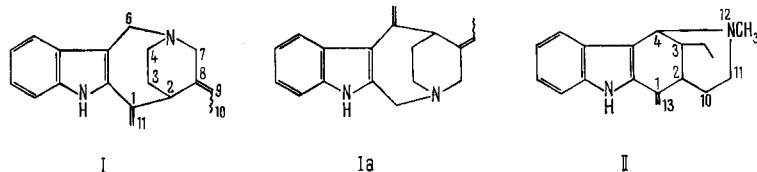


## 230. Alkaloid-Studien XLIX [1]<sup>1)</sup> Die Strukturen von Vallesamin und O-Acetyl-vallesamin

von A. Walser<sup>2)</sup> und Carl Djerassi

(23. VII. 64)

Einige aus *Vallesia dichotoma* RUIZ *et* PAV isolierte Alkaloide waren bereits Gegenstand einer früheren Mitteilung [2]. Aus den Rindenextrakten dieser in Peru gesammelten *Apocynacea* konnten nun drei weitere, strukturell von den Aspidospermin-artigen Alkaloiden völlig verschiedene Basen gewonnen werden. Eine davon identifizierten wir mit (-)-Apparicin, welches bisher in *Aspidosperma*-Species vorgefunden wurde und dessen Struktur I kürzlich in unserem Laboratorium mit Hilfe vorwiegend spektroskopischer Methoden aufgeklärt wurde [1]. Die mögliche alternative Formel Ia wurde aus biogenetischen Gründen fallengelassen, weil Apparicin neben Ulein (II) isoliert werden konnte.



Die Konstitutionen der beiden neuen Indolbasen Vallesamin (IIIa) und O-Acetyl-vallesamin (IIIb), über die wir an dieser Stelle berichten wollen, wurden durch Verknüpfung mit Apparicin (I) sichergestellt. Dabei erfuhr zugleich die für dieses Alkaloid vorgeschlagene Struktur I eine spektroskopische Bestätigung. Nur unter der Annahme dieser Struktur lässt sich nämlich der grosse Unterschied in der chemischen Verschiebung der Protonen am Indolstickstoff (9,85 ppm in Vallesamin gegenüber 7,94 ppm in Apparicin) durch den Einfluss der Carbomethoxygruppe erklären.

Vallesamin (Smp. 163–165°,  $[\alpha]_D^{CHCl_3} = +165^\circ$ ) war neben Aspidospermin und Vallesin die Hauptkomponente des Rindenextraktes. Seine Elementaranalysen und die des Methojodids stimmen mit der massenspektrometrisch gesicherten Summenformel  $C_{20}H_{24}O_3N_2$  überein. Das zweite, nur in geringer Menge isolierte Alkaloid kristallisierte nach chromatographischer Reinigung: Smp. 168–171°,  $[\alpha]_D^{CHCl_3} = +155^\circ$ . Das Molekulargewicht und die Verbrennungswerte entsprechen der Summenformel  $C_{22}H_{26}O_4N_2$ . Ein Vergleich der spektroskopischen Daten der beiden Alkaloide gestattete, das letztere als O-Acetyl-vallesamin zu erkennen. Die chemische Verknüpfung der beiden Basen gelang durch Verseifung der O-Acetylgruppe mit methanolischer Salzsäure. Dagegen schlugen alle Versuche, die Alkoholfunktion in Vallesamin zu acetylieren, fehl; sie führten jedesmal zur Acylierung des tertiären Stickstoffatoms unter Ringöffnung. Die Leichtigkeit, mit welcher diese Reaktionen sowie die Quaternisierung des Stickstoffs

<sup>1)</sup> Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 2086.

<sup>2)</sup> Postdoctorate Research Fellow at Stanford University 1963–1964.

erfolgen, mag der Grund für die Labilität von Vallesamin in nicht genügend inerten Lösungsmitteln sein.

Die Natur der Alkoholfunktion in Vallesamin geht aus dem Vergleich der NMR.-Spektren der beiden Alkaloide hervor, welcher die Lokalisierung der (C-12)-Protonen gestattet (Numerierung siehe Formel IIIa). Während diese im Spektrum von Vallesamin (Fig. 1) zu einem *AB*-System mit einer Kupplungskonstante von 10 Hz bei  $\delta$  4,25; 4,15; 3,84; 3,74 ppm Anlass geben, erscheint das entsprechende Quartett im Spektrum von O-Acetyl-vallesamin bei tieferen Feldstärken ( $\delta$  4,60; 4,42; 4,36; 4,18 ppm). Solche Verhältnisse sind für eine Hydroxymethylengruppe an einem tertiären asymmetrischen Kohlenstoffatom zu erwarten und werden durch M<sup>+</sup>-30- und

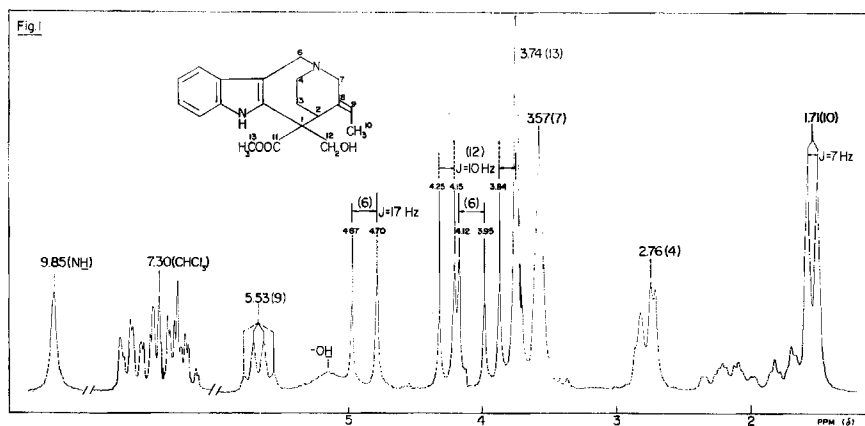
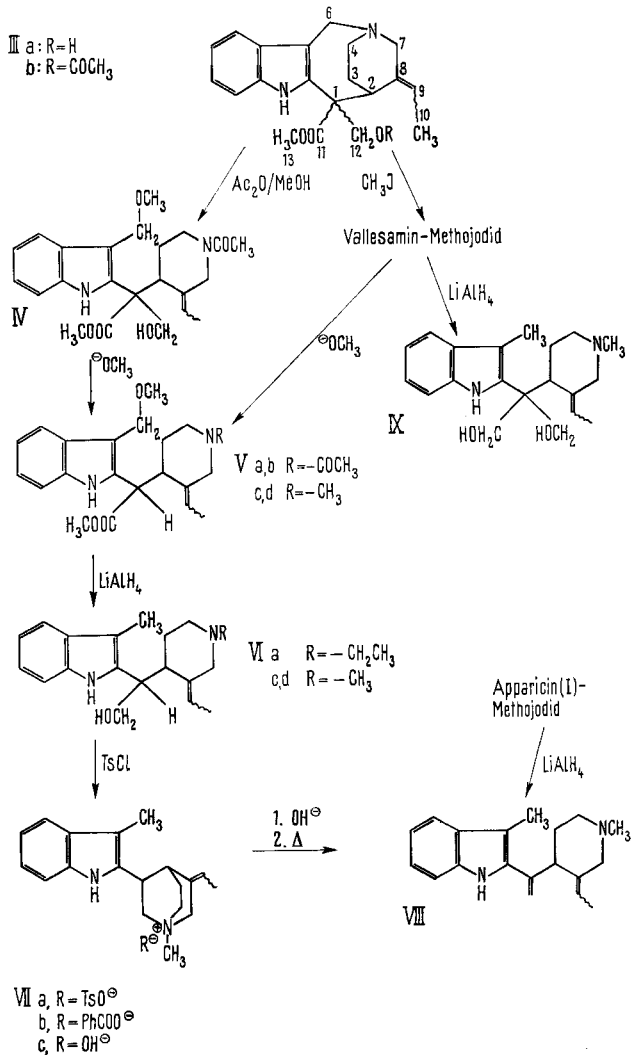


Fig. 1. NMR.-Spektrum von Vallesamin (IIIa)

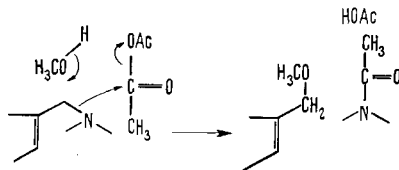
M<sup>+</sup>-31-Signale im Massenspektrum (Fig. 4) bestätigt. Eine Carbonylbande im IR.-Spektrum bei 1715 cm<sup>-1</sup> (1725 cm<sup>-1</sup> in Nujol), die Gegenwart eines Methoxysignals im NMR.-Spektrum (Fig. 1) bei  $\delta$  3,74 sowie ein M<sup>+</sup>-59-Signal (*m/e* 281) im Massenspektrum (Fig. 4) veranlassten uns, die restlichen beiden Sauerstoffatome in Form einer Carbomethoxygruppe einzubauen, zumal der Benzolteil des Indolkerns laut NMR. unsubstituiert ist. Die Carbomethoxy- und die Hydroxymethylen-Gruppe müssen auf Grund der Retroaldolspaltung an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden vorliegen. Aus dem Protonenresonanzspektrum ist ferner die Anwesenheit einer Äthyliden-Gruppierung ersichtlich, deren olefinisches Proton ( $\delta$  5,53) durch die Methylgruppe ( $\delta$  1,71) in ein Quartett aufgespalten wird. Das zweite *AB*-System ( $\delta$  4,87; 4,70; 4,12; 3,95) mit einer grossen Kupplungskonstante von 17 Hz kann den (C-6)-Protonen zugeordnet werden.

Die Acetylierung von Vallesamin (IIIa) mit Acetanhydrid in Methanol führte zu einer chromatographisch einheitlichen, neutralen Verbindung IV, deren IR.-Spektrum neben der Carbonylbande bei 1720 cm<sup>-1</sup> eine starke Amidbande bei 1620 cm<sup>-1</sup> aufwies. Das NMR.-Spektrum dieser Verbindung zeigte neben dem Carbomethoxysignal bei  $\delta$  3,85 ppm ein zweites Methoxysignal bei  $\delta$  3,42 ppm und ein zwei Protonen entsprechendes Singlett bei  $\delta$  4,65 ppm. Eine exakte Zuordnung der anderen Signale wird erschwert durch den Umstand, dass manche eine Verbreiterung oder Verdoppe-



lung erfahren. Dieses Phänomen wurde auch bei den kristallinen Verbindungen Va, Vb, Xa und XIa beobachtet und ist auf ein Konstellationsgleichgewicht zurückzuführen, das bei Formamiden und Acetamiden häufig angetroffen wird.

Die Acetylierung des tertiären Stickstoffatoms unter Einbau einer aliphatischen Methoxygruppe lässt sich durch den folgenden Reaktionsmechanismus beschreiben:



Die aktivierte (C-6)-N-Bindung wurde auch leicht gespalten [3] beim Behandeln des Methojodids mit Natriummethoxid in Methanol, unter gleichzeitiger Retroaldolierung. Das dabei erhaltene Gemisch der am C-1 epimeren Ester Vc und Vd (ca. 3:1) konnte durch Chromatographie nicht getrennt werden. Das NMR.-Spektrum der angereicherten Hauptkomponente ist in Fig. 2 abgebildet. Die entsprechenden N-Acetyl-Verbindungen Va und Vb, die durch Einwirkung von Natriummethoxid auf IV zugänglich waren, liessen sich dagegen durch Chromatographie an Kieselgel auftrennen

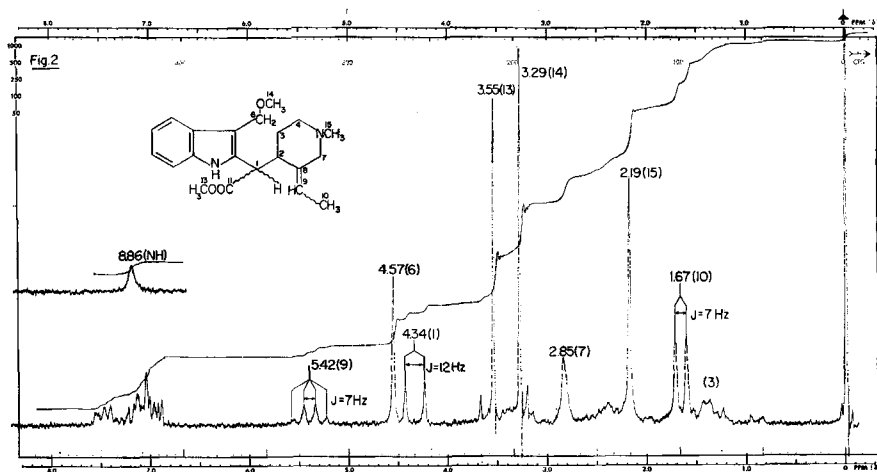
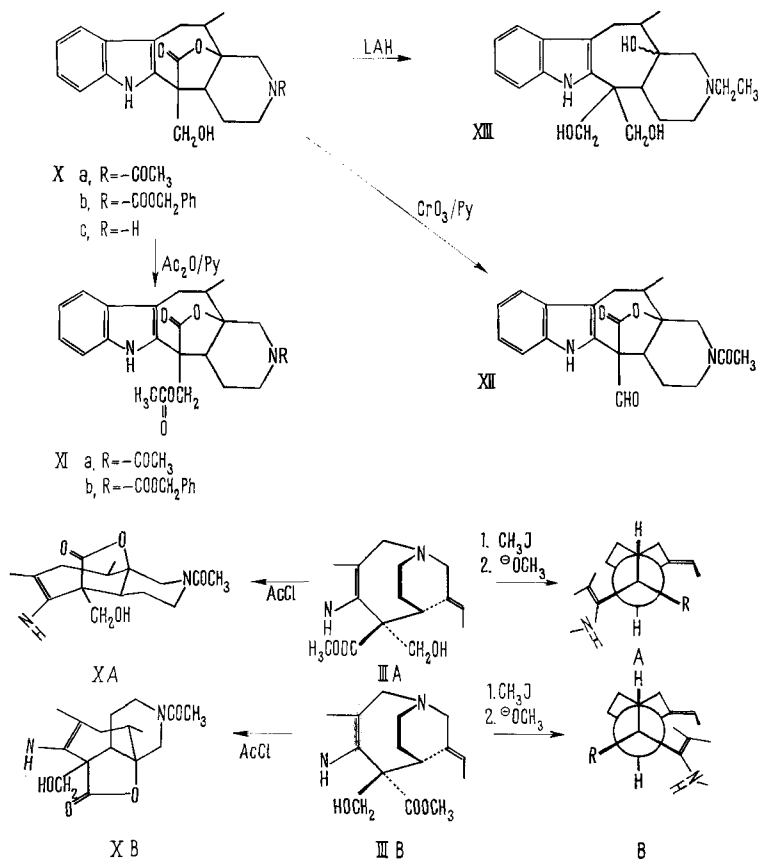


Fig. 2. NMR.-Spektrum der angereicherten Hauptkomponente (c) des Estergemisches Vc, d

und kristallisieren. Das in grösserer Menge anfallende, schneller wandernde Isomere (Smp. 142–145°) unterscheidet sich wesentlich im NMR.-Spektrum vom andern (Smp. 183–185°), und zwar nicht nur in den chemischen Verschiebungen der entsprechenden Protonen, sondern auch in der Breite bzw. Verdoppelung der Signale. So erscheint die N-Acetylgruppe im Hauptprodukt Va als Doppelsignal, im Epimeren Vb dagegen als scharfes Singlett. Dasselbe gilt in geringerem Ausmasse für Signale der allylischen Methoxygruppe. Umgekehrt liegen die Verhältnisse für die Methylprotonen der Äthylengruppe. Der bemerkenswerteste Unterschied in den Spektren der beiden Isomeren liegt aber in der chemischen Verschiebung dieser Methylprotonen, die im Isomeren Vb eine starke Abschirmung durch die  $\pi$ -Elektronen des Aromaten erfahren müssen ( $\delta$  1,08 gegenüber 1,71 im epimeren Ester Va). Dies ist nicht ein diesen beiden Verbindungen vorbehaltenes Charakteristikum, sondern gilt auch für die beiden epimeren Alkohole VIb und VIc, welche durch Reduktion des Isomerengemisches Vc, d mit Lithiumaluminiumhydrid hergestellt wurden. Diese grosse NMR.-spektroskopische Differenz kann nun herangezogen werden, um die Stereochemie der beiden Isomeren auf Grund von bevorzugten Konstellationen abzuleiten. Die Verbindungen Va, Vc, VIa und VIc lassen sich durch die Konstellationsformel A charakterisieren, wobei die coplanare *trans*-Lage der Protonen an C-1 und C-2 aus der grossen Kupplungskonstante (12 Hz) hervorgeht. Den entsprechenden Epimeren Vb, Vd und VIb schreiben wir die Konstellationsformel B zu, in welcher die (C-10)-Methylgruppe in den Abschirmbereich der  $\pi$ -Elektronen des Aromaten hineintauchen kann, insbesondere,

wenn die 9–10-Bindung *trans*-ständig zur 7–8-Bindung angenommen wird. Bei der Reduktion der Verbindungen Va, Vc, d mit Lithiumaluminiumhydrid wurde neben der Carbomethoxygruppe auch die Methoxymethylengruppe glatt zum entsprechenden 3-Methylindol reduziert. Dieser Befund ging eindeutig aus den spektroskopischen Daten hervor und wurde benützt, um die Indol-3-methylgruppe zu monodeutieren.

Das Gemisch der beiden epimeren Alkohole VIc und d lieferte bei der Behandlung mit Tosylchlorid in Pyridin das quaternäre Salz der Struktur VIIa. Ein solches (VIIb) entstand auch beim Erhitzen des nach SCHOTTEN-BAUMANN hergestellten Benzoates auf 200°. Am Ionentauscher wurde das Tosylat-Anion durch ein Hydroxyl-Ion ersetzt und das stabile Ammoniumhydroxid (VIIc) im Hochvakuum pyrolysiert. Aus dem destillierenden Reaktionsgemisch liess sich durch Chromatographie an Aluminium-



oxid, gefolgt von präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel, die kristalline Verbindung VIII isolieren. Diese war auf Grund des chromatographischen Verhaltens, Smp. und Misch-Smp., des IR.- und des charakteristischen UV.-Spektrums mit dem durch Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf das Methojodid des Apapicins (I) erhaltenen Vergleichspräparat identisch. Das aus Vallesamin in der Sequenz IIIa → VIII bereitete Produkt zeigte zudem dieselbe einfache Rotationsdispers-

sionskurve wie die aus (–)-Apparicin hergestellte Verbindung. Somit besitzt Vallesamin (IIIa) am C-2 dieselbe absolute Konfiguration wie (–)-Apparicin (I).

Über die relative Konfiguration der beiden asymmetrischen Zentren C-1 und C-2 können wir keine konkreten Angaben machen, da nicht feststeht, welcher der beiden bei der Retroaldolspaltung gebildeten Ester die ursprüngliche Konfiguration besitzt. Nach NMR.-spektroskopischen Vergleichen ist es jedoch wahrscheinlicher, dass das bei der Retroaldolisierung anfallende Hauptprodukt die ursprüngliche Konfiguration beibehalten hat. Unter dieser Voraussetzung dürfte man Vallesamin auf Grund der Konstellation A die Stereochemie IIIA zuordnen. Dass die Ableitung der Konstellationsformeln aus den NMR.-Spektren zweckmässig ist, geht aus der folgenden Beobachtung hervor: bei der Hydrierung von Apparicin und anschliessender Öffnung des Ringes über das Methojodid erhielten JOULE und Mitarb. [1] eine 1,1-Dihydro-Verbindung, die nach NMR.-Spektrum der durch die Konstellationsformel B charakterisierten Isomerenreihe angehört. Dieses Produkt wird dann gebildet, wenn die Hydrierung erwartungsgemäss von jener Seite erfolgt, die nicht durch die Äthylidengruppe gehindert ist.

Die Konstitution der bei der Acylierung mit Acylchloriden in Methylenchlorid gebildeten  $\gamma$ -Lactone X liess sich mit Hilfe der NMR.-Spektren ableiten und durch die Massenspektren bestätigen. Das durch Reaktion von Vallesamin mit Acetylchlorid erhaltene schwerlösliche Produkt Xa lieferte Analysenwerte, die mit der massenspektrometrisch gesicherten Summenformel  $C_{21}H_{24}O_4N_2$  übereinstimmen. Nachacetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin ergab das Derivat XIa, dessen Molekulargewicht und

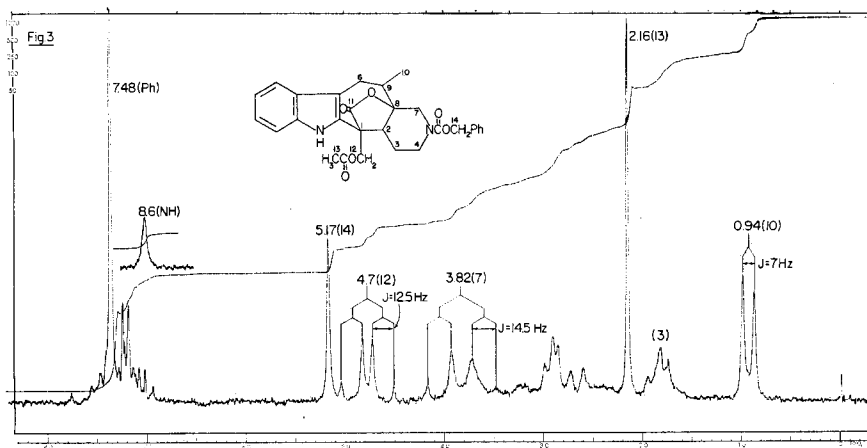


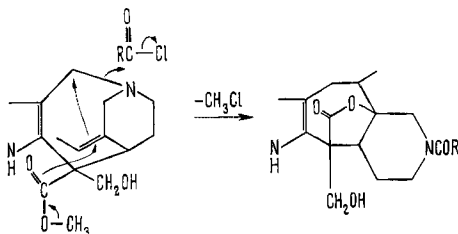
Fig. 3. NMR.-Spektrum der Verbindung XIb

Analyse der Formel  $C_{23}H_{26}O_5N_2$  entsprechen. Aus dem Vergleich der NMR.-Spektren der beiden Verbindungen geht wiederum hervor, dass in der letzteren Reaktion die Acetylierung einer Hydroxymethylengruppe erfolgte. Noch deutlicher zeigte dies ein Vergleich der Spektren der besser löslichen, lipophileren Benzyloxycarbonyl-Derivate Xb und XIb, da bei diesen Verbindungen weder starke Bandenverbreiterung noch Signalverdoppelung beobachtet wurde. Dass bei der Acylierung mit Benzyloxycarbonyl-

chlorid das gleiche Lacton entstand wie mit Acetylchlorid, wurde in folgender Weise bewiesen: Das durch Hydrogenolyse der Benzyloxycarbonyl-Verbindung Xb erhaltene Amin Xc ergab bei der Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin die Verbindung XIa. Das in Fig. 3 abgebildete NMR.-Spektrum der Verbindung XIb ist mit der vorgeschlagenen Konstitution gut vereinbar.

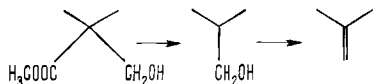
Oxydation der Hydroxymethylengruppe mit Chromsäure in Pyridin führte zum Aldehyd XII, während die Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion der Verbindung Xa das Triolamin XIII lieferte.

Diese interessante Lactonisierung lässt sich in der folgenden Weise formulieren (was natürlich nicht heissen soll, dass alle Elektronenverschiebungen gleichzeitig erfolgen):



Diese Reaktion trägt nicht zur Lösung der Stereochemie bei, da sowohl die Konfigurationen IIIA als auch IIIB zu wenig gespannten Lactonen führen. Im ersten Fall sind der 7-Ring und der Piperidinring *trans*-verknüpft (XA), im andern dagegen cisoid (XB). Aus den spektroskopischen Daten der Verbindungen Xa, Xb, XIa und XIb kann keine Information über die Ringverknüpfung erhalten werden.

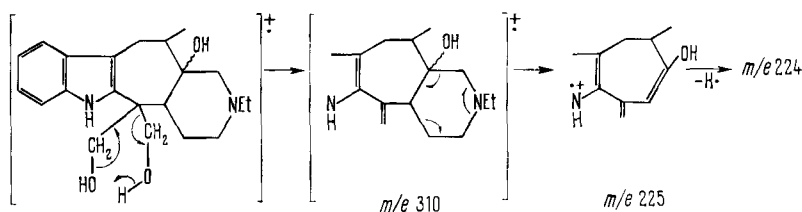
Die wahrscheinliche biogenetische Beziehung des Ulein-(II)-Skelettes mit demjenigen von Apparicin (I) wurde bereits [1] hervorgehoben. Die Struktur von Vallesamin (IIIa) legt es nun nahe, anzunehmen, dass die Biogenese der für Ulein und Apparicin typischen, exocyclischen Methylengruppe nach folgender Sequenz abläuft:



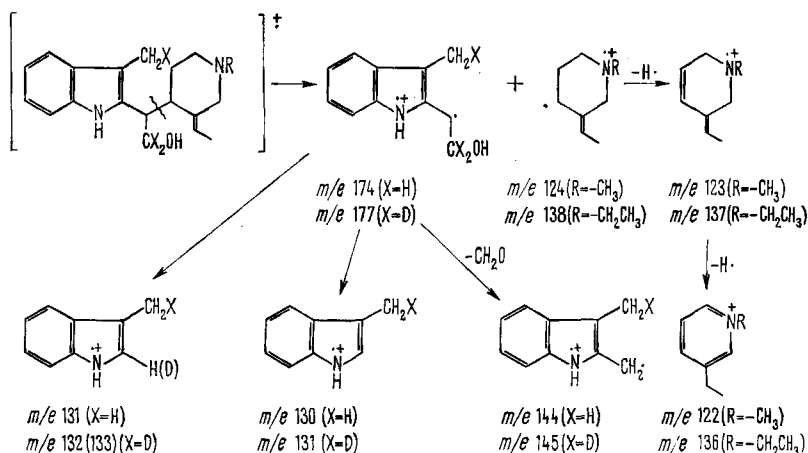
Diese Hypothese wird gestützt durch die kürzliche Isolierung [4] des 1,13-Dihydro-13-hydroxy-uleins (Numerierung siehe II).

*Diskussion der Massenspektren.*  $M^+$ -30- und  $M^+$ -31-Signale sind neben dem Molekül-Ion die intensivsten im Spektrum von Vallesamin (Fig. 4) und entsprechen der Abspaltung der (C-12)-Hydroxymethylengruppe als Formaldehyd bzw. als Radikal. In Analogie dazu weist das Spektrum von O-Acetyl-vallesamin ein dem Verlust des Acetoxymethylen-Radikals entsprechendes Signal bei  $m/e$  309 auf. Während die Homolyse der (C-1)-(C-11)-Bindung in beiden Verbindungen zu  $M^+$ -59-Ionen Anlass gibt, zeigt O-Acetyl-vallesamin ein sehr intensives  $M^+$ -56-Signal, das wahrscheinlich auf die Eliminierung eines  $C_3H_6N$ -Bruchstückes aus dem Piperidinring zurückzuführen ist. Das im Spektrum von Vallesamin erscheinende Ion mit  $m/e$  267 kann als  $M^+$ -(56 + 17)-Signal interpretiert werden. Für die ionischen Hauptfragmente im mittleren Massenbereich ( $m/e$  199, 194, 180, 170, 169, 167, 154, 130, 108) liessen sich wohl auf plausiblen

Fragmentierungsmechanismen beruhende Spaltstücke anführen. Weil aber keine Versuche zur Identifizierung der Fragmente mittels Deuterierung oder hochauflösender Massenspektrometrie durchgeführt wurden, sehen wir von einer Zuordnung ab. Bemerkenswert ist jedoch, dass Ionen mit denselben Massenzahlen einerseits in sämtlichen Spektren der Lactonverbindungen (Xa, Xc, XIa und XIII) und andererseits als Hauptsignale im Spektrum von Apparicin (I) auftreten. Diese Beobachtung kann in dem Sinne gedeutet werden, dass durch bevorzugte Eliminierung der Sauerstofffunktionen Ionen gebildet werden, die den Hauptfragmenten im Spektrum von Apparicin entsprechen. Das durch Reduktion der Verbindung Xa mit Lithiumaluminiumhydrid erhaltene Triol XIII weist das Hauptsignal im Massenspektrum bei  $m/e$  310 auf, das auf Abspaltung von Formaldehyd und Wasser aus dem Molekel-Ion zurückgeführt werden kann. Dieses Ion zerfällt dann vermutlich weiter zu den Fragmenten mit  $m/e$  225 und 224 nach dem folgenden Mechanismus (bezüglich Formulierung der Fragmentierungen siehe [5]):



Im Gegensatz zu den obigen, wenig selektiv fragmentierenden Verbindungen ergaben die Derivate mit geöffneter (C-6)-N-Bindung sehr einfache Massenspektren. Durch die Homolyse der am stärksten aktivierten Bindung (C-1)-(C-2) zerfallen die Molekeln in zwei Radikale, die in geringerem Masse zu weiteren Fragmenten Anlass geben. Der Vergleich des Spektrums des Alkohols VIc (Fig. 5) mit demjenigen von VIa und des 6,11,11- $d_3$ -Derivates von VIc (hergestellt durch Reduktion des Esters Vc mit Lithiumaluminiumdeuterid) gestattet, alle wichtigen Bruchstücke gemäss dem folgenden Schema zu charakterisieren:





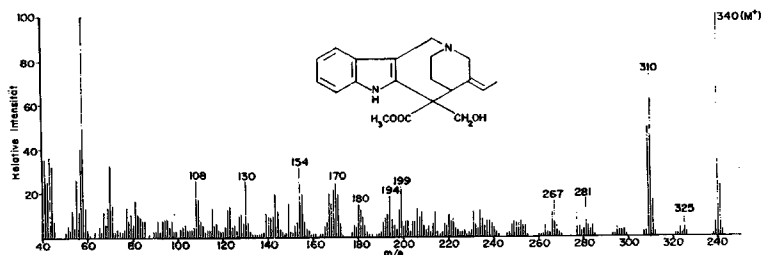


Fig. 4

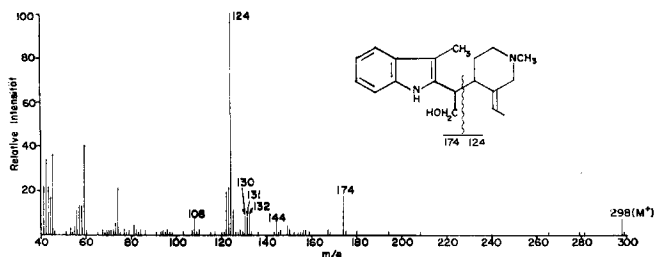


Fig. 5

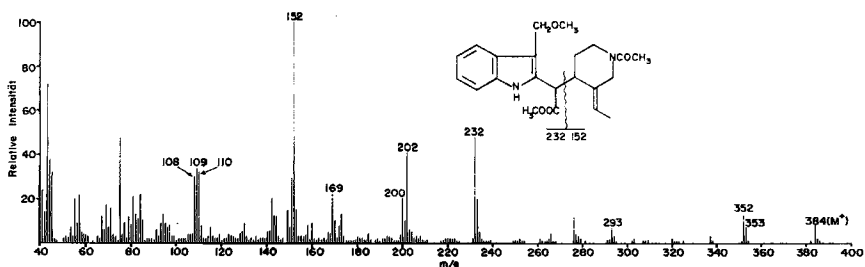


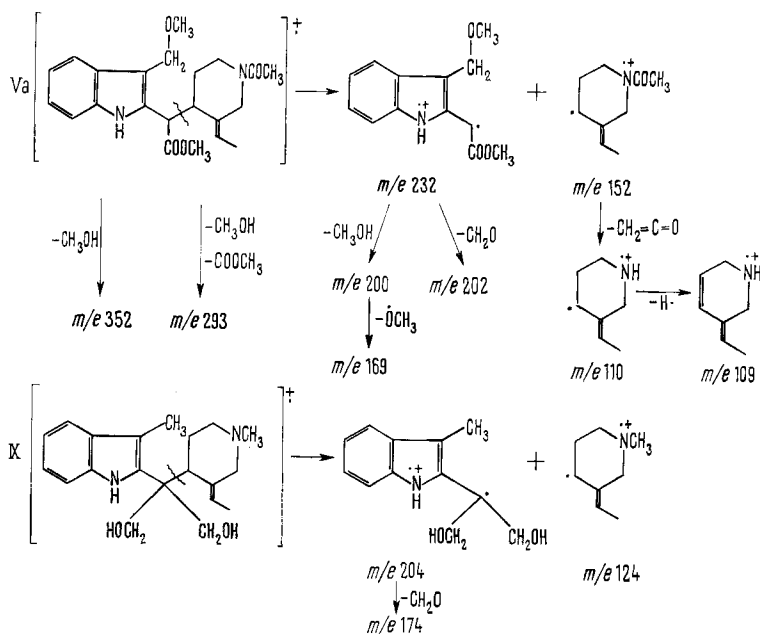
Fig. 6

Fig. 4-6. Massenspektren von Vallesamin (IIIa) (Fig. 4), vom Alkohol VIc (Fig. 5) und vom Ester Va (Fig. 6)

Die analogen ionischen Bruchstücke treten auch in den Spektren der Verbindungen Va (Fig. 6), IX und IV auf. Diese lassen sich in Anlehnung an das obige Fragmentierungsschema in folgender Weise beschreiben.

Die beiden Fragmente mit  $m/e$  174 und 124 erklären wiederum die übrigen Ionen mit  $m/e$  144, 132, 131, 130, 123, 122, 108.

Für die Unterstützung dieser Arbeit durch das NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE PUBLIC HEALTH SERVICE (Grant No. GM-11 309) möchten wir bestens danken. Ebenfalls zu Dank verpflichtet sind wir Herrn Dr. R. APLIN für die Aufnahme der Massenspektren, den Herren E. MEIER und J. CONSUL für die Durchführung der Mikroanalysen, Fr. Dr. L. J. DURHAM für die Aufnahme des 100-MHz-NMR.-Spektrums, Herrn Dr. J. A. BRISOLESE für die Sammlung und ELI LILLY & Co. für die Extraktion des Pflanzenmaterials.



### Experimenteller Teil

**Allgemeine Bemerkungen.** Die Bestimmung der nicht korrigierten *Smp.* erfolgte im KOFLER-Block. – Die *UV.-Spektren* wurden in Feinsprit, die *Drehungen* in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen. – Die *IR.-Spektren* wurden in der Regel in Lösung aufgenommen und werden durch folgende Abkürzungen beschrieben: *w* (schwache Absorption), *m* (mittlere Intensität), *s* (starke Absorption). – Ein VARIAN-A-60-Spektrometer diente zur Aufnahme der *NMR.-Spektren* (in Deuteriochloroform, wenn nicht anders vermerkt). Die chemischen Verschiebungen relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard werden in ppm angegeben und die Signale durch folgende Abkürzungen gekennzeichnet: *s* (Singlett), *d* (Dublett), *t* (Triplet), *q* (Quartett), *b* (breites, mehr oder weniger strukturiertes Signal), *m* (Multiplet). Die Zuordnung der Signale wird in Klammern angefügt, wobei die entsprechenden Protonen jeweils unterstrichen sind. – Die Aufnahme der *Massenspektren* erfolgte mittels eines ATLAS-CH-4-Spektrometers mit direktem Einlaßsystem (TO-4-Ionenquelle) und einer Ionisierungsenergie von 70 eV.

Für *Dünnschichtchromatographie* verwendete man Kieselgel G (MERCK) und Cer(IV)-sulfat als Sprühreagens. *Präparative Dünnschichtchromatographie* wurde an Kieselgel H (MERCK), *Säulenchromatographie* an Kieselgel unter 0,08 mm (MERCK) und an neutralem Aluminiumoxid (MERCK) der Aktivitätsstufe III durchgeführt.

**Isolierung.** Die aus der Rinde von *Vallesia dichotoma* RUIZ et PAV extrahierten chloroform-löslichen Basen unterzog man der folgenden groben Trennung auf Grund ihrer Löslichkeit: 35 g des trockenen, pulverigen Alkaloidgemisches (aus ca. 10 kg Rinde) wurden dreimal mit je 200 ml Äther:Petroläther (3:1) gerührt und filtriert. Das Filtrat enthielt 15 g gelöstes Material (Fraktion A). Den unlöslichen Anteil behandelte man in gleicher Weise mit Benzol: Äther (2:1), wobei weitere 14 g des Alkaloidgemisches in Lösung gingen (Fraktion B). Der Rückstand wurde dann ferner in Methylenechlorid- und Methanol-lösliche Anteile aufgetrennt.

Die beiden Fraktionen A und B chromatographierte man getrennt an der 50fachen Menge Aluminiumoxid (Akt. III). Die Elution wurde mit Benzol begonnen, mit Benzol:Äthylacetat-Gemischen (19:1, 9:1, 3:1, 1:1) und Äthylacetat fortgesetzt und mit Äthylacetat: Methanol-Gemischen (9:1, 3:1, 1:1) abgebrochen. Die einzelnen Fraktionen (50 ml) wurden dünn-schichtchromatographisch im System Methylenechlorid: Methanol (9:1) geprüft. Die beiden Fraktionen

A und B zeigten dabei keinen Unterschied in der qualitativen, wohl aber in der quantitativen Zusammensetzung, wobei der Anteil der weniger polaren Alkaloide in der Fraktion A überwog.

*Vallesamin (IIIa)* konnte anschliessend an Aspidospermin [6] mit Benzol: Äthylacetat (1:1) eluiert werden. Während die ersten Fraktionen von Vallesamin noch Aspidospermin enthielten, folgten auf die dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Fraktionen (4,5 g) Gemische von Vallesamin mit (+)-Akkua-midin [2], das aus benzolischer Lösung teilweise kristallisierte. Die meisten Reaktionen wurden mit dem amorphen, chromatographisch einheitlichen Material durchgeführt. Das Alkaloid kristallisierte später zufälligerweise beim Aufbewahren einer eingedampften benzolischen Lösung bei  $-15^\circ$  und wurde aus Benzol-Hexan umkristallisiert. Smp.  $162-165^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{27} = +165^\circ$ ;  $pK_a^3$ ) in 33-proz. Dimethylformamid = 8,20.

UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 222$  (4,64), 283 (3,94), 292 (3,86)  $m\mu$  ( $\log \epsilon$ ).

IR.-Spektrum: (CHCl<sub>3</sub>): 3600 $m$ , 3400 $m$ , 1715 $s$ , 1490 $m$ , 1465 $s$ , 1450 $m$ , 1430 $m$ , 1355 $m$ , 1330 $m$ , 1300 $w$ , 1260-1190 $m$ , 1105 $m$   $cm^{-1}$ ; (KBr): 1715 $s$ , 1610 $w$ , 1485 $m$ , 1460 $s$ , 1425 $s$ , 1350 $m$ , 1325 $m$ , 1260 $m$ , 1220 $s$ , 1165 $m$ , 1100 $m$ , 1055 $m$ , 970-950 $m$ , 860 $w$ , 820 $m$ , 790 $m$ , 735 $s$ , 690 $m$ , 655 $w$ , 615 $w$   $cm^{-1}$

NMR.-Spektrum und Massenspektrum siehe Fig. 1 und 4.

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (340,43) Ber. C 70,56 H 7,11 N 8,23% Gef. C 70,64 H 7,15 N 7,87%

*O-Acetyl-vallesamin (IIIb)* wurde zusammen mit (-)-Apparicin<sup>1)</sup>, Desformylvallesin, Vallesin [6] und Pleiocarpamin [7] mit Benzol: Äthylacetat (9:1) eluiert. Die Abtrennung der letzteren drei Alkaloide gelang durch Chromatographie an Kieselgel mit 3% Methanol in Äthylacetat. Mit 2% Methanol in Methylenchlorid konnte dann das langsamer wandernde Apparicin von O-Acetyl-vallesamin annähernd quantitativ getrennt werden. Das aus Äther-Hexan oder Benzol-Hexan umkristallisierte Alkaloid schmolz bei  $168-171^\circ$ .  $[\alpha]_D^{25} = +155^\circ$ ;  $pK_a^3$ ) in 33-proz. Dimethylformamid = 7,85.

UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 222$  (4,63), 284 (3,93), 292 (3,83)  $m\mu$  ( $\log \epsilon$ ).

IR.-Spektrum: 3460 $m$ , 3430 $m$ , 1735 $s$ , 1620 $w$ , 1460 $m$ , 1450 $m$ , 1430 $m$ , 1415 $m$ , 1380 $m$ , 1365 $m$ , 1330 $w$ , 1310 $w$ , 1295 $w$ , 1250-1190 $s$ , 1105 $m$ , 1030 $m$   $cm^{-1}$ .

NMR.-Spektrum: 8,64 $b$  (Indol-NH); 7,6-6,8  $m$  (4 arom. Protonen); 5,62  $q$ ,  $J = 7$  Hz (=CH-CH<sub>3</sub>); 4,95; 4,64; 4,28; 3,98, AB-System mit  $J = 17,5$  Hz (C-6-Protonen); 4,60; 4,42; 4,36; 4,18, AB-System mit  $J = 10,5$  Hz (C-12-Protonen) 3,80  $s$  (COOCH<sub>3</sub>); 2,08  $s$  (OCOCH<sub>3</sub>); 1,74  $d$ ,  $J = 7$  Hz (=CH-CH<sub>3</sub>).

Massenspektrum: M<sup>+</sup> 382 (100%), 367 (9), 340 (10), 339 (16), 326 (78), 323 (37), 309 (31), 273 (14), 267 (11), 266 (13), 263 (22), 220 (13), 214 (49), 213 (18), 194 (21), 182 (11), 181 (14), 180 (12), 167 (16), 155 (20), 154 (35), 130 (22), 124 (44).

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (382,46) Ber. C 69,09 H 6,85 N 7,33% Gef. C 68,65 H 6,86 N 7,36%

*Methanolyse von O-Acetyl-vallesamin (IIIb)*. 50 mg O-Acetyl-vallesamin wurden zwei Tage bei Raumtemperatur in einer Lösung von trockenem Chlorwasserstoff in abs. Methanol (5,4 g HCl in 68 g Methanol) stehengelassen. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Methylenchlorid und 5-proz. Sodalösung aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das nach Chromatographie an Kieselgel (5% Methanol in Methylenchlorid) erhaltene amorphe Produkt war auf Grund seines IR.-Spektrums und seines dünn-schichtchromatographischen Verhaltens mit *Vallesamin* identisch und lieferte bei der Reaktion mit Acetylchlorid dasselbe Lacton *Xa* wie *Vallesamin*.

*Vallesamin-methojodid*. 2 g amorphes *Vallesamin* (IIIa) wurden in 50 ml Benzol aufgenommen, das unlösliche Material abgetrennt und die klare Lösung mit 3 ml Methyljodid versetzt, wobei sich das kristalline Jodmethylat sofort auszuscheiden begann. Nach 15 Min. wurde das Produkt durch Filtration gesammelt, mit Benzol gewaschen und getrocknet (2,3 g). Smp.  $175-180^\circ$  (Zers.);  $[\alpha]_D^{28} = +103^\circ$  (EtOH).

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>] Ber. C 52,29 H 5,64 N 5,81 J 26,3%  
(482,37) Gef. „ 52,53 „ 5,85 „ 5,85 „ 26,1%

*Acetylierung von Vallesamin mit Acetanhydrid in Methanol zu IV*. 500 mg *Vallesamin* wurden in 20 ml trockenem Methanol gelöst und mit 1 ml Acetanhydrid versetzt. Nach Zugabe von 500 mg Kaliumacetat liess man die Lösung  $\frac{1}{2}$  Std. stehen, dampfte zur Trockne ein und wusch den Rückstand mit Äther-Methylenchlorid aus. Das neutrale Rohprodukt wurde durch Chromato-

<sup>3)</sup> Herrn Dr. M. GORMAN (ELI LILLY & Co.) danken wir für die Bestimmung der  $pK_a$ -Werte.

graphie an Kieselgel mit 4% Methanol in Äthylacetat gereinigt, konnte jedoch nicht kristallisiert werden (330 mg).  $[\alpha]_D^{27} = -15,5^\circ$ .

UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 218$  (4,67), 282 (3,89), 290 (3,82) m $\mu$  (log  $\epsilon$ ).

IR.-Spektrum: 3660w, 3400m, 1720s, 1620s, 1485w, 1460–1415s, 1260–1180s, 1150m, 1110m, 1060s cm<sup>-1</sup>.

NMR.-Spektrum: 10,6 b (Indol-NH); 7,7–6,8 m (arom. Protonen); 5,9–5,2 m (=CH–CH<sub>3</sub>); 4,65 breites s (Ar–CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 4,37 b (OH); 3,83 s (COOCH<sub>3</sub>); 3,42 s (Ar–CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 1,88 und 1,72 Doppelsignal (N–COCH<sub>3</sub>); 1,56 breites d, J = 7 Hz (=CH–CH<sub>3</sub>).

Massenspektrum: M<sup>+</sup> 414 (7), 382 (15), 353 (19), 352 (63), 337 (11), 293 (25), 266 (13), 262 (10), 244 (24), 232 (24), 230 (61), 202 (24), 198 (26), 170 (54), 152 (100), 151 (45), 142 (16), 110 (23), 109 (32), 108 (26), 99 (31).

*Retroaldolspaltungen.* – a) 300 mg des obigen Acetylierungsproduktes IV wurden in 20 ml trockenem Methanol gelöst und mit 3 ml einer Lösung von Natriummethoxid (1,83 g Natrium in 40 g Methanol) während 10 Min. im Wasserbad von 80° erwärmt. Nach dem Eindampfen des Methanols im Vakuum nahm man den Rückstand in Wasser und Methylchlorid auf. Die gewaschenen und getrockneten Methylchloridauszüge zeigten im Dünnschichtchromatogramm (2% Methanol in Äthylacetat) zwei knapp hintereinander wandernde Flecke. Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem gleichen Lösungsmittelsystem führte zur partiellen Trennung der beiden Komponenten. Das schneller wandernde *Hauptprodukt Va* kristallisierte aus den ersten Fraktionen und schmolz nach Umkristallisation aus Äthylacetat-Hexan bei 142–145° (110 mg).  $[\alpha]_D^{25} = -65^\circ$ .

UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 218$  (4,74), 283 (4,15), 291 (4,08) m $\mu$  (log  $\epsilon$ ).

IR.-Spektrum: 3440m, 1725s, 1625s, 1435s, 1330m, 1305w, 1290m, 1250–1190s, 1160s, 1130m, 1075s, 1030w, 995m cm<sup>-1</sup>.

NMR.-Spektrum: 9,1 b (Indol-NH); 7,8–6,9 m (arom. Protonen); 5,9–5,3 b (=CH–CH<sub>3</sub>); 4,65 s (Ar–CH<sub>2</sub>–OCH<sub>3</sub>); 3,63s (COOCH<sub>3</sub>); 3,4 s (Ar–CH<sub>2</sub>–OCH<sub>3</sub>); 2,1 und 2,04 Doppelsignal (N–COCH<sub>3</sub>); 1,7 d, J = 7 Hz (=CH–CH<sub>3</sub>); 1,7–1,2 b (C-3-Protonen).

Massenspektrum: siehe Fig. 6.

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (384,47) Ber. C 68,72 H 7,34 N 7,29% Gef. C 68,68 H 7,57 N 7,36%

Aus den letzten Fraktionen des obigen Chromatogramms konnten nach nochmaliger Chromatographie mit dem gleichen System einheitliche Fraktionen der langsamer wandernden *Komponente Vb* erhalten werden. Diese kristallisierte langsam aus Äther-Hexan und schmolz nach dem Umlösen aus Äthylacetat-Hexan bei 183–185° (30 mg);  $[\alpha]_D^{25} = -44^\circ$ . IR.-Spektrum und Massenspektrum praktisch identisch mit denjenigen der isomeren Verbindung Va. – NMR.-Spektrum: 9,1 b (Indol-NH); 7,8–6,9 m (arom. Protonen); 5,6–5,0 m (=CH–CH<sub>3</sub>); 4,54 s (Ar–CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 3,75 s (COOCH<sub>3</sub>); 3,34 s (Ar–CH<sub>2</sub>–OCH<sub>3</sub>); 2,06 s (N–COCH<sub>3</sub>); 2,0–1,5 b (C-3-Protonen); 1,06 breites d, J = 7 Hz (=CH–CH<sub>3</sub>).

b) 1,5 g Vallesamin-methojodid wurden in 50 ml Methanol gelöst und mit 15 ml Natriummethoxidlösung (1,8 g Natrium in 40 g Methanol) im Wasserbad von 80° während 10 Min. erwärmt. Im überdestillierenden Methanol konnte Formaldehyd als Dinitrophenylhydrazon nachgewiesen werden. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum nahm man den Rückstand in Wasser und Äther auf. Die gewaschenen und getrockneten Ätherauszüge wurden an neutralem Aluminiumoxid (Akt. III) chromatographiert. Das mit Benzol:Äthylacetat (4:1) eluierte Material (670 mg) war dünnschichtchromatographisch einheitlich, kristallisierte jedoch nicht. Das *Gemisch der beiden Isomeren Vc und Vd* liess sich durch Chromatographie nicht trennen. Das NMR.-Spektrum einer Fraktion von *angereichertem Hauptprodukt Vc* ist in Fig. 2 wiedergegeben.

*Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid.* – a) 500 mg des obigen Isomerengemisches Vc und Vd wurden in 50 ml Äther mit einem Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid 2 Std. unter Rückfluss gekocht und wie üblich mit gesättigter Natriumsulfatlösung aufgearbeitet. Das im Dünnschichtchromatogramm (5% Diäthylamin in Methylchlorid) zwei Flecke aufweisende Produkt wurde an der 70fachen Menge Kieselgel unter Verwendung des gleichen Lösungsmittelsystems aufgetrennt. Die schneller wandernde *Hauptkomponente VIc* kristallisierte aus Äther-Hexan: Smp. 131–134°;  $[\alpha]_D^{25} = -17,5^\circ$ . – IR.-Spektrum: keine Carbonylbande. – Massenspektrum: siehe Fig. 5.

NMR.-Spektrum: 8,6 *b* (Indol-NH); 7,6–6,8 *m* (arom. Protonen); 5,44 *g*,  $J = 6,5$  Hz (=CH-CH<sub>3</sub>); 3,6 *b* (-CH<sub>2</sub>OH); 3,54 *s* (-OH); 2,24 *s* (Ar-CH<sub>3</sub>); 2,19 *s* (N-CH<sub>3</sub>), 1,69 *d*,  $J = 6,5$  Hz (=CH-CH<sub>3</sub>).

Diese Verbindung lieferte bei der Benzoylierung nach SCHOTTEN-BAUMANN ein nach chromatographischer Reinigung an Aluminiumoxid (Akt. III) (Benzol: Äthylacetat 4:1) kristallisierendes *Benzoat* vom Smp. 141–143°, das beim Erhitzen auf 200° das *quaternäre Salz VII b* bildete.

Der langsamer wandernde *epimere Alkohol VI d* kristallisierte aus Benzol-Äther: Smp. 196–198°;  $[\alpha]_D^{26} = -64^\circ$ .

NMR.-Spektrum: 8,65 *b* (Indol-NH); 7,6–6,9 *m* (arom. Protonen); 5,16 *q*,  $J = 7$  Hz (=CH-CH<sub>3</sub>); ca. 4,0 *b* (-CH<sub>2</sub>OH); 2,97 *s* (OH); 2,28 *s* und 2,17 *s* (Ar-CH<sub>3</sub> und N-CH<sub>3</sub>); 1,05 *d*,  $J = 7$  Hz (=CH-CH<sub>3</sub>).

Massenspektrum: M<sup>+</sup> 298 (8), 174 (30), 132 (14), 131 (11), 130 (10), 124 (100), 123 (23), 122 (27), 108 (10).

b) Reduktion des Isomerengemisches Vc, d (50 mg) unter gleichen Bedingungen mit Lithiumaluminiumdeuterid lieferte nach chromatographischer Trennung 22 mg der *VI c* entsprechenden *Trideuterio-Verbindung*.

NMR.-Spektrum: 8,5 *b* (Indol-NH); 7,7–6,9 *m* (arom. Protonen); 5,53 *q*,  $J = 7$  Hz (=CH-CH<sub>3</sub>); 2,25 *s* (Ar-CH<sub>2</sub>D und N-CH<sub>3</sub>), 1,73 *d*,  $J = 7$  Hz (=CH-CH<sub>3</sub>).

Massenspektrum: M<sup>+</sup> 301 (7), 177 (15), 134 (5), 133 (3), 132 (6), 131 (4), 124 (100), 123 (17), 122 (14), 108 (4).

c) 50 mg der Verbindung Va wurden 16 Std. in Tetrahydrofuran-Äther in Gegenwart von überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid unter Rückfluss gekocht. Nach Zersetzung mit gesättigter Natriumsulfatlösung wurde die Suspension filtriert und der Rückstand mehrmals mit Äther ausgewaschen. Das nach dem Eindampfen der getrockneten Ätherlösung zurückbleibende Harz kristallisierte aus Äther-Hexan: *VI a*; Smp. 134–137°;  $[\alpha]_D^{26} = -7^\circ$ . – IR.-Spektrum: nicht zu unterscheiden von demjenigen der homologen N-Methyl-Verbindung VI c.

Massenspektrum: M<sup>+</sup> 312 (14), 174 (31), 144 (10), 138 (100), 137 (62), 136 (44), 132 (18), 131 (15), 130 (15), 122 (17), 108 (6).

d) 100 mg feinpulvriges Vallesamin-methojodid wurden in einer ätherischen Lösung von Lithiumaluminiumhydrid während 6 Std. bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Aufarbeitung mit Natriumsulfatlösung, Äther und Methylenchlorid (aus Löslichkeitsgründen) lieferten 40 mg des dünn-schichtchromatographisch annähernd sauberen *Produktes IX*, das jedoch auch nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (5% in Diäthylamin in Methylenchlorid) nicht kristallisierte.  $[\alpha]_D^{26} = -125^\circ$ . – Massenspektrum: M<sup>+</sup> 328 (9), 204 (12), 186 (5), 180 (4), 174 (12), 168 (3), 158 (14), 157 (5), 156 (7), 144 (13), 143 (5), 132 (5), 131 (9), 130 (12), 124 (100), 123 (27), 122 (16), 108 (11).

e) 20 mg der Verbindung Xa wurden durch Erwärmen in Tetrahydrofuran gelöst, mit Äther versetzt und in Gegenwart eines Überschusses von Lithiumaluminiumhydrid 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Das beim Aufarbeiten mit Methylenchlorid erhaltene, dünn-schichtchromatographisch einheitliche Produkt ergab nach Umfällen aus Benzol-Äther ein der Formel *XIII* entsprechendes Massenspektrum: M<sup>+</sup> 358 (70), 328 (20), 327 (26), 310 (100), 225 (18), 224 (46), 210 (14), 194 (14), 182 (18), 180 (20), 170 (14), 168 (27), 167 (23), 156 (26), 154 (30), 152 (28), 144 (16), 138 (21), 130 (23), 128 (23), 124 (27), 110 (33), 109 (21).

*Quaternisierung und HOFMANN-Abbau*. 250 mg der beiden isomeren Alkohole VI c, d wurden in 10 ml Pyridin mit 400 mg Tosylchlorid über Nacht umgesetzt. Nach dem Entfernen des Pyridins im Vakuum löste man den Rückstand (*quaternäres Salz VII a*) in Methanol:Wasser 1:1 und schickte die Lösung dreimal durch eine Ionentauscher-Säule (2 cm × 25 cm) mit Amberlite IRA 400 in der Hydroxyl-Form. Das basische Eluat wurde eingeeengt, mit Äther ausgeschüttelt und zur Trockne eingedampft. Das im Vakuum getrocknete, pulverige *quaternäre Ammoniumhydroxid VII c* (200 mg) wurde in drei Portionen im Hochvakuum (0,01 Torr) pyrolysiert, indem die Temperatur langsam von 100° auf 250° gesteigert wurde. Das aus den drei Ansätzen gesammelte Destillat (160 mg) erwies sich dünn-schichtchromatographisch als ein komplexes Gemisch, das das gewünschte Produkt zu ca. 20% enthält. Chromatographie des Rohproduktes an 10 g Aluminiumoxid (Akt. III) lieferte bei der Elution mit Benzol, Benzol: Äthylacetat (9:1, 4:1, 1:1) 22 mg eines noch nicht ganz einheitlichen Materials, das weiter durch präparative Dünn-schichtchromatographie an Kieselgel mit dem System Benzol: Diäthylamin (9:1) gereinigt werden konnte.

Die aus dem Silicagel mit Benzol: Äthanol:Diäthylamin (18:1:1) eluierte, einheitliche *Verbindung VIII* kristallisierte aus Petroläther in der Kälte. Umkristallisation aus wenig Petroläther ergab nadelförmige Kristalle vom Smp. 100–105°, die mit dem aus Apparicin hergestellten Vergleichspräparat keine Depression ergaben. Die beiden Substanzen wiesen zudem dieselben Absorptionen im charakteristischen UV.- und im IR.-Spektrum auf und zeigten dünn-schichtchromatographisch dieselbe Beweglichkeit in verschiedenen Systemen. Das aus (–)-Apparicin erhaltene Vergleichspräparat zeigte zudem dieselbe negative, einfache Rotationsdispersionskurve wie das durch diesen HOFMANN-Abbau erhaltene Produkt.

UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 228$  (4,44), 296 (4,09)  $m\mu$  (log  $\epsilon$ ).

IR.-Spektrum: 3460 $m$ , 2960–2840 $s$ , 2780 $s$ , 1620 $w$ , 1460–1430 $s$ , 1375 $m$ , 1330 $m$ , 1310 $m$ , 1290 $m$ , 1255 $m$ , 1240–1190 $m$ , 1150 $w$ , 1120 $m$   $cm^{-1}$ .

*Acetylierung von Vallesamin mit Acetylchlorid zu Xa.* 300 mg amorphes Vallesamin wurden in 50 ml Methylchlorid gelöst, mit 4 ml einer 4-proz. Lösung von Acetylchlorid in Benzol und 1 g trockenem Kaliumcarbonat versetzt und während 30 Min. bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Suspension wurde filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand kristallisierte teilweise beim Aufnehmen in Methanol (90 mg nach Umkristallisation aus Methylchlorid-Methanol). Durch Chromatographie der Mutterlauge an 10 g Kieselgel mit 2% Methanol in Methylchlorid konnten weitere 130 mg des kristallinen *Acetats Xa* erhalten werden. Smp. 303–308°.

IR.-Spektrum (Nujol): 3380 $m$ , 3260 $m$ , 1770 $s$ , 1630–1600 $s$ , 1240 $m$ , 1220 $m$ , 1185 $m$ , 1145 $m$ , 1080 $w$ , 1060 $w$ , 1045 $m$ , 1030 $m$ , 1005 $m$ , 990 $m$ , 975 $m$ , 925 $w$ , 890 $m$ , 750 $m$ , 740 $m$ , 720 $w$ , 690 $w$ , 650 $w$ , 625 $w$   $cm^{-1}$ .

NMR.-Spektrum in Deutero-dimethylsulfoxid: 10,5  $s$  (Indol-NH); 7,6–6,7  $m$  (arom. Protonen); 2,00 und 2,05 Doppelsignal (N-COCH<sub>3</sub>); 0,87  $d$ ,  $J = 7$  Hz (–CH–CH<sub>3</sub>).

Massenspektrum: M<sup>+</sup> 368 (100), 293 (10), 249 (12), 235 (13), 234 (18), 222 (18), 221 (13), 220 (18), 208 (12), 194 (22), 193 (12), 182 (22), 180 (26), 168 (33), 167 (32), 158 (25), 157 (24), 156 (15), 155 (12), 154 (26), 144 (14), 130 (33), 118 (17), 109 (17), 108 (19).

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (368,44) Ber. C 68,24 H 6,57 N 7,61% Gef. C 67,92 H 6,58 N 7,91%

*Acetylierung von Xa mit Acetanhydrid in Pyridin zu XIa.* 75 mg der kristallinen Verbindung *Xa* liess man über Nacht in Pyridin mit Acetanhydrid stehen. Nach dem Eindampfen der Reagenzien wurde der Rückstand in Methylchlorid aufgenommen, mit Natriumcarbonatlösung und verd. Salzsäure gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das dünn-schichtchromatographisch einheitliche Acetylierungsprodukt kristallisierte nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel aus Chloroform als Solvat vom Smp. 150–153°. Umkristallisation aus Äthylacetat-Methanol lieferte die reine Verbindung vom Smp. 247–250°.

UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 220$  (4,63), 283 (3,98), 291 (3,93)  $m\mu$  (log  $\epsilon$ ).

IR.-Spektrum (Nujol): 3200 $m$ , 1770 $s$ , 1750 $s$ , 1625 $s$   $cm^{-1}$ .

NMR.-Spektrum: 8,65  $b$  (Indol-NH); 7,7–6,9  $m$  (arom. Protonen); 5,10; 4,90; 4,76; 4,56,  $AB$ -System,  $J = 12$  Hz (–CH<sub>2</sub>OAc); 2,21  $s$  (OCOCH<sub>3</sub>); 2,17 und 2,08 Doppelsignal (N-COCH<sub>3</sub>); 1,01  $d$ ,  $J = 7$  Hz (CH–CH<sub>3</sub>).

Massenspektrum: M<sup>+</sup> 410 (100), 234 (12), 221 (12), 220 (18), 208 (12), 206 (18), 194 (31), 193 (18), 182 (24), 181 (26), 180 (48), 168 (29), 167 (46), 156 (15), 155 (16), 154 (37), 144 (13), 130 (31), 128 (18), 124 (15).

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> (410,47) Ber. C 67,30 H 6,39 N 6,83% Gef. C 67,29 H 6,51 N 7,01%

*Oxydation von Xa mit Chromsäure zu XII.* 100 mg des Lactons *Xa* wurden in 10 ml Pyridin gelöst und während 20 Min. bei Raumtemperatur mit 200 mg Chromtrioxid gerührt. Das in Wasser gegossene Reaktionsgemisch zog man viermal mit Methylchlorid aus. Die getrockneten Auszüge wurden eingedampft und der Rückstand an 7 g Kieselgel mit 2% Methanol in Methylchlorid: Äthylacetat (2:1) chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen kristallisierten beim Aufnehmen in Methanol. Smp. nach Umlösen aus Methylchlorid-Methanol 300–302°.

UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 220$  (4,55), 283 (4,01), 291 (3,96)  $m\mu$  (log  $\epsilon$ ).

IR.-Spektrum (KBr): 1770 $s$ , 1750 $s$  (Schulter), 1640–1600 $s$ , 1460–1420 $s$   $cm^{-1}$ .

Massenspektrum: M<sup>+</sup> 366 (100), 293 (25), 251 (15), 250 (15), 236 (36), 235 (16), 234 (22), 222 (23), 220 (12), 208 (19), 206 (12), 182 (13), 180 (19), 170 (12), 168 (21), 167 (24), 154 (12), 138 (16), 130 (11).

*Einwirkung von Benzyloxycarbonylchlorid auf Vallesamin zu Xb.* 100 mg Vallesamin, gelöst in 10 ml Methylenchlorid, rührte man während einer Stunde mit 200 mg Pottasche und 100 mg Benzyloxycarbonylchlorid. Die Suspension wurde filtriert und der nach dem Eindampfen des Filtrates verbliebene Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Die gesammelten dünn-schicht-chromatographisch einheitlichen Fraktionen (65 mg) konnten jedoch nicht kristallisiert werden.

IR.-Spektrum (KBr): 1760s, 1710–1670s, 1460–1420s, 1380w, 1350m, 1320w, 1290m, 1230s, 1210s  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR.-Spektrum: 9,1 s (Indol-NH); 7,5–6,7 m (arom. Protonen); 7,28 s (Phenylprotonen des Benzyloxycarbonyl-Restes); 5,1 s ( $\text{NHCOOCH}_2\text{Ph}$ ); 4,46; 4,27; 4,11; 3,92, AB-System,  $J = 11$  Hz ( $-\text{CH}_2\text{OH}$ ); 0,84 d,  $J = 6,5$  Hz ( $\text{CH}-\text{CH}_3$ ).

*Hydrierung zu Xc:* 40 mg der Benzyloxycarbonyl-Verbindung Xb wurden im Wasserstoffstrom in Gegenwart von 10 mg Palladium-Köhle-Katalysator (10-proz.) während zwei Stunden in Methanol hydriert. Die vom Katalysator getrennte Lösung wurde eingedampft, der Rückstand in 2N Salzsäure aufgenommen, mit Methylenchlorid gewaschen, mit Ammoniak alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base mit Methylenchlorid ausgezogen. Das Amin kristallisierte aus Methylenchlorid-Methanol: Smp. 275–280° (Zers.). – IR.-Spektrum (KBr): 1755s  $\text{cm}^{-1}$ .

Massenspektrum:  $\text{M}^+$  326 (100), 264 (11), 251 (13), 249 (16), 235 (9), 222 (18), 208 (10), 194 (9), 182 (8), 180 (9), 168 (10), 167 (10), 154 (8).

Acetylierung dieser Verbindung (Xc) mit Acetanhydrid in Pyridin ergab erwartungsgemäss das *Derivat XIa*.

*Acetylierung der Benzyloxycarbonyl-Verbindung Xb* mit Acetanhydrid in Pyridin über Nacht lieferte das nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel kristallisierende *Acetat XIb*: Smp. 175–178°. – IR.-Spektrum: 3460m, 1770–1750s, 1690s  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR.-Spektrum: siehe Fig. 3.

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_2$  (502,55) Ber. C 69,30 H 6,02 N 5,57% Gef. C 69,15 H 6,02 N 5,71%

#### SUMMARY

The structures of two novel indole alkaloids, vallesamine and its O-acetate, isolated from *Vallesia dichotoma* RUIZ *et* PAV, have been established as IIIa and IIIb on the basis of extensive NMR. and mass spectral measurements as well as by interconversion with apparicine (I).

Stanford University, Department of  
Chemistry, Stanford, California

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] XLVIII. Mitteilung: J. A. JOULE, H. MONTEIRO, L. J. DURHAM, B. GILBERT & C. DJERASSI, J. chem. Soc. 1964, im Druck.
- [2] K. S. BROWN, JR., H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, Tetrahedron Letters 1963, 1731.
- [3] J. A. JOULE & C. DJERASSI, J. chem. Soc. 1964, 2777.
- [4] M. OHASHI, J. A. JOULE, B. GILBERT & C. DJERASSI, Experientia 20, 363 (1964).
- [5] H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds, Holden-Day, Inc., San Francisco 1964, und Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry, Vol. I: Alkaloids, Holden-Day, Inc., San Francisco 1964.
- [6] V. DEULOFEU, J. DE LANGHE, R. LABRIOLA & V. CARCAMO, J. chem. Soc. 1940, 1051.
- [7] M. HESSE, W. v. PHILIPSBORN, D. SCHUHMAN, G. SPITELLER, M. SPITELLER-FRIEDMANN, W. I. TAYLOR, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. 47, 878 (1964).