

- [24] R. WILLSTÄTTER & F. HOCHEDER, *Liebigs Ann. Chem.* **354**, 205 (1907).
 [25] P. KARRER & A. EPPRECHT, *Helv.* **24**, 1039 (1941).
 [26] L. M. JACKMAN, «Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy», Pergamon Press, London 1959, S. 125.
 [27] O. ISLER & O. WISS in «Vitamins and Hormones» (herausgegeben von R. S. HARRIS, G. F. MARRIAN & K. V. THIMANN), Bd. **17**, S. 53, Academic Press, New York 1959.
 [28] E. C. LADD, U.S. Pat. 2632019 (1953); B. FISZER & J. MICKALSKI, *Roczniki Chem.* **28**, 185 (1954) [Chem. Abstr. **49**, 9493e (1955)]; A. N. PUDOVIK & N. M. LEBEDEVVA, *Ž. obšč. Chim.* **25**, 2235 (1955) [Chem. Abstr. **50**, 9280e (1956)].

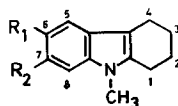
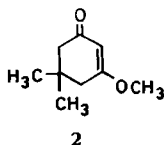
146. Alstophyllin, ein neues Indolalkaloid aus *Alstonia macrophylla* WALL.

von T. Kishi, M. Hesse, C. W. Gemenden, W. I. Taylor und H. Schmid

(18. VI. 65)

Aus der Rinde von *Alstonia macrophylla* WALL. wurden bis jetzt die Alkaloide Villalstonin, Macralstonin, Macralstonidin, Macrophyllin und Alkaloid M isoliert [1]. Bei der systematischen Untersuchung dieser Pflanze fanden wir ein neues Alkaloid, für welches wir den Namen Alstophyllin (**1**) vorschlagen möchten¹). Es ist ein «monomeres» Indolalkaloid, C₂₂H₂₆O₃N₂ (366,44), Smp. 155–158°, [α]_D²⁰ = –151° (Methanol). Im Infrarotspektrum (CDCl₃) erkennt man bei 1616 cm⁻¹ eine starke Absorption, welche zusammen mit einer mittelstarken Bande bei 1640 cm⁻¹ der ungesättigten Gruppe $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{O}- \end{matrix}$ zugeschrieben werden kann. Das Spektrum enthält keine OH-

und NH-Absorptionen. Eine ähnliche Absorption im Infrarotspektrum zeigt die Modellverbindung **2** [2]: Die intensiven Banden bei 1618 und 1650 cm⁻¹ (Chloroform) können der Carbonylgruppe und der enolischen Doppelbindung zugeordnet werden. Das Ultraviolettpektrum von Alstophyllin (**1**) kann als Additionsspektrum der beiden in den Modellverbindungen **2** und **3** enthaltenen Chromophore aufgefasst werden: **1** zeigt folgende Maxima²): 234 (4,69), 258 (4,23) und 294 (3,93).



- 3** R₁ = H, R₂ = OCH₃
4 R₁ = OCH₃, R₂ = H

7-Methoxy-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (**3**) besitzt Maxima bei 233 (4,54), 281 (3,71) und 296 (3,73) und das Dimedonderivat **2** ein Maximum bei 251 (4,30) [2]. Die Addition der Spektren von **2** und **3** ergibt ein dem des Alstophyllins (**1**) ähn-

¹) Alstophyllin entstand auch bei der Spaltung von Macralstonin mit Perchlorsäure oder 2N Salzsäure. Die so erhaltene Verbindung erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit **1**. Über die Struktur des Macralstonins soll in einer späteren Arbeit ausführlich berichtet werden.
²) Die UV.-Spektren wurden in 95-proz. Äthanol aufgenommen. Die Angaben verstehen sich in nm (log_e).

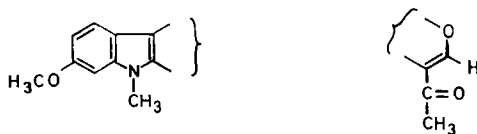
liches Spektrum mit Maxima bei 234 (4,63), 250 (4,27) und 296 (3,74). Im 60-MHz-NMR.-Spektrum (CDCl_3) von **1** sind vier Methylsingulette enthalten: 3,60 ppm (indolisches N(a)-CH_3), 3,88 ppm (aromatisch gebundenes OCH_3), 2,32 ppm (N(b)-CH_3) und 2,08 ppm ($-\text{CO-CH}_3$). Die Aromatenregion (6,60–7,52 ppm) integriert für 4 Protonen; Totalprotonenzahl = 26. Eine Analyse des Aromatenbereichs ergibt, dass das Singulett bei 7,52 ppm (1 Proton) einem vinylischen Proton in der Gruppierung

$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \parallel \quad | \\ -\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{O}-\text{R} \end{array}$ zuzuordnen ist³⁾. Die restlichen drei Protonen sind aromatischer Natur, wovon eines als Dublett mit Zentrum bei 7,32 ppm ($J \sim 10$ Hz) auftritt und die beiden anderen als Multiplett zwischen 6,60 und 6,90 ppm erscheinen. Die normale Vinylregion enthält keine Signale. Es fehlen auch Signale von Aldehydprotonen. Das Carbazolderivat **3** zeigt im NMR. in der Aromatenregion ein Dublett bei 7,32 ppm ($J \sim 9$ Hz, 1 H) und ein Sechslinienmultiplett mit Zentrum bei 6,7 ppm (2 H). Die Signale für die Methoxyl- und die N(a) -Methyl-Gruppe liegen bei 3,83 bzw. 3,50 ppm. Vom Vinylsingulett bei 7,52 ppm abgesehen, gleicht der Aromatenbereich des NMR.-Spektrums von **1** somit sehr dem Aromatenbereich der Modellverbindung **3**. Im NMR.-Spektrum der Modellverbindung **4** erstreckt sich der Aromatenbereich von ca. 6,55 bis 7,2 ppm und ist vollständig verschieden von demjenigen des Alstophyllins (**1**) und von **3**. Das Methoxylsignal wird bei 3,82, das N(a) -Methylsignal bei 3,50 ppm gefunden.

Auf Grund der besprochenen Aromatenmultiplizität des NMR.-Spektrums von Alstophyllin scheiden 5- und 8-Methoxy-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol als chromophore Gruppe für das Alstophyllin ebenfalls aus.

7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol mit oder ohne N(a) -Methylgruppe sowie 6-Methoxyindol zeigen ein charakteristisches UV.-Spektrum mit zwei etwa gleich intensiven Maxima ($\epsilon \sim 4300\text{--}5400$) im Bereich von 265–300 nm. Diese Substanzen unterscheiden sich dadurch in eindeutiger Weise von 5-, 6- und 8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazolen (UV.-Spektren dieser Verbindungen vgl. [5] [12]). Der aus den NMR.-Daten gezogene Schluss hinsichtlich der Lokalisierung der Methoxylgruppe erfährt somit eine Bestätigung.

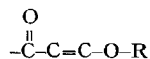
Die folgenden beiden Teilstrukturen sind deshalb im Alstophyllin (**1**) enthalten:



Alstophyllin (**1**) lässt sich unter den üblichen Bedingungen nicht katalytisch hydrieren⁴⁾. Hingegen liefert es bei der Reduktion mit Natriumborhydrid die Dihydroverbindung Alstophyllinol (**5**) ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$, Smp. 170–174°). Das Ultraviolett-

³⁾ Im Plumericin, das die angegebene Teilstruktur besitzt, erscheint das entsprechende Signal bei $\delta = 7,45$ ppm [3].

⁴⁾ Auch im Plumierid [4] und Plumericin [3] lässt sich die in der Gruppierung



vorliegende Doppelbindung nur schwierig hydrieren.

spektrum von **5** ist identisch mit demjenigen des Carbazolderivates **3**, aber deutlich verschieden vom Spektrum der Verbindung **4** (vgl. Fig. 1). Die starke infrarote Carbonyl-Absorption (CDCl_3) bei 1618 cm^{-1} in **1** ist erwartungsgemäss in **5** nicht mehr vorhanden, hingegen eine OH-Bande bei 3630 cm^{-1} . Zwei etwa gleich intensive Banden bei 1622 und 1653 cm^{-1} können aromatischer und einer isolierten $\text{C}=\text{C}$ -Bindungs-Absorption zugeschrieben werden (**3** in CHCl_3 zeigt bei 1625 cm^{-1} eine mittelstarke Aromatenbande). Auch im NMR.-Spektrum (CDCl_3) von **5** zeigen sich die durch die Reduktion der Ketogruppe zum sekundären Alkohol hervorgerufenen charakteristischen Veränderungen: Das Signal des vinylicischen Enoläther-Protons erscheint jetzt bei $6,45\text{ ppm}$ als Singulett mit Feinaufspaltung. Das Singulett der Methylketon-Gruppierung in **1** bei $2,08\text{ ppm}$ ist verschwunden. Anstelle dessen enthält das Spektrum von **5** ein bei $1,06\text{ ppm}$ zentriertes Dublett ($J \sim 7\text{ Hz}$), welches drei Protonen entspricht. Dieser Befund steht mit der Reduktion einer Methylketon-Gruppierung im Einklang. Der Rest des NMR.-Spektrums von **5** ist gegenüber demjenigen von **1** nicht wesentlich verändert. Die Aromatenregion enthält ein bei $7,38\text{ ppm}$ zentriertes Dublett ($J \sim 9\text{ Hz}$, 1 H) und ein bei ca. $6,80\text{ ppm}$ zentriertes Multiplett (2 H). Die Singulette für die OCH_3 -, $\text{N}_{(a)}\text{-CH}_3$ - und $\text{N}_{(b)}\text{-CH}_3$ -Reste werden bei $3,89$, $3,58$ und $2,31\text{ ppm}$ beobachtet; Totalprotonenzahl: $27,9\text{ H}$.

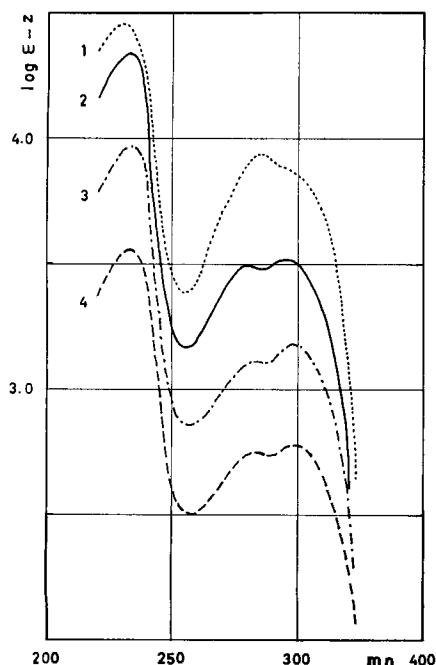


Fig. 1. Ultravioletspektren.

Kurve 1: 6-Methoxy-9-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol (**4**), $Z = 0$.

Kurve 2: 7-Methoxy-9-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol (**3**), $Z = 0,2$.

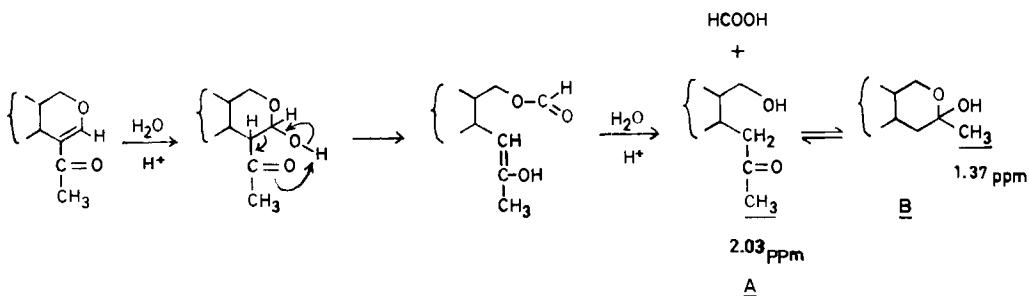
Kurve 3: Alstophyllinol (**5**), $Z = 0,6$.

Kurve 4: Ketonisches Spaltprodukt **6**, $Z = 1,0$.

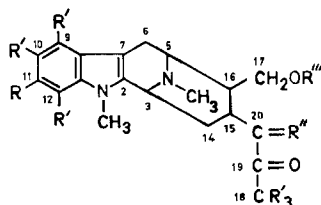
Bei der durch wässrige Salzsäure bewirkten Hydrolyse von Alstophyllin (**1**) entstehen ein dünnschichtchromatographisch und massenspektrometrisch einheitliches ketonisches Spaltprodukt **6** und Ameisensäure. Letztere wurde nach der Reduktion mit Magnesium zu Formaldehyd mit Chromotropsäure eindeutig nachgewiesen [6].

Das Keton **6**⁵⁾ (C₂₁H₂₈O₃N₂, Smp. 165–167°) zeigt ein UV.-Spektrum wie Alstophyllinol (**5**) und **3** (Fig. 1), und im IR. (CDCl₃) Banden bei 3620 cm⁻¹ (OH), 1710 (>C=O) und 1622 cm⁻¹ (aromat. Banden). Das NMR.-Spektrum von **6** gibt die erwarteten Signale in der Aromatenregion (3 H), vinyliche Protonen fehlen. Die Singulette für die OCH₃-, N_(a)-CH₃- und N_(b)-CH₃-Gruppe liegen bei 3,89, 3,58 bzw. 2,38 ppm. Bei 2,03 ppm erscheint ein etwa zwei, bei 1,37 ppm ein etwa einem Proton entsprechendes Singulett. Das Totalintegral (Standard: N_(a)-CH₃-Gruppe) entspricht 27,6 ± 1 Protonen, ein Wert, der mit der massenspektrometrisch ermittelten Protonenzahl 28 gut übereinstimmt. **6** gibt mit Pyridin-Essigsäureanhydrid die Monoacetylverbindung **7**.

Die säurekatalysierte Hydrolyse von Alstophyllin (**1**) lässt sich somit durch folgende Teilformeln wiedergeben:



Die zwei Singulette bei 2,03 und 1,37 ppm im NMR.-Spektrum von **6** lassen sich darauf zurückführen, dass **6** in CDCl₃ zu etwa 2/3 in der offenen Form **A** und zu ~1/3 in der cyclischen Halbketalform **B** vorliegt.



	R	R'	R''	R'''
6	OCH ₃	H	H ₂	H
7	OCH ₃	H	H ₂	COCH ₃
8	H	H	CH ₂	H
9	OCH ₃	D	D ₂	H

Auf Grund dieser sowie hauptsächlich massenspektrometrischer Befunde wird dem Keton die Struktur **6** zugewiesen: Das Massenspektrum (Fig. 2) von **6** zeigt sehr grosse Ähnlichkeit mit demjenigen der Villalstonin-Spaltbase Macrolin (**8**) [7]. **8** besitzt eine Vinylgruppe, aber keine aromatisch gebundene Methoxylgruppe. Dadurch erklärt sich der Unterschied in den Molekulargewichten beider Verbindungen:

⁵⁾ Diese Verbindung liess sich auch unter den Hydrolyseprodukten von Macralstonin isolieren.

338 (8) und 356 (6). Bei Berücksichtigung dieser Verschiedenheiten ist das Fragmentierungsverhalten der zwei ketonischen Spaltprodukte gleich: Bruch der Bindung C(3)–C(14) in 6 ($C_{21}H_{28}O_3N_2$, gef. $356,2114 \pm 17 \times 10^{-4}$, ber. 356,2100 [8]) führt zum

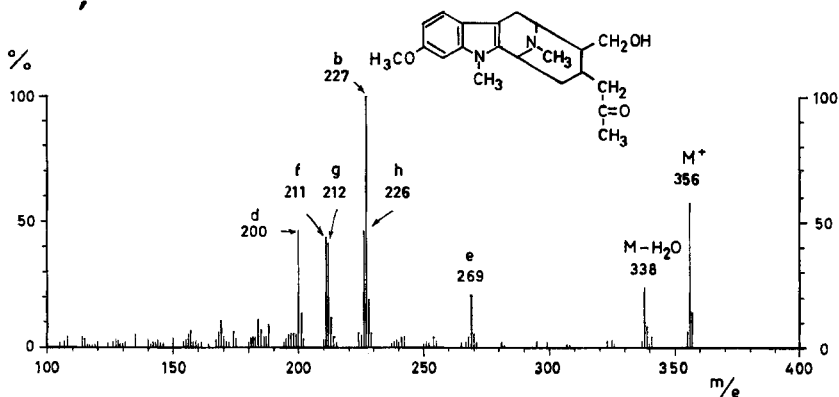
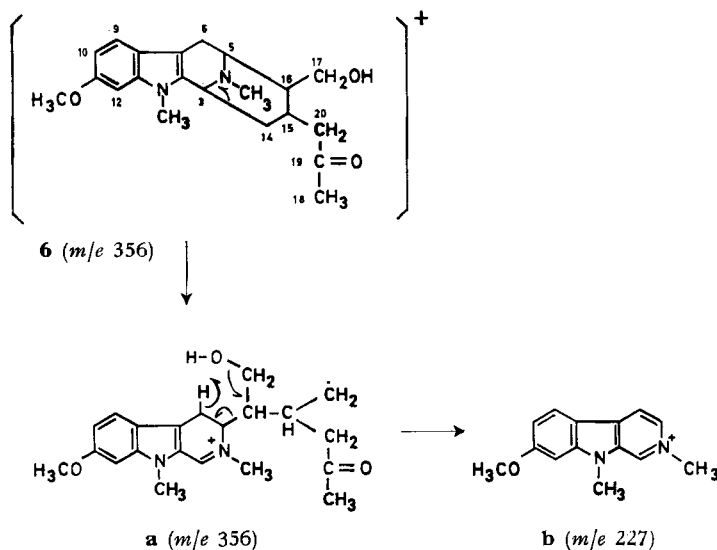
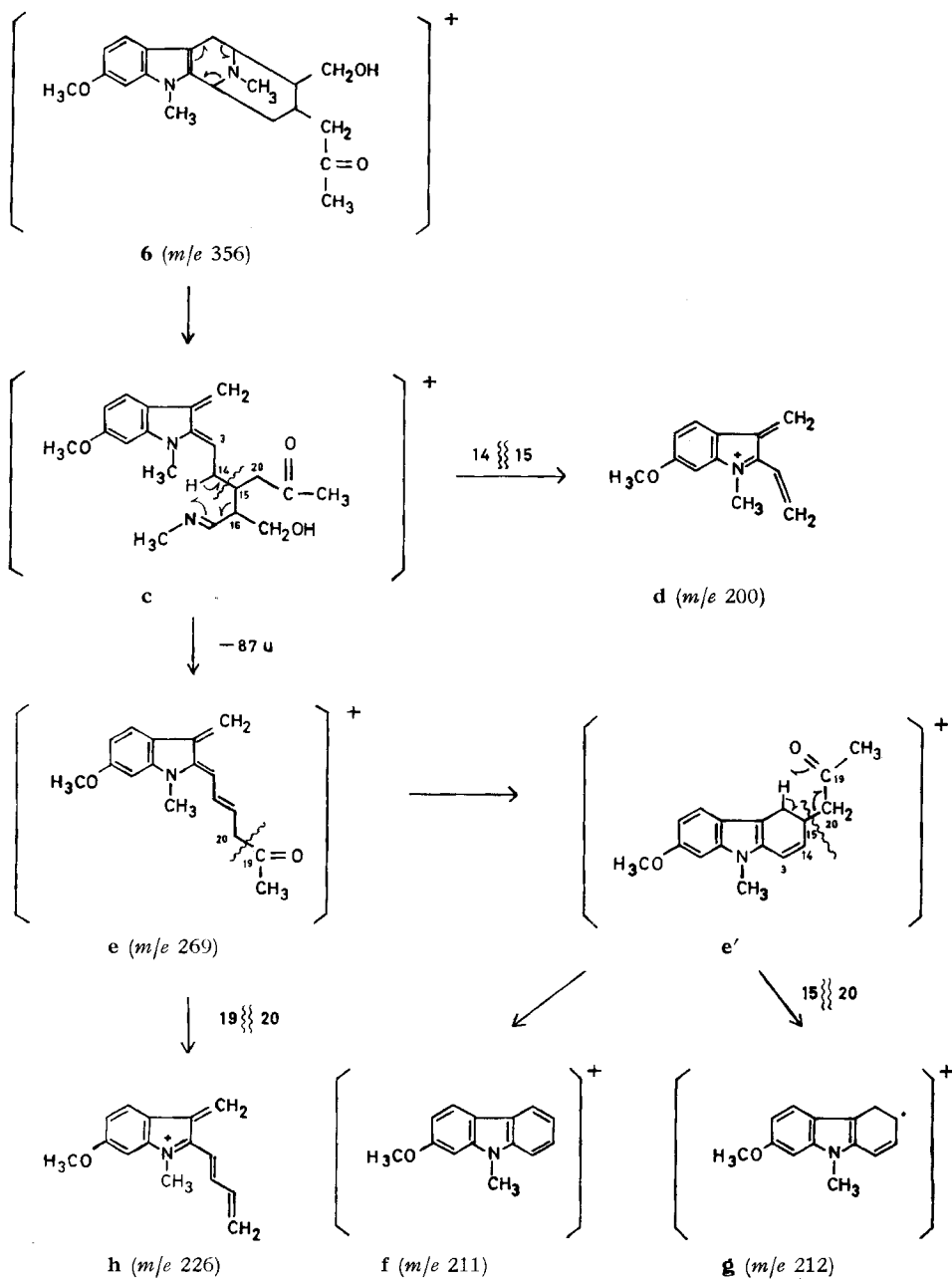


Fig. 2. Massenspektrum des ketonischen Spaltproduktes 6.

Fragment a, welches unter Wasserstoffumlagerung in das aromatische Fragment b übergeht.



Der zweite von uns früher am Macrolin (8) aufgezeigte Fragmentierungsweg [7] wird auch von 5 beschrieben. Die Genese der wichtigsten Fragmente d (m/e 200), e (m/e 269), f (m/e 211), g (m/e 212) und h (m/e 226) ist im Formelschema S. 1354 enthalten. Eine eingehende Diskussion dieses Fragmentierungsschemas wurde bereits früher [7] am Beispiel von Macrolin (8) vorgenommen. In Tabelle 1 sind die wichtigsten Pike der Massenspektren von 6, 7 und 8 einander gegenübergestellt.



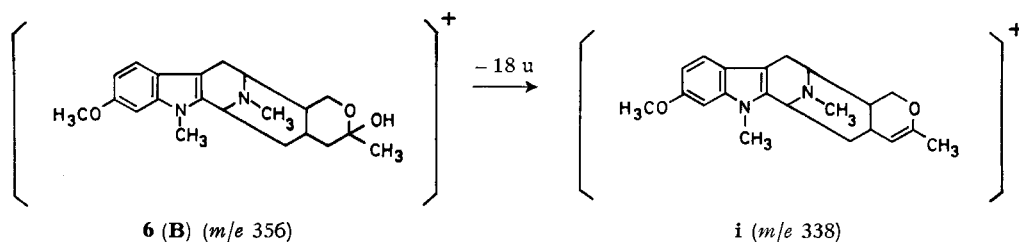
Führt man die Hydrolyse von Alstophyllin (1) nicht mit wässriger Salzsäure, sondern mit $\text{D}_2\text{O-DCl}$ aus, so entsteht ein deuteriertes ketonisches Spaltprodukt 9. Diese Verbindung zeigt im Vergleich zu 6 eine Verschiebung der Massen des Molekular-Ions und des Fragmentes e um 8 u (Tab. 1). Das Fragment-Ion h, welches die

Tabelle 1. Wichtige Pike in den Massenspektren der Alstophyllin-Spaltbase **6**, ihres *O*-Acetylderivates **7**, der deuterierten Spaltbase **9** und des Macrolins (**8**).

6	356	338	269 (e)	226 (h)	227 (b)	212 (g)	211 (f)	200 (d)
7	398	338 ⁶⁾	269	226	227	212	211	200
8	338	320	251	208	197	182	181	170
9	364	345	277	231	230	215	214	203

Methylketon-Gruppierung der Seitenkette nicht mehr enthält, wird nur um 5 u nach höheren Masseneinheiten verschoben. Daraus geht hervor, dass sämtliche H-Atome der Methylgruppe an C-19 durch Deuterium-Atome ersetzt sind. Die im wesentlichen den Indolkern enthaltenden Fragmente **b**, **d**, **f** und **g** sind nur um 3 u verschoben. Unter den Reaktionsbedingungen (siedende 2N DCl) werden also alle aromatischen Wasserstoffatome gegen Deuterium ausgetauscht. Die restlichen beiden Deuteriumatome befinden sich am C-20, was aus den Massenverschiebungen für die Fragmente **e**, **f** und **g** hervorgeht. Fragment **e** enthält noch alle 8 Deuteriumatome, denn der Übergang **9** (*m/e* 364) in **e** (*m/e* 277) führt zu einem Massenverlust von 87 u, der auch beim entsprechenden Übergang von **6** (*m/e* 356) in **e** (*m/e* 269) beobachtet wird. Die Fragmente **f** und **g** besitzen nur noch 3 D-Atome, die alle aromatisch gebunden sind.

Das in D₂O aufgenommene NMR.-Spektrum des oktadeuterierten Spaltstückes **9** als Deuteriochlorid zeigt damit übereinstimmend, dass in der Aromatenregion praktisch keine (< 0,5 H) Absorption mehr vorhanden ist. Da bei den Übergängen **e** → **f** und **e** → **g** die ganze Seitenkette abgespalten wird, wobei insgesamt 5 Deuteriumatome verloren gehen, die carbonylhaltige Seitenkette jedoch maximal 5 gegen Deuterium austauschbare H-Atome enthalten kann, müssen alle diese durch Deuterium ersetzt worden sein. Im Spektrum des ketonischen Spaltproduktes **6** erscheint bei *m/e* 338 ein relativ intensiver Pik, der dem Verlust von Wasser aus dem Molekular-Ion zuzuschreiben ist. Bei der deuterierten Verbindung **9** wird nicht H₂O, sondern HDO (19 u) abgespalten. Da in **9** die C-Atome 5, 6 und 16 D-frei sind, kann das D-Atom nur von einem der an die C-Atome 18 und 20 gebundenen D-Atome herrühren. Die HDO-Abspaltung lässt sich vernünftigerweise nur dann formulieren, wenn das Spaltstück **6** nicht nur in der ketonischen Form **A**, sondern in der ring-tautomeren Form **B** vorliegt, wie dies schon früher aus den NMR.-Daten abgeleitet worden war. Der (*M* – 18)-Pik aus **6** (**B**) ist dann entsprechend **i** zu formulieren. **i** kann dann durch weitere Fragmentierung in die intensiv auftretenden, bereits diskutierten Fragment-Ionen **b**, **d**, **f** und **g** übergehen, die sich auch von **6** (**A**) herleiten lassen.



⁶⁾ Der Pik bei *m/e* 338 in **7** ist sehr klein.

Basierend auf der Struktur von **6** und seiner Bildung zusammen mit Ameisensäure aus Alstophyllin, lässt sich für das letztere die Strukturformel **1** ableiten, die mit den IR-, UV- und NMR-Daten des Alkaloides in bestem Einklang steht. Das trifft auch für das Massenspektrum (Fig. 3) zu.

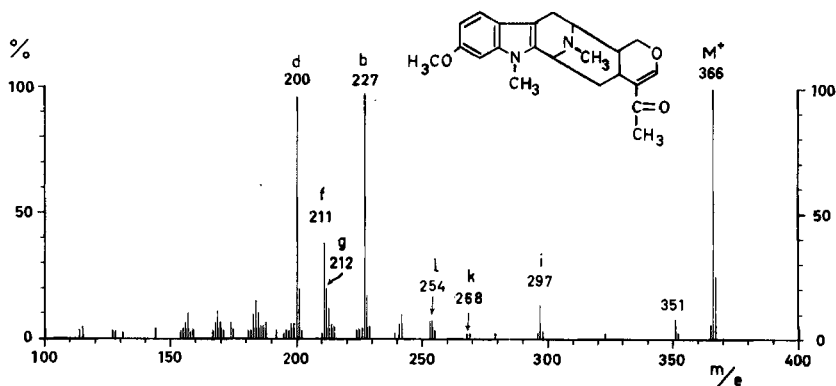
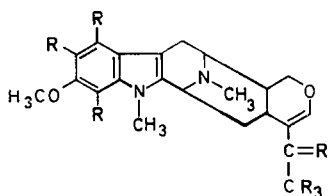


Fig. 3. Massenspektrum von Alstophyllin (**1**).



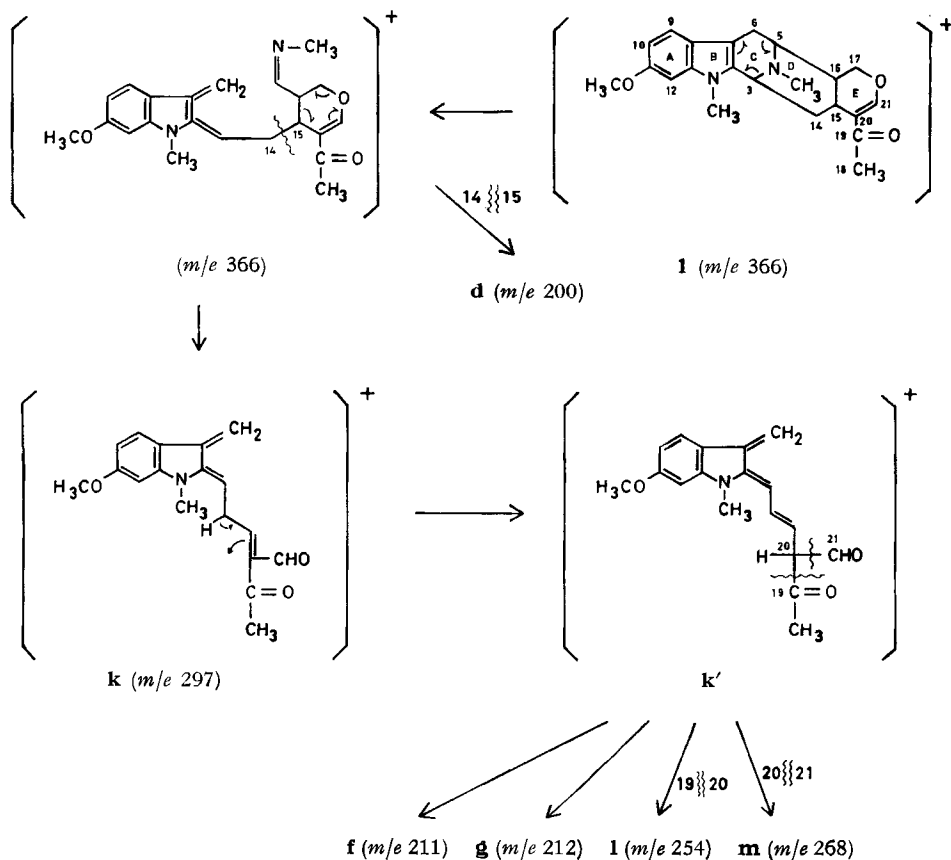
	R	R'
1	H	O
5	H	H, OH
10	D	O

Das Fragmentierungsverhalten von Alstophyllin ist geprägt durch die Möglichkeit von Retro-DIELS-ALDER-Reaktionen in den Ringen C und E; es unterscheidet sich somit in deutlicher Weise von demjenigen des ketonischen Spaltstückes **6**. Das Folgeprodukt dieser beiden «Entcyclisierungs»-Reaktionen ist das Fragment **k** ($C_{18}H_{19}O_3N$; m/e 297) bzw. nach Wasserstoffumlagerung **k'**. Aus **k'** lassen sich zwanglos – analog dem Fragmentierungsschema für das Keton **6** – die Fragmente **g** (m/e 212) und **f** ($C_{14}H_{13}ON$, m/e 211) herleiten. Die Fragment-Ionen mit den Massen m/e 200 und 227 ($C_{14}H_{15}ON_2$) lassen sich als **d** und **b** formulieren. Das Fragment **k'** kann ausser zur Bildung von **g** und **f** noch durch Verlust der C-Acetylgruppe zu **l** ($C_{16}H_{16}O_2N$, m/e 254) bzw. durch Verlust der C-Formylgruppe in geringem Ausmass zu **m** (m/e 268) Anlass geben. Eine Bestätigung der den Fragment-Ionen von Alstophyllin (**1**) zugewiesenen Strukturen wurde durch folgende zusätzliche Informationen erreicht (Tab. 2):

Tabelle 2. Gegenüberstellung der wichtigsten Pike in den Spektren von Alstophyllin (**1**), Alstophyllinol (**5**), Hexadeutero-alstophyllin (**10**) und des Ajmalinderivates **11**.

1	366	297 (k)	254 (l)	253	227 (b)	212 (g)	211 (f)	200 (d)
5	368	299	–	253	227	212	211	200
10	372	303	257	256	230	215	214	203
11	322	253	–	–	197	182	181	170

Der durch Natriumborhydrid-Reduktion aus **1** erhaltene Alkohol **5** zeigt nur den Molekulargewichtspik und das Fragment-Ion **k** um 2 u verschoben; alle anderen



wichtigen Pike liegen bei gleichen Massenzahlen wie im Spektrum von **1**. Zusätzlich jedoch treten im Spektrum von **5** Pike auf, die einen Verlust von Wasser sowohl aus dem Molekular-Ion als auch aus **k** anzeigen. Das durch Spaltung von Macralstonin mit $\text{DCl-D}_2\text{O}$ erhaltene Hexadeuteroalstophyllin (**10**)¹ zeigt die wichtigen Pike des Spektrums von **1** entweder um 3 u (**d**, **b**, **f**, **g**, **l**) oder um 6 u (**k**, M^+) verschoben. Wie in **9** sind sowohl alle aromatischen Wasserstoffatome wie auch alle Wasserstoffatome der der Ketongruppe unmittelbar benachbarten C-Atome gegen Deuterium ausgetauscht. Schliesslich konnte durch Aufnahme des Massenspektrums des partial-synthetisch gewonnenen (siehe unten) Ajmalinderivates **11** (Fig. 4), welches keine aromatisch gebundene Methoxylgruppe enthält, das für **1** vorgeschlagene Fragmentierungsschema bestätigt werden (Tab. 2), womit die Struktur **1** von Alstophyllin als gesichert angesehen werden kann. Die Stereochemie des Alkaloids ist noch unbekannt. Alstophyllin ist verwandt mit dem kürzlich röntgenographisch aufgeklärten Oxindol-Alkaloid «C» aus *Alstonia muelleriana* [9]. Wahrscheinlich entsprechen sich die zwei Alkaloide auch in der Stereochemie.

Das Ajmalinderivat **11** wurde ausgehend von 21-O-Benzoyl-ajmalin (**12**) [10] erhalten. Zunächst wurde **12** durch Oxydation mit Bleitetraacetat in 21-O-Benzoyl-ajmalal-B (**13**) umgewandelt und dieser Aldehyd mit Natriumborhydrid zum entsprechenden Alkohol **14** reduziert. Das Methojodid dieses 21-O-Benzoyl-ajmalols-B (**15**) liess sich nach HOFMANN zur tertiären Base **16** abbauen. Aus **16** wurde in Gegenwart von Phosphoroxidchlorid Wasser abgespalten, wobei **11** gebildet wurde, dessen Struktur durch spektroskopische Daten bestätigt wurde:

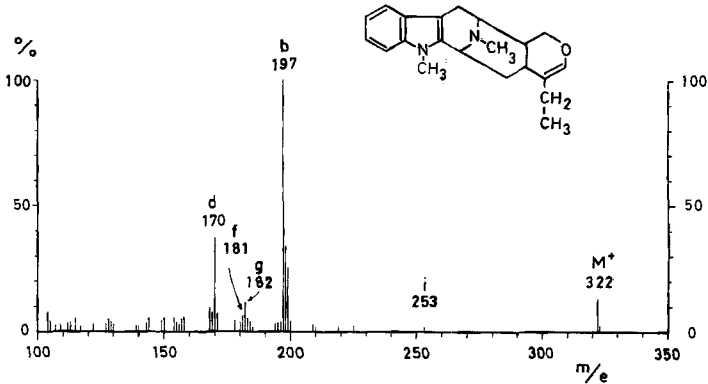
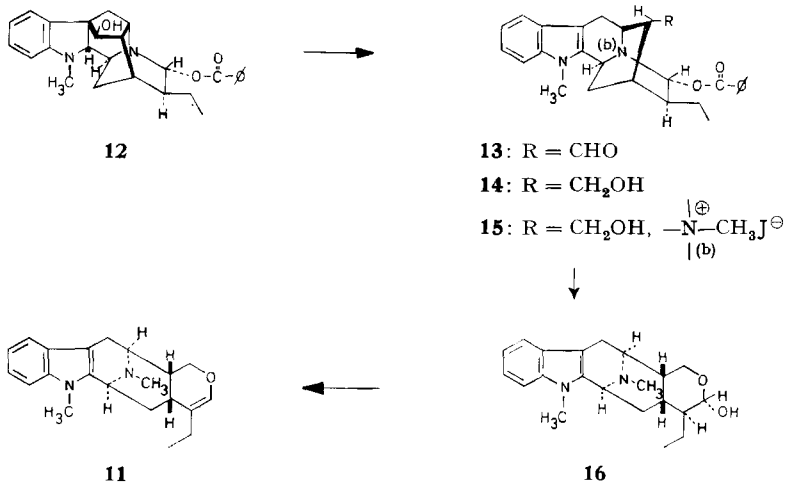


Fig. 4. Massenspektrum des Ajmalinderivates **11**.



Das UV.-Spektrum ist dasjenige eines $N_{(a)}$ -alkylierten Indols. Die intensive IR.-Bande bei 1655 cm^{-1} ist der enolischen Doppelbindung zuzuschreiben. Das NMR.-Spektrum zeigt die für die Struktur **11** zu erwartenden Signale (siehe exp. Teil), von denen nur das Feinaufspaltung zeigende Singulett des H an C-21 bei 6,05 ppm hervorzuheben ist.

In einem weiteren Experiment haben wir aus 21-O-Acetyl-ajmalin [11] in analoger Reaktionsfolge ebenfalls die Verbindung **11** erhalten können.

Die Physikabteilung der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE (Leitung Dr. KOFLER) stellte uns ihr Massenspektrometer (MS 9) in grosszügiger Weise zur Verfügung, wofür wie sehr danken. Ferner danken wir den Herren PD Dr. W. VON PHILIPSBORN für die Aufnahme von 100-MHz-Spektren, Dr. W. VETTER (Basel) für wertvolle Diskussionen von MS-Spektren und seine vielseitige Hilfe, dem Mikrolabor des Organisch-chemischen Institutes der Universität unter Leitung von Herrn H. FROHOFER für die Analysen und die Aufnahme der IR.-Spektren und dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für die grosszügige Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Die Schmelzpunkte wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt. Die UV.-Spektren wurden in 95-proz. Äthanol aufgenommen, die Angaben verstehen sich in nm (loge) (UNICAM Sp 500). Die NMR.-Spektren wurden, wenn nichts anderes angegeben, in CDCl_3 mit Tetramethylsilan als internem Standard auf einem 60-MHz-Gerät (VARIAN) bzw. 100-MHz-Gerät (VARIAN) aufgenommen. Die Massenspektren wurden auf einem A.E.I.-Gerät Typ MS 9 gemessen; betreffs der Aufnahmetechnik vgl. [13]. IR.-Spektren: Angaben in cm^{-1} . Die Drehungen wurden, wenn nicht anders angegeben, in Methanol durchgeführt. Die Dünnschichtchromatogramme hat man auf Kieselgel-MERCK-G-Platten ausgeführt, präparative Chromatogramme an Kieselgel MERCK 0,05-0,20 mm \varnothing , das mit verdünntem Ammoniak und Wasser gewaschen und bei 110° getrocknet worden war. Sprühreagentien: Cer(IV)-sulfat-Reagens (CR.) (Helv. 29, 1853 (1946); 33, 512 (1950)) und Kaliumjodoplatinat-Lösung (Helv. 35, 29 (1952)). Abdampfoperationen mit Rotationsverdampfer bei maximal 40° Badtemperatur und 12 Torr.

Tabelle 3. Liste der R_{Mac} -Werte *)

	A	B	C
Macralstonin	100	100	100
Alstophyllin (1)	140	130	380
Alstophyllin (5)	86	59	140
Keton 6	92	89	110

*) R_{Mac} -Werte: relative Wanderungstrecke im Vergleich zu Macralstonin auf Kieselgel-G-(MERCK)-Platten mit den Gemischen A (Chloroform-Methanol 50/8), B (Benzol-Essigester-Diäthylamin 7:2:1) und C (Aceton-*n*-Hexan 1:1).

1. *Alstophyllin (1)* aus *Alstonia macrophylla*. Über die Isolierung von Alstophyllin aus der Rinde von *Alstonia macrophylla* WALL. werden wir später – im Zusammenhang mit der Veröffentlichung der Strukturaufklärung von Macralstonin – detailliert berichten. Smp. der aus Methylenchlorid/*n*-Hexan umkristallisierten Verbindung: 155–158°; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -151 \pm 7^\circ$ ($c = 0,326$). UV.: λ_{max} 234 (4,69), 258 (4,23), 294 (3,93); λ_{min} 249 (4,21), 288 (3,89). IR. (CHCl_3): 1640 (O=C=C=O), 1616 (Aromat, O=C=C=O), 1382 (C-CH₃); in CDCl_3 : kein OH, NH. NMR. (60-MHz): 7,52 ppm (1 H, Singulett, O=C=C=O-H), 7,32 ppm (1 H, Dublett $J \sim 10$ Hz, C(9)-H), 6,90–6,60 ppm (2 H, Multiplett, C(10)-H, C(12)-H), 3,88 ppm (Singulett, arom. OCH₃), 3,60 ppm (3 H, Singulett, indol. N_(a)-CH₃), 2,32 ppm (Singulett, N_(b)-CH₃), 2,08 ppm (3 H, Singulett, CO-CH₃); Totalprotonenzahl; gef. 25,9, theoret. 26 H. Massenspektrum: vgl. Fig. 3. Hochoaufgelöste Pike:

Gef.	Ber. [8]	Summenformel
366,1959 \pm 0,0017	366,1943	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$
297,1385 \pm 0,0030	297,1365	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$
254,1190 \pm 0,0013	254,1181	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}$ (ca. 90%)
254,1396 \pm 0,0025	254,1419	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ (ca. 10%)
227,1181 \pm 0,0012	227,1184	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ON}_2$
211,0993 \pm 0,0006	211,0997	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ON}$

3"
CR.: blau \rightarrow braun; Rf-Wert: Tab. 3.

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$ (366,44) Ber. C 72,10 H 7,15 N 7,65% Gef. C 72,18 H 7,25 N 7,73%

2. *Alstophyllinol* (**5**). 146 mg Alstophyllin (**1**) wurden in abs. äthanolischer Lösung 1 Std. mit 500 mg Natriumborhydrid unter Rückfluss gekocht, wobei die Zugabe des Reduktionsmittels in Abständen von jeweils 3 Min. portionsweise erfolgte. Anschliessend hat man Essigsäure zugegeben, die Lösung im Vakuum zur Trockne gebracht, den Rückstand mit verdünnter Ammoniaklösung versetzt und mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Durch Chromatographie des trockenen Chloroformrückstandes an Kieselgel (15 g) mit Chloroform-Methanol (50:1) wurden 15,7 mg reinstes Alstophyllinol neben einer grossen Menge von Mischfraktionen (Alstophyllin + Alstophyllinol) isoliert. Es wurde zweimal aus Äther umkristallisiert: Smp. 170–174°. UV. (vgl. Fig. 1): λ_{max} 233 (4,57), 282 (3,71) und 298 (3,78); λ_{min} 256 (3,45) und 286 (3,70). IR. (CDCl₃): 3630 (OH), 1653 (C=C), 1622 (aromat. Bande), 1380 (C-CH₃). NMR. 7,38 ppm (1 H, Dublett, $J = 9$ Hz, C(9)-H), 6,95–6,60 ppm (2 H, Multiplett, C(10)-H, C(12)-H), 6,46 ppm (1 H, Singulett mit Feinaufspaltung, C(21)-H), 3,89 ppm (Singulett, aromat. O-CH₃), 3,58 ppm (3 H, Singulett, indol. N_(a)-CH₃), 2,31 ppm (3 H, Singulett, N_(b)-CH₃), 1,06 ppm (3 H, Dublett. $J = 7$ Hz, C(19)-CH₃); Totalprotonenzahl: Gef. 27,9, Ber. 28 H. Massenspektrum: m/e 368 (M^+ , 48%), 350 (27%), 299 (5%), 281 (13%), 227 (100%), 212 (21%), 200 (66%). CR.: blau $\xrightarrow{3''}$ braun; Rf-Wert: vgl. Tab. 3.
 $C_{22}H_{28}O_3N_2$ (368,46) Ber. C 71,71 H 7,66 N 7,60% Gef. C 71,85 H 7,42 N 7,38%

3. *Ketonisches Spaltprodukt 6 aus Alstophyllin* (**1**). 59,4 mg Alstophyllin wurden in 10 ml 2N wässriger Salzsäure 4 Stunden unter Stickstoffatmosphäre erhitzt. Die Mischung wurde anschliessend mit 2N Ammoniaklösung unter Eiskühlung basisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels chromatographierten wir den Rückstand an Silicagel mit Chloroform. Neben 4,4 mg Ausgangsmaterial wurden 38,2 mg rohes Keton **6** isoliert, welches nach dreimaliger Umkristallisation aus Methanol 24 mg reines Material ergab. Smp. 165–167°; $[\alpha]_D^{28} = -59^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,343$). UV.: λ_{max} 233 (4,56), 284 (3,75) und 298 (3,78); λ_{min} 256 (3,51) und 290 (3,73) (Fig. 1). IR. (CDCl₃): 3620 (OH), 1710 (C=O), 1622 (aromat. Bande), 1380 (C-CH₃). NMR.: 7,37 ppm (1 H, Dublett, $J = 8,5$ Hz, C(9)-H), 6,95–6,60 ppm (2 H, Multiplett, C(10)-H, C(12)-H), 3,89 ppm (Singulett, aromat. OCH₃), 3,58 ppm (3 H, Singulett, indol. N_(a)-CH₃), 2,38 ppm (3 H, Singulett, N_(b)-CH₃), 2,03 ppm (ca. 2 H, Singulett, C(19)-CH₃), 1,37 ppm (ca. 1 H, Singulett, C(19)-CH₃); Totalprotonenzahl: Gef. 27,6, Ber. 28 H. Massenspektrum: vgl. Fig. 2. CR.: blau $\xrightarrow{3''}$ braun; Rf-Wert: Tab. 3.

$C_{21}H_{28}O_3N_2 M^+$ Ber. 356,2100 Gef. 356,2114 \pm 0,0017

4. *Ameisensäure aus Alstophyllin* (**1**). 2,7 mg Alstophyllin wurden in einer kleinen Destillationsapparatur in 1,5 ml 2N Salzsäure gelöst und zum Sieden gebracht. Das Destillat wurde fraktioniert in kleinen Reagenzgläsern unter Eiskühlung aufgefangen. Der Rückstand wurde wie bei der Darstellung von Keton **6** (Versuch 3) aufgearbeitet, und es konnte dünn-schichtchromatographisch **6** nachgewiesen werden (drei Lösungsmittelsysteme). Eine Fraktion des Destillates (ca. 2 Tropfen) hat man mit 0,5 ml 70-proz. Schwefelsäure und 1,0 mg Chromotropsäure versetzt. Nach 15minütigem Erwärmen des Reagenzglases in einem siedenden Wasserbad trat keine Färbung ein. Zwei andere Destillationsfraktionen (je ca. 2 Tropfen) versetzte man mit ca. 5 mg reinstem (GRIGNARD)-Magnesium, 0,5 ml 70-proz. Schwefelsäure und 1,0 mg Chromotropsäure und erwärmte das Ganze 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad. Bei beiden Proben trat eine rotviolette Farbe auf. Bei einer Blindprobe, die genau so, jedoch ohne Alstophyllin ausgeführt wurde, fiel der Farbttest negativ aus. Die Spezifität dieses Farbtestes wurde mit Formaldehyd und Ameisensäure geprüft: Formaldehyd reagierte positiv, Ameisensäure negativ. Nach Reduktion der letzteren mit Magnesium fiel der Farbttest ebenfalls positiv aus.

5. *Oktadeuteriertes ketonisches Spaltprodukt 9*. 5.1. 5,1 mg Alstophyllin (**1**) wurden mit 8 ml 2N DCI-D₂O erhitzt (vgl. Versuch 3). Nach dem Abkühlen hat man unter Eiskühlung mit 5N NaOD-D₂O alkalisch gestellt und mit CDCl₃ erschöpfend extrahiert. Die organische Phase trocknete man über Na₂SO₄ und brachte sie zur Trockne. Nach Chromatographie an einer kleinen Säule erwies sich das Hauptprodukt dünn-schichtchromatographisch als identisch mit **6** (3 Lösungsmittelsysteme). Massenspektrum: 364 (M^+ , 48%), 345 (11%), 277 (15%), 230 (100%), 215 (49%), 214 (57%), 203 (26%).

5.2. 70 mg Alstophyllin (**1**) wurden wie unter 5.1. beschrieben mit 8 ml 2N DCI-D₂O behandelt. Anschliessend wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne gebracht, der Rückstand in ca. 2 ml

D₂O aufgenommen, die Lösung filtriert, abgedampft und vom Rückstand mit D₂O als Lösungsmittel das NMR.-Spektrum aufgenommen: Die Aromatenregion enthält weniger als 0,5 Proton.

6. *7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol* [12]. 6,5 g Anisidin wurden mit 6,0 g 2-Hydroxy-cyclohexanon auf 130–135° erwärmt, wobei Wasser abdestillierte; danach wurden einige Tropfen konz. HCl zugegeben, wobei erneut Wasser abdestillierte. Nach dem Abkühlen schied sich ein Kristallkuchen ab: aus Methanol 5,8 g farblose Blättchen vom Smp. 141–143°.

7. *7-Methoxy-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol* (**3**) (vgl. [14]). 5,5 g 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol in 35 ml Aceton wurden unter Schütteln portionsweise mit 17 ml Dimethylsulfat und 22 ml 66-proz. Kalilauge behandelt. Nach beendeter Reaktion goss man auf 150 ml Wasser und filtrierte nach einiger Zeit die entstandenen Kristalle ab. Nach mehrmaliger Umkristallisation aus Methanol und Äthanol erhielt man 2,3 g farbloser Prismen, Smp. 95–96°. UV. (Fig. 1): λ_{max} 233 (4,54), 281 (3,71) und 296 (3,73); λ_{min} 256 (3,37) und 286 (3,69). IR. (CHCl₃): 1625, 1574 (aromat. Banden). NMR.: 7,32 ppm (1 H, Dublett, $J = 9$ Hz, C(5)-H), 6,85–6,55 ppm (2 H, Multipl. C(6)-H, C(8)-H), 3,83 ppm (3 H, Singulett, aromat. OCH₃), 3,50 ppm (3 H, Singulett, N-CH₃), 2,66 ppm (4 H, Multipl., Protonen an C(1) und C(4)), 1,86 ppm (4 H, Multipl., Protonen an C(3) und C(2)); Totalprotonenzahl: Gef. 17,2, Ber. 17 H. Massenspektrum: m/e 215 (M^+ , 100%), 200 ($M - CH_3$, 74%), 187 ($M - C_2H_4$, 64%), 172 (m/e 187 - CH₃, 17%), 144 (20%).

C₁₄H₁₇ON (215,28) Ber. C 78,10 H 7,96 N 6,51% Gef. C 78,42 H 7,75 N 6,48%

8. *21-O-Benzoyl-ajmalal B* (**13**). 2,2 g 21-O-Benzoyl-ajmalin (**12**) wurden in 100 ml Methylchlorid gelöst und mit 2,65 g (1,1 Moläquivalente) Bleitetraacetat versetzt. Nach 5 Min. Stehen bei Zimmertemperatur wurde durch eine kurze Säule von Aluminiumoxid (WOELM, neutral, Aktivität III) filtriert. Der rohe Aldehyd (1,5 g) kristallisierte aus Äther. Smp. 188–189,5°. UV.: λ_{max} 229 (4,73), 275 Schulter (3,91), 282 (3,93), 292 Schulter (3,84); λ_{min} 208 (4,36) und 252 (3,59). IR. (Nujol): 1705 und 1722 (2 C=O).

C₂₇H₂₈O₃N₂ (428,51) Ber. C 75,67 H 6,59% Gef. C 75,35 H 6,73%

9. *21-O-Benzoyl-ajmalol B* (**14**). 1,2 g des rohen 21-O-Benzoyl-ajmalals B (**13**) wurden in methanolischer Lösung bei 10° mit Natriumborhydrid reduziert. Nach 90 Min. hat man den Überschuss an Natriumborhydrid durch Zugabe von Essigsäure zerstört, ammoniakalisch gestellt und mit Methylchlorid extrahiert. Rohausbeute: 1,05 g. Einen Teil des Alkohols kristallisierte man aus Äther und Methanol um: Smp. 223–224°. UV.: λ_{max} 229 (4,73), 276 Schulter (3,88), 283 (3,91), 292 Schulter (3,82); λ_{min} 209 (4,39) und 253 (3,54). IR. (Nujol): 1729 (C=O).

C₂₇H₃₀O₃N₂ (430,52) Ber. C 75,32 H 7,02% Gef. C 75,37 H 7,11%

Das in üblicher Weise bereitete *Methojodid* **15** wurde aus Methanol-Äther umkristallisiert; Smp. 268–270°. UV.: λ_{max} 224 (4,45), 285 (3,58); λ_{min} 216 (4,43) und 264 (3,28). IR. (Nujol): 1734 cm⁻¹ (C=O).

C₂₈H₃₃O₃N₂J (572,48) Ber. C 58,74 H 5,81% Gef. C 58,25 H 5,91%

10. *Ajmalinderivat* **11**. 1,4 g N_(b)-Methyl-21-O-benzoyl-ajmalol-B-jodid (**15**) wurden 10 Min. in 50 ml wässrigem Methanol, welches 5 ml 2N Natronlauge enthielt, auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum hat man den Rückstand mit Methylchlorid extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über MgSO₄ das Lösungsmittel abgedampft. Das amorphe Reaktionsprodukt **16** (644 mg, keine Carbonylbande im IR.) konnte nicht kristallin erhalten werden. Es wurde in 6 ml Collidin und 2 ml Phosphoroxidchlorid gelöst und für 2 Std. bei 130° gehalten. Danach hat man im Vakuum eingedampft, den Rückstand an Aluminiumoxid (WOELM, Aktivität III) chromatographiert und aus Äther umkristallisiert. Smp. 176–178°; $[\alpha]_D = -230^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl₃). UV.: λ_{max} 229 (4,59), 285 (3,90), 293 (3,83); λ_{min} 210 (4,33), 252,5 (3,33) und 291 (3,82), 279 Schulter (3,81). IR. (Nujol): 1655 (C=C-O). NMR.: 7,80–6,85 ppm (4 H, Aromatenmultipl.), 6,05 ppm (1 H, Singulett mit Feinaufspaltung, C(21)-H), 3,63 ppm (3 H, Singulett, N_(a)-CH₃), 2,42 ppm (3 H, Singulett, N_(b)-CH₃), 0,78 ppm (3 H, Triplett, $J = 7$ Hz, C(19)-CH₃); Totalprotonenzahl: Gef. 27 ± 1, Ber. 28. Massenspektrum: vgl. Fig. 4. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

C₂₁H₂₆ON₂ (322,43) Ber. C 78,22 H 8,13% Gef. C 78,38 H 8,08%

ZUSAMMENFASSUNG

Aus *Alstonia macrophylla* WALL. wurde ein neues Alkaloid, Alstophyllin, isoliert. Auf Grund seiner Hydrolyse in ein ketonisches Spaltstück **6** und Ameisensäure sowie spektroskopischer – insbesondere massenspektrometrischer – Daten wurde ihm die Struktur **1** zuerteilt.

Organisch-chemisches Institut der Universität
Zürich

Research Department, CIBA, PHARMACEUTICAL COMPANY,
Summit, New Jersey

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Cf. M. HESSE, Indolalkaloide in Tabellen, Springer-Verlag, Heidelberg 1964.
- [2] H. HEYMANN, S. S. BHATNAGAR & L. F. FIESER, J. Amer. chem. Soc. *76*, 3689 (1954).
- [3] G. ALBERS-SCHÖNBERG & H. SCHMID, Helv. *44*, 1447 (1961).
- [4] O. HALPERN & H. SCHMID, Helv. *41*, 1109 (1958).
- [5] F. PRUCKNER & B. WITKOP, Liebigs Ann. Chem. *554*, 127 (1943); R. C. ELDERFIELD & S. L. WYTHE, J. org. Chemistry *19*, 693 (1954).
- [6] O. A. STAMM, H. SCHMID & J. BÜCHI, Helv. *41*, 2006 (1958).
- [7] M. HESSE, H. HÜRZELER, C. W. GEMENDEN, B. S. JOSHI, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, Helv. *48*, 689 (1965).
- [8] J. H. BEYNON & A. E. WILLIAMS, Mass and Abundance Tables for Use in Mass Spectrometry, Elsevier, Amsterdam 1963.
- [9] C. E. NORDMAN & K. NAKATSU, J. Amer. chem. Soc. *85*, 353 (1963).
- [10] F. A. L. ANET, D. CHAKRAVARTI, R. ROBINSON & E. SCHLITTLER, J. chem. Soc. *1954*, 1242.
- [11] M. F. BARTLETT & W. I. TAYLOR, U. S. Patent 3169968.
- [12] J. R. CHALMERS, H. T. OPENSHAW & G. F. SMITH, J. chem. Soc. *1957*, 1115.
- [13] M. HESSE, W. VETTER & H. SCHMID, Helv. *48*, 674 (1965).
- [14] G. V. BINST, C. DANHEUX, C. HOOTELE, J. PECHER & R. H. MARTIN, Tetrahedron Letters *1964*, 973.

147. Polare Imprägnierung von Glaskapillaren für die Gas-Chromatographie

von Kurt Grob

(22. VI. 65)

Kapillarkolonnen sind für schwierige gas-chromatographische Analysen ihrer hohen Trennleistung wegen oft unentbehrlich. Die Trennung sehr ähnlich gebauter Isomeren gelingt zwar nicht selten auch auf gepackten Kolonnen, wenn sich eine Trennflüssigkeit finden lässt, welche für das Substanzpaar ausreichend verschiedene Retentionszeiten ergibt. Der Erfolg beruht dann auf dem Ersatz hoher Trennleistung der Kolonne durch hohe Selektivität der Trennflüssigkeit. Enthält die Analysenmischung aber mehr als *ein* schwer trennbares Stoffpaar, so führt in der Regel nur eine stark gesteigerte Trennleistung und damit der Einsatz von Kapillarkolonnen zum Ziele.