol und die IR.-Spektren in Methylenchlorid aufgenommen, (e) organische Phasen nach Aufarbeitung über Natriumsulfat getrocknet. Wo Elementaranalysen und physik. Konstanten schon publiziert sind, wird auf die entsprechende Literaturstelle verwiesen. Die NMR.-Spektren wurden auf einem VARIAN A 60 Spektrometer bei 60 MHz in $CDCl_3$ ($c = 10\%$), innerer Standard Tetramethylsilan ($\tau_{TMS} = 10,00$) aufgenommen; die Massenspektren wurden mit einem CEC 21-103 C Massenspektrometer (Einführung der Substanzproben in das Einlass-System bei 170°) aufgenommen.

Vakuum abdestilliert. Die verbleibende saure Lösung wurde durch Absaugen über Kieselgur geklärt, mit 2N Schwefelsäure auf pH 3,3 eingestellt und 5mal mit je 10 l Benzol ausgerührt. Die so von Neutralteilen und einem Teil der schwach basischen Alkaloide befreite wässrige Lösung wurde unter Kühlung und Rühren durch Versetzen mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt, die ausgefallene Rohbasenfraktion (1,5 kg) abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit Benzol extrahiert. Der Benzolextrakt hinterliess beim Eindampfen im Vakuum 750 g benzollösliche Gesamtalkaloide.

170 g benzollösliche Gesamtalkaloide wurden an 6 kg Aluminiumoxid (WOLLM, neutral) der Aktivität II nach BROCKMANN chromatographiert. Durch Elution mit Benzol und Benzol-Äther (9:1) wurden zunächst die *Voacangin*, *Voacamin* und *Vobtusin* enthaltenden Fraktionen (65,5 g) abgetrennt³²⁾. Weitere Elution mit Benzol-Äther-(9:1)- und Benzol-Äther-(1:1)-Gemischen lieferte 83,5 g eines Alkaloid-Gemisches, aus dem durch Kristallisation aus Methanol 25,5 g *Voacorin* abgetrennt wurden. Die in Lösung verbliebenen Alkaloide wurden durch Eindampfen zur Trockne wiedergewonnen und der Rückstand (50 g) in 250 ml 2N Essigsäure gelöst. Die Lösung wurde mit 500 ml Wasser verdünnt und unter Rühren mit ca. 1,5 l einer bei Raumtemperatur gesättigten KBr-Lösung versetzt. Der ausgefallene Hydrobromidniederschlag wurde abgesaugt, das Filtrat mit konz. Ammoniaklösung versetzt und die ausgefallenen Basen abgesaugt. Durch dreimaliges Umfällen des Hydrobromidniederschlages und Ausfällen der jeweils in Lösung verbliebenen Alkaloide mit Ammoniak wurden insgesamt 29 g einer Basenfraktion gewonnen, die durch präparative CRAIG-Verteilung in 25 Scheidetrichtern zwischen je 300 ml Zitronensäure-Phosphatpuffer vom pH 4,3 und Benzol-Äther-(1:1) weiter getrennt wurde. Die dabei erhaltene Verteilungskurve entsprach derjenigen eines Zweikomponentengemisches mit Maxima bei den Fraktionen 4 und 15 und einem Minimum bei Fraktion 9. Dementsprechend wurden die Fraktionen 11–20 zusammengefasst und aus Äther kristallisiert, wobei 11,6 g *Voacristin*³³⁾ vom Smp. 163–165°³⁴⁾ (nach Umlagerung bei 90–100°) erhalten wurden. Der aus den Fraktionen 2–9 erhaltene Trockenrückstand lieferte beim Umkristallisieren aus Äther 5,8 g *Vobasin*³⁾ in derben, solvatisierten Prismen vom Smp. 111–113°, $[\alpha]_D^{25} = -158,8^\circ$; $pK^*_{MCS} = 6,13$. Analyse³⁾. Flüchtige Säuren nach Mikrochromsäureoxydation: Essigsäure. UV.-Spektrum: λ_{max} 239 und 315 m μ ; $\log \epsilon = 4,19$ und 4,27. IR.-Spektrum: Banden bei 2,91 (NH); 3,60 (N–CH₃); 5,79 (C=O, Ester) und 6,07 μ (CO, unges. Keton).

*Vobasin-hydrochlorid*³⁾ scheidet sich beim Versetzen der essigsauren Lösung des Alkaloids mit konz. HCl ab.

Vobasin-dinitrophenylhydrazon^{1a)}. 200 mg Vobasin und 226 mg Dinitrophenylhydrazin wurden in 50 ml abs. Äthanol mit 0,8 ml konz. HCl 2 Std. unter Rückfluss erhitzt, die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, die Lösung mit wässriger Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Der Eindampfrückstand des Ätherextraktes wurde aus Methanol und Äthanol/Aceton umkristallisiert, wobei 40 mg des Dinitrophenylhydrazons als granatrote Prismen vom Smp. 172–175° (Zers.) erhalten wurden. UV.-Spektrum: s. 1a). IR.-Spektrum: s. 1a).

C₂₇H₃₀O₇N₆ (550,56) Ber. C 58,90 H 5,49 N 15,27% Gef. C 59,24 H 5,60 N 14,97%

Vobasinol^{1a)}. 4,2 g (12 mMol) Vobasin wurden in 75 ml abs. Methanol gelöst, mit 1,3 g (24 mMol) Kaliumborhydrid versetzt und die Suspension bei Raumtemperatur gerührt. Nach 6 Std. wurde mit 200 ml Wasser verdünnt und das abgeschiedene Reaktionsprodukt mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt schied nach Trocknen und Einengen auf ein kleines Volumen 3 g derber, solvatisierter Prismen ab, Smp. 100–102°, $[\alpha]_D^{26} = +39,3^\circ$; $pK^*_{MCS} = 6,61$. UV.-Spektrum: s. 1a). IR.-Spektrum: Banden bei 2,91 (NH) und 5,88 μ (>C=O, Ester).

C₂₁H₂₆O₃N₂ (354,45) Ber. C 71,16 H 7,39 N 7,90% Gef. C 71,21 H 7,19 N 7,97%

O-*Acetyl-vobasinol*^{1a)}. Die Lösung von 200 mg Vobasinol in 2 ml trockenem Pyridin wurde mit 2 ml Essigsäure-anhydrid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur aufbewahrt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 30 ml Wasser verdünnt, mit wässriger Ammoniaklösung alkalisch gestellt und das Reaktionsprodukt mit Äther extrahiert. Nach Trocknen des Äther-

³²⁾ Vgl. D. STAUFFACHER & E. SEEBECK, *Helv.* 41, 169 (1958).

³³⁾ U. RENNER, *Experientia* 13, 468 (1957); U. RENNER & D. A. PRINS, *ibid.* 17, 106 (1961).

³⁴⁾ U. RENNER & D. A. PRINS, *Experientia* 15, 456 (1959).

extraktes und Einengen schieden sich 110 mg O-Acetyl-vobasinol in gestreckten Prismen ab, Smp. 160–162°; $[\alpha]_D^{24} = +13,7^\circ$; $pK^*_{MCS} = 6,63$. UV.-Spektrum: λ_{max} 224; 276; 283 und 291 $m\mu$; $\log \epsilon$ 4,52; 3,90; 3,92 und 3,85. IR.-Spektrum (KBr): Banden bei 5,73 (C=O, Acetat) und 5,80 μ (C=O, Ester).

$C_{23}H_{28}O_4N_2$ (396,47) Ber. C 69,67 H 7,12 N 7,07% Gef. C 69,77 H 7,20 N 7,17%

Vobasindiol. Zu 3,4 g Vobasin, in 85 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, wurde unter Rühren eine Suspension von 3,4 g Lithiumaluminiumhydrid in 85 ml abs. Tetrahydrofuran getropft. Anschliessend wurde noch 2 Std. unter Rückfluss erhitzt, und nach dem Erkalten unter Eiskühlung mit 250 ml wassergesättigtem Äther und 10 ml Wasser versetzt. Die Lösung wurde vom Niederschlag abdekantiert, dieser mehrmals mit Äther nachgewaschen und die vereinigten Ätherlösungen eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aceton kristallisiert: 1,7 g (53%) Vobasindiol vom Smp. 240–245° (Zers.); $[\alpha]_D^{22} = -61^\circ$ (Methanol); $pK^*_{MCS} = 7,98$. UV.-Spektrum: λ_{max} 224; 283 und 290 $m\mu$; $\log \epsilon$ 4,48; 3,87 und 3,81. IR.-Spektrum: Banden bei 2,77 (OH), 2,88 μ (NH).

$C_{20}H_{26}O_2N_2$ (326,43) Ber. C 73,59 H 8,02 N 8,58% Gef. C 73,65 H 7,88 N 8,56%

*16-epi-Vobasin (VIII)*³⁾: 3 g Vobasin wurden in einer aus 25 ml Methanol und 0,5 g Natrium bereiteten Natriummethylatlösung 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde anschliessend mit 200 ml Wasser verdünnt und ausgeäthert. Aus dem getrockneten und auf ein kleines Volumen eingengten Ätherextrakt kristallisierten nach Anreiben 1,52 g *16-epi-Vobasin*, das aus Äther umkristallisiert wurde: lanzettförmige Kristalle vom Smp. 186–187°; $[\alpha]_D^{22} = -191,3^\circ$; $pK^*_{MCS} = 5,87$. UV.-Spektrum: vgl. Fig. 3, λ_{max} 237 (*sh*); 271; 282; 290,5 und 315 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,02$; 3,75; 3,78; 3,82 und 4,08. IR.-Spektrum: Banden bei 2,91 (NH), 5,78 (CO, Ester), 6,09 μ (CO, Keton).

$C_{21}H_{24}O_3N_2$ Ber. C 71,57 H 6,86 N 7,95 OCH₃ 8,80 (C)CH₃ 3,98%
(352,42) Gef. „ 71,40 „ 6,86 „ 8,06 „ 8,37 „ 3,22%

Flüchtige Säuren nach Mikrochromsäureoxydation: Essigsäure.

Aus den Mutterlaugen kristallisierten nach weiterem Einengen und Animpfen mit Vobasin 450 mg dieses Alkaloids.

16-epi-Vobasin-perchlorat wurde aus einer essigsäuren Lösung von reinem *16-epi-Vobasin* mit Perchlorsäure ausgefällt, mit H₂O gewaschen und getrocknet: Smp. 260–265°. UV.-Spektrum: λ_{max} 237; 283 (*sh*); 290 und 316 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,08$; 3,68; 3,79 und 4,17. Die Maxima bei 237 und 290 $m\mu$ erscheinen in saurer Lösung, in alkalischer Lösung sind sie verschwunden. IR.-Spektrum (KBr): Banden bei 5,84 (CO, Ester) und 6,12 μ (CO, Keton).

*16-epi-Vobasinsäure aus Vobasin*³⁾: 750 mg Vobasin wurden 2,5 Std. in 20 ml 20-proz. methanolischer KOH-Lösung unter Rückfluss erhitzt, anschliessend wurde das Methanol im Vakuum weitgehend abdestilliert und der Rückstand in 50 ml heissem Wasser gelöst. Aus der mit 2N HCl neutralisierten Lösung schieden sich 350 mg *16-epi-Vobasinsäure* ab; nach Umkristallisieren aus Methanol Nadelchen vom Smp.: 290–292° (Zers.). Analyse³⁾. UV.-Spektrum: λ_{max} 223 (*sh*); 237; 291 (*sh*) und 318 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,19$; 4,10; 3,77 und 4,20. IR.-Spektrum (KBr): Banden bei 6,07 (CO, Keton) und 6,22 μ (CO, Carboxylat).

Der nach Veresterung der Säure mit Diazomethan erhaltene *Methylester* vom Smp. 175–178° war nach dem Misch-Smp. sowie dem UV.- und IR.-Spektrum identisch mit *16-epi-Vobasin*.

*Vobasin-methojodid*³⁾: 500 mg Vobasin wurden in etwa 10 ml Äther gelöst. Nach Zusatz von 2 ml Methyljodid begann sich die Lösung nach wenigen Minuten zu trüben; nach 12stündigem Stehen bei Raumtemperatur hatten sich 700 mg eines gelblichen Pulvers abgeschieden. Vobasin-methojodid kristallisiert aus Methanol in prismatischen Stäbchen vom Smp. 212–214°, $[\alpha]_D^{23} = -117,2^\circ$ (Methanol). Analyse³⁾.

14, 14, 16-Trideutero-16-epi-Vobasin: 100 mg Vobasin wurden in 3 ml Methanol-O-d, in dem vorher etwas Natrium aufgelöst worden war, gelöst und in einer zugeschmolzenen Ampulle 4 Std. auf ca. 80° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach Stehen über Nacht eingedampft und der Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt. Der Rückstand der Ätherphase wurde mehrmals in der Kälte mit gewöhnlichem Methanol behandelt, um das Deuterium vom Indolstickstoff auszuwaschen.

*Vobasin-methin (VI)*²⁾: 1 g Vobasin-methojodid wurde in 100 ml Wasser unter leichtem Erwärmen gelöst und mit konz. Ammoniaklösung versetzt, wobei momentan eine tertiäre Base ausfiel. Nach kurzem Stehen wurde die farblose Fällung abgesaugt, mit Wasser gewaschen und ge-

trocknet. Ausbeute 650 mg (88%). Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther farblose Nadeln vom Smp.: 145–146°; $[\alpha]_D^{25} = -103,7^\circ$; $pK^*_{MCS} = 6,91$. UV.-Spektrum: λ_{max} 227; 252,5; 322,5 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,36$; 4,49 und 4,24. IR.-Spektrum: Banden bei 2,91 (NH), 3,55/3,61 ($N(CH_3)_2$), 5,77 (C=O, Ester), 6,10 (C=O, konj. Keton), 8,62 μ (ges. Ester).

$C_{22}H_{26}O_3N_2$	Ber. C 72,10	H 7,15	N 7,64	OCH ₃ 8,47	NCH ₃ 7,91	(C)CH ₃ 4,09 %
(366,45)	Gef. „ 72,11	„ 7,06	„ 7,83	„ 8,58	„ 7,23	„ 2,30 %

Flüchtige Säure nach Mikrochromsäure-Oxydation: Essigsäure.

Reduktion von Vobasin-methin mit KBH_4 : 300 mg Vobasin-methin (0,82 mMol) wurden in 10 ml abs. Methanol gelöst, mit 80 mg (2,05 mMol) Kaliumborhydrid versetzt und 6 Std. bei 0–10° gerührt. Nach Verdünnen mit 100 ml Wasser wurde das Reaktionsprodukt mit Äther extrahiert, der Extrakt getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert: 200 mg farblose Polyeder, Smp. 152–154°; $[\alpha]_D^{25} = -284,7^\circ$; $pK^*_{MCS} = 7,20$. UV.-Spektrum: λ_{max} 225; 270; 280 (*sh*) und 289 (*sh*) $m\mu$; $\log \epsilon$ 4,60; 4,12 und 4,09. IR.-Spektrum: Banden bei 2,90 (NH); 5,77 ($>C=O$, Ester), 3,2–4,5 μ (OH, assoziiert).

$C_{22}H_{28}O_3N_2$ (368,46)	Ber. C 71,70	H 7,66	N 7,60%	Gef. C 71,46	H 7,87	N 7,39%
-------------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Das Produkt ist nicht identisch mit dem aus Vobasinol erhaltenen Vobasinol-methin.

16-*epi*-Vobasin-methojodid²⁾: Die Lösung von 300 mg 16-*epi*-Vobasin in 5 ml Essigester wurde mit 2 ml Methyljodid versetzt und 20 Std. bei Raumtemperatur belassen. Nach dieser Zeit hatten sich 380 mg eines gelblichen Pulvers abgeschieden, das abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert wurde: farblose Blättchen, Smp. 232–236° (Zers.); $[\alpha]_D^{25} = -94,3^\circ$ (Methanol).

$C_{22}H_{27}O_3N_2J$ (494,37)	Ber. C 53,31	H 5,58	N 5,71%	Gef. C 53,37	H 5,51	N 5,62%
--------------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Vobasin-isomethin (IX)³⁵⁾: 380 mg 16-*epi*-Vobasin-methojodid wurden unter Erwärmen in 100 ml Wasser gelöst, die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit konz. Ammoniaklösung versetzt. Die abgeschiedene farblose Fällung wurde nach kurzem Stehen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äther-Petroläther umkristallisiert: 260 mg farblose Nadelchen vom Smp. 130–132°; $[\alpha]_D^{25} = +45^\circ$; $pK^*_{MCS} = 6,96$. UV.-Spektrum: λ_{max} 211; 235 (*sh*) und 317 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,41$; 4,22 und 4,24. IR.-Spektrum: Banden bei 2,91 (NH), 3,55 und 3,60 ($N(CH_3)_2$), 5,85 (CO, konjug. Ester), 6,10 μ (CO, konjug. Keton), 8,09, 8,72 (konjug. unges. Ester).

$C_{22}H_{26}O_3N_2$ (366,45)	Ber. C 72,10	H 7,15	N 7,64%	Gef. C 71,99	H 7,23	N 7,62%
-------------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

– Nach 20-stündigem Erwärmen auf 80° zeigte die Substanz einen Smp. von 110–125°; im UV.-Spektrum wurde ein neues Maximum bei 245 $m\mu$ festgestellt, das langwellige Maximum war bei gleichbleibender Extinktion nach 319 $m\mu$ verschoben (vgl. UV.-Spektrum von Vobasin-methin).

Rac. Vobasin-methin (VII)³⁶⁾. – a) Aus Vobasin-methojodid mit Natriummethylat: 1 g Vobasin-methojodid wurde in einer Lösung von etwa 300 mg Natrium in 50 ml Methanol 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdestillieren des Methanols im Vakuum wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Äther ausgeschüttelt. Aus dem getrockneten und eingedampften Ätherextrakt schied sich nach Anreiben 300 mg Racemat A ab: aus Äther cremefarbene Prismen vom Smp. 189–190°; $[\alpha]_D = \pm 0^\circ$; $pK^*_{MCS} = 6,71$. UV.-Spektrum: λ_{max} 228,5; 250,5 und 322 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,40$; 4,52 und 4,21. IR.-Spektrum: Banden bei 2,91 (NH), 3,55/3,61 ($N(CH_3)_2$), 5,77 (CO, Ester) und 6,10 μ (CO, unges. Keton).

$C_{22}H_{26}O_3N_2$	Ber. C 72,10	H 7,15	N 7,64	OCH ₃ 8,47	(C)CH ₃ 4,09%
(366,45)	Gef. „ 72,17	„ 7,10	„ 7,75	„ 8,57	„ 3,11%

Flüchtige Säuren nach Mikrochromsäureoxydation: Essigsäure.

Nach Versetzen der Mutterlaugen mit Petroläther und Einengen auf ein kleineres Volumen kristallisierten 100 mg Racemat B: aus Äther-Petroläther Nadeln vom Smp.: 158–160°; $[\alpha]_D = \pm 0^\circ$.

$C_{22}H_{26}O_3N_2$ (366,45)	Ber. C 72,10	H 7,15	N 7,64%	Gef. C 72,05	H 7,10	N 7,48%
-------------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

³⁵⁾ Früher²⁾ als «Isovobasin-methin» bezeichnet.

³⁶⁾ Früher²⁾ als «Vobasin-isomethin» bezeichnet.

b) *Aus Vobasin-methin*: 160 mg Vobasin-methin wurden in einer Lösung von 100 mg Natrium in 20 ml Methanol 2 Std. unter Rückfluss gekocht, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt. Aus der getrockneten Ätherphase kristallisierten nach Einengen 60 mg *Racemat A* vom Smp. 189–190°. Nach Versetzen der Mutterlaugen mit Petroläther und weiterem Einengen kristallisierten 30 mg *Racemat B*.

c) *Aus Vobasin-isomethin*: 150 mg Vobasin-isomethin wurden in einer Lösung von 100 mg Natrium in 10 ml Methanol 1 Std. unter Rückfluss gekocht und der Ansatz wie oben aufgearbeitet. Es resultierten 50 mg Prismen vom Smp. 188–191° (*Racemat A*) und 25 mg Nadelchen vom Smp. 150–155° (*Racemat B*).

Rac. Vobasinmethin-phenylhydrazon. 170 mg rac. Vobasin-methin (*Racemat A*) wurden mit 0,7 ml Phenylhydrazin in einem Gemisch aus 3 ml Äthanol und 2 ml Eisessig 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 100 ml Wasser verdünnt, die Lösung mit verd. HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Die saure, wässrige Phase wurde mit Ammoniaklösung alkalisch gestellt und ausgeäthert. Der Ätherextrakt wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Methanol in gelben Nadeln (200 mg) vom Smp. 189,5–190,5°.

$C_{28}H_{32}O_2N_4$	Ber. C 73,65	H 7,06	O 7,01	N 12,27%
(456,57)	Gef. „ 73,71	„ 7,16	„ 6,92	„ 12,32%

Vobasinol-methin: Die Lösung von 500 mg Vobasinol in 10 ml Essigester wurde mit 5 ml Methyljodid versetzt. Nach 14stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde das abgeschiedene Methojodid abgesaugt und aus Methanol-Essigester umkristallisiert (650 mg). 300 mg des so erhaltenen Methojodids wurden unter Erwärmen in 20 ml Wasser gelöst, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit konz. Ammoniaklösung versetzt. Nach kurzem Stehen wurde das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äther umkristallisiert. Man erhielt 20 mg Vobasinol-methin als derbe Prismen vom Smp. 166–168°, $pK^*_{MCS} = 7,92$. UV.-Spektrum: λ_{max} 225,5; 275,5; 282,5 und 291 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,57; 3,90; 3,92$ und 3,85. IR.-Spektrum: Banden bei 2,78 (OH), 2,88 (NH), 3,54/3,59 (N(CH₃)₂), 5,83 (CO, unges. Ester), 6,10 (>C=C<).

$C_{22}H_{28}O_3N_2$ (368,46)	Ber. N 7,6%	Gef. N 7,72%
-------------------------------	-------------	--------------

Das ammoniakalische Filtrat wurde im Vakuum auf etwa 2 ml eingengt und mit 2N H₂SO₄ neutralisiert. Nach Anreiben schied sich 70 mg eines farblosen Kristallisates ab: aus Methanol/Essigester Blättchen vom Smp. 215–218° (Zers.). UV.-Spektrum: λ_{max} 222; 276; 283,5 und 292 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,68; 3,93; 3,94$ und 3,87. IR.-Spektrum (KBr): 2,89 (OH), 3,06 (NH), 5,84 (–COOH).

$C_{21}H_{27}O_3N_2J$ (482,36)	Ber. C 52,29	H 5,64	N 5,81%	Gef. C 51,90	H 5,61	N 5,86%
--------------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Ob es sich um ein Hydrojodid oder um ein Methojodid handelt, wurde nicht näher abgeklärt.

*Vobasinmethin-methojodid*²⁾: 460 mg Vobasin-methin wurden in 5 ml Essigester gelöst und mit 2 ml Methyljodid versetzt. Nach 1tägigem Stehen bei Raumtemperatur wurde das abgeschiedene Methojodid abgesaugt und aus Methanol-Äther umkristallisiert: 480 mg farblose Nadelchen vom Smp. 208–210° (Zers.). UV.-Spektrum: λ_{max} 222; 254 und 325 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,55; 4,42$ und 4,19. IR.-Spektrum (KBr): Banden bei 3,08 (NH) und 5,80 μ (CO, Ester).

$C_{23}H_{29}O_3N_2J$	Ber. C 54,34	H 5,75	N 5,51	J 24,97%
(508,39)	Gef. „ 54,31	„ 5,74	„ 5,50	„ 24,70%

*Desaza-nor-vobasin*²⁾: 800 mg Vobasinmethin-methojodid wurden in einer Lösung von 300 mg Natrium in 25 ml *t*-Butanol $\frac{3}{4}$ Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt, mit verd. HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft: 30 mg Neutralteile.

Der NaHCO₃-Auszug wurde mit 2N HCl vorsichtig angesäuert und die ausgefallene Säure abgesaugt: 600 mg. Die so gewonnene Säurefraktion wurde in Äther gelöst, vom Unlöslichen über Hyflo abfiltriert und das Filtrat mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan versetzt, bis keine N₂-Entwicklung mehr festzustellen war. Die Ätherlösung wurde auf ein kleines Volumen eingengt; beim Anreiben kristallisierten 250 mg Desaza-nor-vobasin in cremefarbenen Nadelchen vom

Smp. 185–187°. UV.-Spektrum: λ_{max} 226,5; 251,5 und 322,5 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,53; 4,45$ und 4,16. IR.-Spektrum: Banden bei 2,90 (NH), 5,76 ($>C=O$, Ester), 6,09 μ (CO, unges. Keton) und 6,26 (konjug. $>C=C<$).

$C_{20}H_{19}O_3N$ (321,36) Ber. C 74,74 H 5,96 (C)CH₃ 4,68% Gef. C 74,70 H 5,90 (C)CH₃ 0%

Maleinsäureanhydrid-Addukt an Desaza-nor-vobasin: 52 mg Desaza-nor-vobasin wurden mit 18 mg Maleinsäureanhydrid in 3 ml Benzol 1 Std. unter Rückfluss erhitzt, das Benzol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Äther und Essigester kristallisiert: 35 mg prismatische Stäbchen; Smp. 236–237°. UV.-Spektrum: λ_{max} 228,5; 251 und 322,5 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,33; 4,45$ und 4,14. IR.-Spektrum: Banden bei 2,91 (NH), 5,41 und 5,62 ($>C=O$, Anhydrid), 5,75 (C=O, Ester), 6,08 (CO, unges. Keton).

$C_{24}H_{21}O_6N$ (419,42) Ber. C 68,72 H 5,05% Gef. C 68,49 H 5,05%

HOFMANN-Abbau von Vobasinmethin-methojodid mit Natriummethylat: 290 mg Vobasinmethin-methojodid wurden in einer Lösung von 200 mg Natrium in 10 ml Methanol 1 $\frac{1}{4}$ Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit 100 ml Wasser verdünnt, mit HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wurden durch fraktionierte Kristallisation aus Äther bzw. Äther-Petroläther ein in Äther schwerlösliches *Racemat A* und ein leichter lösliches *Racemat B* abgetrennt.

Racemat A: aus Äther gelbliche Prismen vom Smp. 200–201°, $[\alpha]_D = \pm 0^\circ$. UV.-Spektrum: λ_{max} 229; 252 und 324 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,41; 4,44$ und 4,15. IR.-Spektrum (KBr): Banden bei 3,04 (NH), 5,75 (CO, Ester), 6,12 μ (CO, unges. Keton).

$C_{21}H_{23}O_4N$ Ber. C 71,37 H 6,56 N 3,97 (2) OCH₃ 17,56 (C)-CH₃ 4,25%
(353,40) Gef. „ 72,14 „ 6,53 „ 4,24 „ 15,23 „ 2,56%

Racemat B: aus Äther-Petroläther gelbliche Nadeln vom Smp. 176–178°. UV.-Spektrum: λ_{max} 228; 253 und 322 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,35; 4,45$ und 4,18. IR.-Spektrum (KBr): Banden bei 3,03 (NH), 5,75 (CO, Ester), 6,13 μ (C=O, unges. Keton).

$C_{21}H_{23}O_4N$ Ber. C 71,37 H 6,56 N 3,97 OCH₃ 17,56%
(353,40) Gef. „ 71,28 „ 6,45 „ 4,08 „ 17,13%

16-epi-Vobasinol (XXIII): 704 mg 16-*epi*-Vobasin (2 mMol) wurden in 15 ml Methanol gelöst, mit 134 mg (2,5 mMol) Kaliumborhydrid versetzt und 6 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 100 ml Wasser verdünnt, das Reaktionsprodukt mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt nach Trocknen eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äther umkristallisiert: 570 mg farblose Polyeder vom Smp. 210–212° (Zers.); $[\alpha]_D^{25} = -13,4^\circ$. UV.-Spektrum: λ_{max} 223,5; 277,5; 285 und 293 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,55; 3,93; 3,97$ und 3,89. IR.-Spektrum: Banden bei 2,78 (OH), 2,89 (NH) und 5,77 μ (CO, Ester).

$C_{21}H_{26}O_3N_2$ Ber. C 71,16 H 7,39 N 7,90 OCH₃ 8,70 (C)-CH₃ 4,25%
(354,44) Gef. „ 70,85 „ 7,31 „ 7,90 „ 8,97 „ 2,54%

Tosylierung von 16-epi-Vobasinol: 250 mg (0,7 mMol) 16-*epi*-Vobasinol wurden in 1 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 400 mg (2,1 mMol) *p*-Toluolsulfochlorid versetzt. Die Lösung färbte sich nach kurzer Zeit tiefviolett, nach etwa 0,5 Std. begann sich ein krist. Reaktionsprodukt abzuscheiden. Nach 16stündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde der Kristallbrei abgesaugt, mit wenig Methanol-Äther nachgewaschen und das quartäre Pyridiniumsalz XXIV rasch aus Methanol-Äther umkristallisiert: farblose Nadelchen, Smp. 210–213°; $[\alpha]_D^{23} = -28,0^\circ$ (Methanol); $pK^*_{MCS} = 3,65$ und 6,67. UV.-Spektrum: λ_{max} 220 und 267,5 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,77$ und 4,08. IR.-Spektrum (KBr): Banden bei 2,95 (NH, Indol), 3,75 ($>NH^+$), 5,77 (CO, Ester), 8,45, 8,92, 9,68 und 9,90 μ (Tosylation).

$C_{40}H_{45}O_8N_3S_2$ Ber. C 63,25 H 5,94 N 5,54 S 8,45%
(759,91) Gef. „ 63,28 „ 5,90 „ 5,72 „ 8,43%

600 mg des obigen quart. Tosylats wurden in 50 ml Methanol gelöst und über eine mit 6 g Amberlite JRA 400 (Cl-Form) beschickte Ionenaustauschersäule filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt und heiss mit Aceton versetzt. Beim Anreiben kristallisierten 200 mg farblose Rosetten vom Smp. 235–237° (Zers.); $[\alpha]_D^{23} = -60,6^\circ$ (in Methanol). UV.-Spektrum: λ_{max} 218 und 267 m μ ; $\log \epsilon = 4,58$ und 4,10. IR.-Spektrum (KBr): Banden bei 2,92 (NH), 3,8–4,2 (\geq NH⁺), 5,78 (CO, Ester), 6,15 und 13,05 μ (Pyridinium-Ion). Das Präparat enthält ca. $\frac{2}{3}$ Mol. Kristallwasser.

$C_{26}H_{31}O_2N_3Cl_2$ (488,44)	Ber. C 63,93	H 6,40	N 8,60	Cl 14,52%
$C_{26}H_{31}O_2N_3Cl_2 \cdot 1H_2O$	„ „ 61,66	„ 6,57	„ 8,30	„ 14,00%
(506,46)	Gef. „ 62,30	„ 6,32	„ 8,34	„ 13,98%

16-*epi*-Vobasinol-methyläther (XXV): Die Kristallisations-Mutterlaugen des Pyridiniumsalzes XXIV (Chlorid) aus Methanol-Aceton wurden im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, die Lösung mit Ammoniak alkalisch gestellt und die ausgefallenen Basen abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Beim Umlösen aus Äther kristallisierten 160 mg 16-*epi*-Vobasinol-methyläther vom Smp. 210–212°, Misch-Smp. mit 16-*epi*-Vobasinol 190–203°; $[\alpha]_D^{23} = -13,3^\circ$. UV.-Spektrum: λ_{max} 223; 278; 285 und 293 m μ ; $\log \epsilon = 4,55$; 3,93; 3,97 und 3,89. IR.-Spektrum: Banden bei 2,89 (in CH_2Cl_2 , NH), 5,74 (KBr: CO, Ester) 8,57/9,33 μ (in KBr: C–O–C). Keine OH-Bande erkennbar.

$C_{22}H_{28}O_3N_2$	Ber. C 71,70	H 7,66	N 7,60	(2)OCH ₃ 16,85%
(368,46)	Gef. „ 71,75	„ 7,72	„ 7,61	„ 16,66%

Hydrierung von Vobasin zu Dregamin und Tabernaemontanin¹⁾. – a) *Mit Nickel*. Die Suspension von 200 mg RANEY-Nickel in 50 ml Äthanol wurde mit CO_2 gesättigt, mit 352 mg Vobasin versetzt und bei 20°/734 Torr bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert (22,3 ml in 33 Std.). Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde die Lösung zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Äther kristallisiert: 269 mg (79%) farblose Kristalle, Smp. 130–140°. Diese wurden durch 26stufige CRAIG-Verteilung zwischen Zitronensäure-Phosphatpuffer von pH 4,8 und Benzol-Äther (1:1) auf Einheitlichkeit geprüft. Aus den Fraktionen 5–8 wurden durch Kristallisation aus Äther 170 mg farblose Kristalle erhalten, Smp. 137–140°; $[\alpha]_D^{22} = -89,6^\circ$. Es handelt sich um Dregamin, dessen UV.- und IR.-Spektrum mit den Spektren des aus *V. dregei* E. M. isolierten Alkaloids identisch waren³⁷⁾.

$C_{21}H_{26}O_3N_2$ (354,44)	Ber. C 71,16	H 7,39%	Gef. C 70,94	H 7,47%
-------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Die Verteilungskurve (Max. bei Frakt. 8) zeigte bei den Fraktionen 10–13 eine geringe Abweichung vom theoretischen Verlauf, die auf die Anwesenheit einer geringen Menge eines Nebenproduktes schliessen liess. Die Kristallisation der in diesen Fraktionen enthaltenen Substanz aus Methanol gab ein Gemisch, das vorwiegend aus farblosen Prismen vom Smp. 100–105° (Dregamin, solvatisiert) und einer geringen Menge farbloser Nadeln, Smp. 185–195°, bestand (unreines Tabernaemontanin).

b) *Mit Platin*. 352 mg Vobasin in 35 ml 96-proz. Äthanol wurden mit 50 mg Platinoxid (vorhydriert) versetzt und bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 2 $\frac{1}{2}$ Std. praktisch beendet und betrug 22 ml (0°/760 Torr). Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die farblose Lösung eingedampft und der Rückstand aus Methanol kristallisiert: 110 mg prismatische Kristalle, Smp. 202–209°. Aus viel Äther umkristallisiert: Nadeln, Smp. 208–211°; $[\alpha]_D^{23} = -49,3$ ($c = 0,6$). Nochmals aus Methanol umkristallisiert: Nadeln, Smp. 215–216°; $[\alpha]_D^{22} = -58^\circ$ ($c = 0,5$); d. h. reines Tabernaemontanin.

$C_{21}H_{26}O_3N_2$	Ber. C 71,16	H 7,39	N 7,90	OCH ₃ 8,76	(N)CH ₃ 4,23%
(354,44)	Gef. „ 71,09	„ 7,82	„ 7,63	„ 8,76	„ 4,50%

Dregamin-methojodid: 1 g Dregamin wurde in 20 ml Essigester warm gelöst, 5 ml Methyljodid zugesetzt und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Das abgeschiedene Metho-

³⁷⁾ Herrn Dr. N. NEUSS sei für die Identifizierung auch an dieser Stelle nochmals herzlich gedankt.

jodid (1,35 g) wurde abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert: farblose Prismen, Smp. 215–217°; $[\alpha]_D^{23} = -63,4^\circ$ (in Methanol).

$C_{22}H_{29}O_3N_2J$	Ber. C 53,23	H 5,89	N 5,65	J 25,57%
(496,38)	Gef. „ 53,07	„ 5,93	„ 5,75	„ 25,54%

Dregamin-methin: 600 mg Dregamin-methojodid wurden in 50 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und mit konz. Ammoniaklösung versetzt. Nach kurzem Stehen wurde das dabei ausgefallene Methin (400 mg) abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther farblose Prismen, Doppel-Smp. 97–100° und 134–136°, $[\alpha]_D^{23} = -24,1^\circ$, $pK^*_{MCS} = 7,13$. UV.-Spektrum: λ_{max} 227; 251,5 und 320 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,24$; 4,36 und 4,14. IR.-Spektrum: Banden bei 2,90 (NH), 3,55/3,60 (N(-CH₃)₂), 5,77 (CO, Ester), 6,10 μ (CO, unges. Keton).

$C_{22}H_{28}O_3N_2$ (368,46)	Ber. C 71,70	H 7,66	N 7,60%	Gef. C 71,95	H 7,75	N 7,62%
-------------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Desaza-nor-dregamin: 1,1 g Dregamin-methin wurden in 10 ml Essigester mit ca. 5 ml Methylojodid versetzt. Das nach 5stündigem Stehen abgeschiedene Methojodid wurde umkristallisiert (1,4 g). 1,0 g des Methojodids wurde in einer Lösung von 0,5 g Natrium in 40 ml Methanol 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten der Lösung wurde mit 150 ml Wasser verdünnt, mit HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Der mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschene Ätherextrakt hinterliess beim Eindampfen 200 mg, aus denen durch fraktionierte Kristallisation aus Äther bzw. Äther-Petroläther ein in Äther schwerer lösliches *Racemat A* und ein leichter lösliches *Racemat B* gewonnen wurde.

Racemat A: aus Äther Nadeln vom Smp. 206–207°; $[\alpha]_D = \pm 0^\circ$. UV.-Spektrum: λ_{max} 229; 251 und 322,5 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,43$; 4,52 und 4,23. IR.-Spektrum: Banden bei 2,90 (NH), 5,76 (CO, Ester) und 6,09 μ ($>CO$, unges. Keton).

$C_{20}H_{21}O_3N$	Ber. C 74,26	H 6,54	(1)OCH ₃ 9,60%
(323,38)	Gef. „ 73,46	„ 6,59	„ 9,23%

Racemat B: aus Äther/Petroläther Prismen vom Smp. 155–157°; $[\alpha]_D = \pm 0^\circ$. UV.-Spektrum: λ_{max} 226,5; 251,5 und 320 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,31$; 4,45 und 4,19. IR.-Spektrum: Banden bei 2,90 (NH), 5,76 (CO, Ester), 6,08 (C=O, unges. Keton).

$C_{20}H_{21}O_3N$ (323,38)	Ber. C 74,26	H 6,54%	Gef. C 73,79; 74,69	H 6,46; 6,75%
-----------------------------	--------------	---------	---------------------	---------------

Flüchtige Säuren nach Mikrochromsäureoxydation: Essigsäure, Propionsäure.

Tetrahydro-desaza-nor-dregamin (XVI): 323 mg (1 mMol) Desaza-dregamin (*Racemat A*) wurden in 50 ml Methanol in Gegenwart von 200 mg RANEY-Nickel, das zuvor 15 Min. mit CO₂ geschüttelt worden war, bei Raumtemperatur (20°) unter Normaldruck hydriert. Nach 21 Std. wurde die Hydrierung bei einem Verbrauch von 48,7 ml H₂ (108,8%) abgebrochen, der Katalysator abfiltriert, das Filtrat zur Trockne verdampft und der Rückstand (320 mg) an 10 g Aluminiumoxid (WOELM, neutral) der Aktivität III nach BROCKMANN chromatographiert. Aus dem Eindampfrückstand der ersten drei Benzolfractionen (je 50 ml) wurden durch Kristallisation aus Äther 60 mg Tetrahydro-desaza-nor-dregamin in farblosen, verflüchtenden Nadeln vom Smp. 219–220° gewonnen. UV.-Spektrum: λ_{max} 237,5 und 316 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,13$ und 4,27. IR.-Spektrum: Banden bei 2,90 (NH), 5,77 (CO, Ester), 6,07 μ (CO, unges. Keton).

$C_{20}H_{25}O_3N$ (327,41)	Ber. C 73,37	H 7,70%	Gef. C 73,51	H 7,62%
-----------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Flüchtige Säuren nach Mikrochromsäureoxydation: Essigsäure, Propionsäure, α -Methylbuttersäure. Zur Kontrolle wurde β -Methylvaleriansäure unter gleichen Bedingungen oxydiert, wobei als flüchtige Säuren neben unveränderter β -Methylvaleriansäure lediglich Essigsäure nachgewiesen werden konnte.

Dregaminol: Eine Suspension aus 1,52 g Dregamin (4,27 mMol) und 290 mg Kaliumborhydrid (5,35 mMol) in 10 ml Methanol wurde 5 Std. bei Raumtemperatur gerührt, wobei nach 3 Std. nochmals 50 mg Kaliumborhydrid zugesetzt wurden. Es trat keine vollständige Lösung ein. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Kristallinat abgesaugt, das Filtrat mit 80 ml Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Das Kristallinat lieferte beim Umkristallisieren aus Äther 1 g Dregaminol in gestreckten Prismen vom Smp. 210–212°; $[\alpha]_D^{23} = +77,0^\circ$; $pK^*_{MCS} = 6,79$. UV.-Spektrum: λ_{max} 221; 276 (*sh*); 284 und 293 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,34$; 3,77; 3,80 und 3,72. IR.-Spektrum: Banden bei

2,89 (NH) und 5,91 μ (C=O, Ester). NMR.-Spektrum: Singulets für je 3 Protonen bei $\tau = 7,45$ (COOCH₃ oder NCH₃) und 7,62 (NCH₃ oder COOCH₃).

C₂₁H₂₈O₃N₂ (356,45) Ber. C 70,76 H 7,92 N 7,86% Gef. C 70,67 H 7,85 N 7,90%

Der Rückstand des Ätherextraktes (0,5 g) ergab bei der Kristallisation aus Methanol ein Gemisch aus Dregaminol und nicht reduziertem Dregamin.

Dregaminsäure-methyläther: 1 g Dregaminol wurde in 10 ml 20-proz. methanolischer KOH-Lösung 1,5 Std. unter Rückfluss erhitzt, das Methanol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 15 ml Wasser warm gelöst und die Lösung mit 2N H₂SO₄ neutralisiert. Das dabei ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert: 900 mg farblose Nadelchen vom Smp. 235–237° (Zers.). UV.-Spektrum: λ_{max} 225 und 285 $\mu\mu$; $\log \epsilon = 4,44$ und 3,90. IR.-Spektrum (in KBr): Banden bei 2,93 (NH), 4,7 (\geq N-H) und 6,13 μ (COO[⊖]).

C ₂₁ H ₂₈ O ₃ N ₂ (356,45)	Ber. C 70,76	H 7,92	N 7,86%
C ₂₁ H ₂₈ O ₃ N ₂ ·H ₂ O	„ „ 67,35	„ 8,08	„ 7,48%
(374,47)	Gef. „ 69,49	„ 7,86	„ 7,92%

Dregaminol-methyläther: 260 mg Dregaminsäure-methyläther wurden in 5 ml Methanol suspendiert und unter Kühlung mit einem Überschuss an ätherischer Diazomethanlösung versetzt, bis alles gelöst war und die gelbe Farbe des Diazomethans bestehen blieb. Die Lösung wurde nach 5stündigem Stehen bei Raumtemperatur zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Methanol kristallisiert: 240 mg derbe, stark solvatisierte Prismen vom Smp. 98–100°; $[\alpha]_D^{25} = +106,2^\circ$; $pK^*_{MCS} = 6,98$. UV.-Spektrum: λ_{max} 227 und 285 $\mu\mu$; $\log \epsilon = 4,37$ und 3,88. IR.-Spektrum: Banden bei 2,89 (NH), 5,81 (CO, Ester), 8,09/8,19 μ (C–O–C). NMR.-Spektrum: Singulets (3 Protonen) bei $\tau = 6,70$ (OCH₃), 7,42 (–COOCH₃ oder NCH₃), 7,57 (NCH₃ oder COOCH₃).

C ₂₂ H ₃₀ O ₃ N ₂ (370,48)	Ber. C 71,32	H 8,16	N 7,56	(2)OCH ₃ 16,75%
C ₂₂ H ₃₀ O ₃ N ₂ ·CH ₃ OH	„ „ 68,62	„ 8,52	„ 6,96	(3) „ 23,13%
(402,52)	Gef. „ 70,35; 69,78	„ 8,41; 8,31	„ 7,23; 7,20	„ 20,05%

16-epi-Tabernaemontanin: 1 g Tabernaemontanin wurde in einer Lösung von 500 mg Natrium in 50 ml Methanol 5 Std. unter Rückfluss erhitzt und das Methanol im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Äther verteilt, die Ätherphase getrocknet und auf ein kleines Volumen eingengt. Es kristallisierten zunächst 700 mg farblose Nadeln vom Smp. 216–217° (Tabernaemontanin), bei weiterem Einengen und Stehenlassen ein Gemisch aus Nadeln und Prismen, das mechanisch getrennt werden konnte. Das in Prismen kristallisierende 16-*epi*-Tabernaemontanin hatte nach erneutem Umkristallisieren aus Äther einen Smp. von 189–191°; $[\alpha]_D^{25} = -156,2^\circ$; $pK^*_{MCS} = 6,52$. UV.-Spektrum: λ_{max} 238; 283; 291 und 317 $\mu\mu$; $\log \epsilon = 4,01$; 3,67; 3,75 und 4,11. IR.-Spektrum: Banden bei 2,89 (NH), 3,57 (N–CH₃), 5,78 (CO, Ester), 6,08 μ (CO, unges. Keton).

C₂₁H₂₆O₃N₂ (354,45) Ber. C 71,16 H 7,39 N 7,90% Gef. C 71,45 H 7,43 N 7,77%

Dimerisierung von Vobasinol und Dregaminol. – 1. *Vobasinol*: 300 mg Vobasinol wurden in 10 ml 2N Essigsäure gelöst, die Lösung mit 3 ml konz. HCl versetzt und 10 Min. im Wasserbad auf 80° erwärmt. Die Lösung wurde abgekühlt, das abgeschiedene, farblose Hydrochlorid abgesaugt (290 mg) und aus Methanol und Aceton umkristallisiert. Das mikrokristalline Pulver zersetzt sich oberhalb 250°, ohne zu schmelzen. $[\alpha]_D^{25} = -167,7^\circ$ (Methanol, $c = 0,53$). UV.-Spektrum: λ_{max} 232 und 293 $\mu\mu$; $\log \epsilon = 4,68$ und 4,28. IR.-Spektrum (KBr): Banden bei 3,83 (\geq N-H) und 5,80 μ (CO, Ester).

C ₄₂ H ₅₀ O ₅ N ₄ ·2HCl, 1/2 H ₂ O	Ber. C 65,27	H 6,91	N 7,25%
(772,78)	Gef. „ 65,16	„ 6,85	„ 7,23%

Aus 200 mg des Hydrochlorids wurde mit Ammoniaklösung die Base freigesetzt und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde mit 2N H₂SO₄ ausgezogen. Die Basen wurden aus der wässrigen sauren Lösung mit Ammoniaklösung gefällt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhielt 170 mg einer Basenfraktion, die aus Äther umkristallisiert wurde: mikrokristallines Pulver, das sich oberhalb 200° zersetzt, ohne zu schmelzen. $[\alpha]_D^{25} = -202,5^\circ$; $pK^*_{MCS} = 6,26$. UV.-Spektrum:

λ_{max} 229; 288 und 294 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,68$; 4,26 und 4,26. IR.-Spektrum: Banden bei 2,90 (NH), 3,60 (N-CH₃), 5,82 μ (CO, Ester). In KBr Banden bei 11,82 und 12,52 μ (1,2,4-trisubst. Phenyl).

$C_{42}H_{50}O_5N_4$ (690,85) Ber. C 73,01 H 7,29 N 8,10% Gef. C 72,83 H 7,09 N 8,17%

2. *Dregaminol*: 1 g Dregaminol wurde in 10 ml 2N Essigsäure gelöst und mit 5 ml konz. HCl versetzt. Nach kurzem Erwärmen im Wasserbad begann die Abscheidung eines farblosen Hydrochlorids. Nachdem die Lösung weitere 10 Min. im Wasserbad erwärmt worden war, wurde abgekühlt, das abgeschiedene Hydrochlorid abgesaugt und in Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Der Rückstand des Ätherextraktes wurde aus wenig Methanol umkristallisiert und lieferte 200 mg eines mikrokristallinen Pulvers, das sich oberhalb 250° langsam zersetzt, ohne zu schmelzen. UV.-Spektrum: λ_{max} 230 und 295 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,58$ und 4,21. IR.-Spektrum: Banden bei 2,90 (NH), 2,95 (OH, assoziiert) 5,81 μ (CO, Ester). In Nujol und KBr Banden bei 11,65 und 12,5 μ (1,2,4-trisubst. Phenyl).

$C_{42}H_{54}O_5N_4$ Ber. C 72,59 H 7,83 N 8,06 (2)OCH₃ 8,93%
(694,88) Gef. „ 72,47 „ 7,63 „ 8,10 „ 8,06%

Nachweis von Vobasinol als Spaltbase des Voacamins: 5 g Voacamin wurden in 200 ml 2N HCl 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das nach dem Abkühlen durch Zusatz von konz. Ammoniaklösung freigesetzte Gemisch der Spaltbasen wurde mit Äther extrahiert und der Rückstand des Ätherextraktes (3,7 g) einer 25stufigen CRAIG-Verteilung zwischen Zitronensäure-Phosphatpuffer vom pH 3,6 und Benzol-Äther-(1:1) unterworfen. Beim Einstellen des Verteilungsgleichgewichtes im ersten Verteilungselement fielen schwerlösliche Salze aus, die abzentrifugiert und gesondert behandelt wurden. Die Verteilungskurve (Fig. 9) veranschaulicht die bei der weiteren Verteilung des Überstandes erzielte Auftrennung in 3 Substanzmaxima bei den Fraktionen 2, 14 und 22–23.

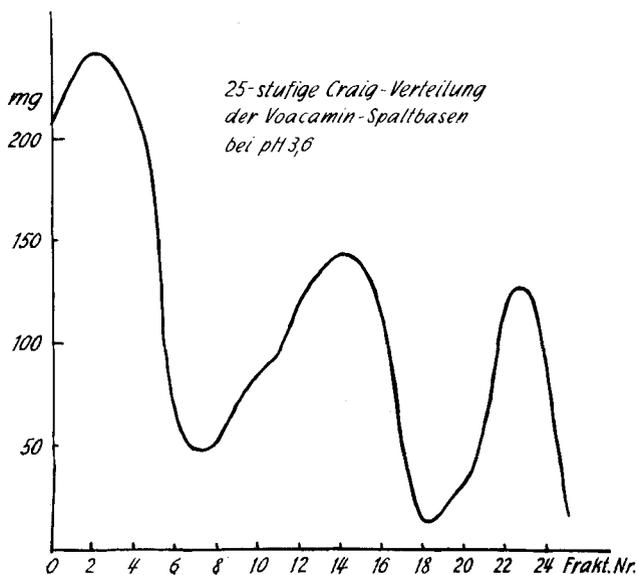


Fig. 9. CRAIG-Verteilung der Voacamin-Spaltbasen

Die Fraktionen 19–24 wurden zusammengefasst und aus Methanol kristallisiert, wobei 350 mg Voacangin vom Smp. 137–138° erhalten wurden, das mit aus pflanzlichem Material isoliertem Voacangin identisch war (Misch-Smp., Dünnschichtchromatographie). Die zusammengefassten Fraktionen 9–18 lieferten bei der Kristallisation aus Methanol 920 mg einer Substanz vom Smp. 240–242° (Zers.). Die Fraktionen 0–6 (1,35 g) wurden vereinigt, in 50 ml Äther gelöst und die Lösung über eine aus 20 g Al₂O₃ (WOELM, neutral) bereitete Säule filtriert. Der Durchlauf wurde mit

200 ml Äthereluat zur Trockne eingedampft und hinterliess dabei 100 mg eines farblosen, amorphen Rückstandes, der wie Vobasinol mit KELLER-Reagens eine blauviolette Farbreaktion gab. Nach dünn-schichtchromatographischer Analyse (vgl. Fig. 10) enthält dieser Rückstand 4 Komponenten.

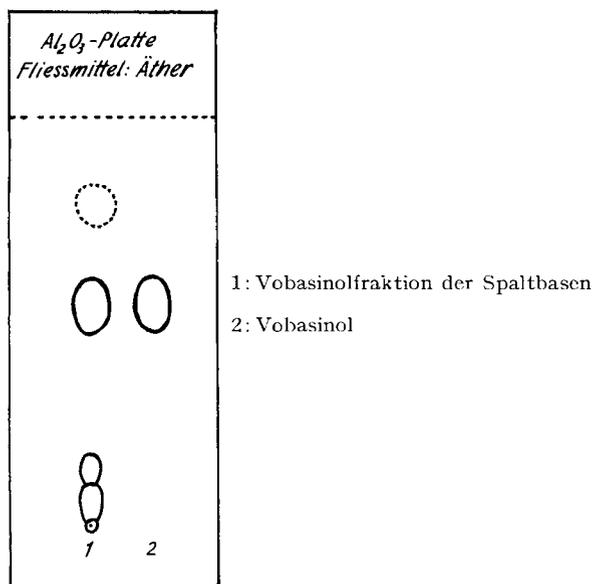


Fig. 10. *Dünn-schichtchromatogramm der Vobasinolfraction aus Voacamin-Spaltbasen*

Der nach der Fleckengrösse überwiegende Bestandteil zeigte auf Al_2O_3 -Platten (Lösungsmittel: Äther bzw. Äther + 1% Methanol) und auf Kieselgel-G-Platten (Lösungsmittel Aceton) gleiche Rf-Werte wie Vobasinol. Die beim Anfärben mit $KJ-H_2PtCl_6$ bzw. mit 2,6-Dibromchinonchlorimid auftretenden Farbtöne entsprachen ebenfalls denjenigen des Vobasinols. Die zu Beginn der CRAIG-Verteilung ausgefallenen schwerlöslichen Salze wurden in verd. Essigsäure gelöst, die Basen mit Ammoniaklösung freigesetzt und mit Äther extrahiert. Der Rückstand des Ätherextraktes enthielt nach der dünn-schichtchromatographischen Analyse auf Al_2O_3 -Platten als Hauptkomponente (neben drei nicht identifizierten Flecken von grösserem Rf-Wert) eine Substanz mit dem Rf-Wert 0,1 (in Äther + 2% Methanol), die sich wie das bei der Säurebehandlung des Vobasinols erhaltene Produkt verhielt.

SUMMARY

A detailed account of the structure determination of the 2-acylindole alkaloids vobasine (XIIIc), dregamine (XX) and tabernaemontanine (XXI) is presented. The relationship of these compounds to other indole alkaloids is discussed, and brief reference is made to their apparent implication in the formation of voacamine type alkaloids.

Wissenschaftliche Laboratorien der J. R. GEIGY AG., Basel, und
Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology,
Cambridge 39, Mass., USA