

- [17] T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, Discuss. Farad. Soc. Nr. 7, 305 (1949).  
 [18] C. K. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, London 1953.  
 [19] G. HESSE, I. DANIEL & G. WOHLLEBEN, Angew. Chem. 64, 103 (1952).  
 [20] E. STAHL, «Dünnschichtchromatographie», Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962; K. RANDEATH, «Dünnschichtchromatographie», 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse 1965.

## 109. Macralstonin

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

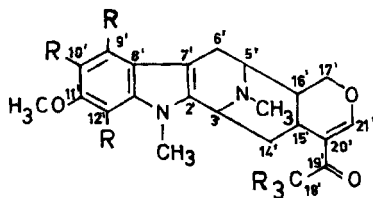
(13. I. 66)

Macralstonin (1) wurde neben Villalstonin und Macralstonidin im Jahre 1934 von T. M. SHARP aus *Alstonia macrophylla* WALL. (*Apocynaceae*) isoliert [1]. An der Charakterisierung sowie an Versuchen zur Strukturaufklärung haben sich ausser SHARP auch TALAPATRA & ADITYA CHAUDHURY (1958) [2] sowie CHATTERJEE & GANGULI (1964) [3] beteiligt. Auf Grund von MS.- und NMR.-Spektren und von Elementaranalysen ist dem Macralstonin die Summenformel  $C_{42}H_{46}O_5N_4$  ( $M = 686$ ) zugeteilt worden [3]. Basierend auf einer Reihe von Farbreaktionen (FRÖHDE: blau; HOPKINS-COLE: rotviolett; GAEBEL: braun; Vanillin-äthanolische Salzsäure: gelb  $\rightarrow$  orange  $\rightarrow$  rotbraun; konz.  $HNO_3$  und  $H_2SO_4$ : gelb bis gelbgrün) sowie wegen des UV.-Spektrums glaubte man Macralstonin zu den eigentlichen Indolalkaloiden zählen zu dürfen. Durch IR.- und NMR.-Spektren und durch Analysen wurde die Anwesenheit einer Methoxylgruppe, dreier  $N-CH_3$ -Reste und einer Hydroxylgruppe, die Anlass zur Bildung eines O-Acetylderivates gibt, nachgewiesen. TALAPATRA & ADITYA CHAUDHURY [2] konnten aus Macralstonin ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon bereiten, was für die potentielle Anwesenheit einer Carbonylgruppe spricht. Das Alkaloid enthält zwei wahrscheinlich tertiäre basische Stickstoffatome. Auf Grund des IR.-Spektrums (Banden bei 1652 und 1628  $cm^{-1}$ ) wurde auf die Anwesenheit einer zu einer enolischen Doppelbindung konjugiert angeordneten Carbonylgruppe geschlossen [3]. Ozonolysenexperimente liessen auf die Abwesenheit von Äthyliden- oder exocyclischen Methylen-Gruppen schliessen. Bei der Zinkstaubdestillation des Alkaloids entstand 3-Äthylpyridin. CHATTERJEE & GANGULI [3] kommen zu dem Schluss, dass das «dimere» Indolalkaloid Macralstonin wahrscheinlich aus einer Heteroyohimbin-Hälfte und einer Dregaminol- oder Burnamicin-artigen Struktur aufgebaut ist (vgl. [4]); ein detaillierter Strukturvorschlag wurde nicht gebracht.

Dem Macralstonin haben wir uns im Zusammenhang mit der Strukturaufklärung des Villalstonins [5] und des neu aufgefundenen *Alstonia*-Alkaloides Alstophyllin [6] zugewandt. Auf die enge Verwandtschaft von Alstophyllin mit Macralstonin wurde bereits hingewiesen [6].

Das von uns aus *A. macrophylla* isolierte Macralstonin (1) zeigt einen Zersetzungspunkt 279–280° und ein  $[\alpha]_D = +22^\circ$  (Chloroform). Im Gegensatz zur früheren Annahme [1] [2] [3] besitzt das Alkaloid die Molekularformel  $C_{43}H_{52}O_5N_4$  (704,88). Dieses Resultat ist das Ergebnis von Elementaranalysen, der Massenspektren von 1 und seinen Derivaten, der Hochauflösung des Molekularionenpikis im Massenspektrum von

**1** und der Bestimmung der Totalprotonenzahl in den NMR.-Spektren von Macralstoninderivaten. Einen wichtigen Einblick in den Bau des Macralstonins liefert seine Behandlung mit 70-proz. Perchlorsäure bei 20°, wobei neben harzartigen Verbindungen in ca. 45% Ausbeute das kristallisierte Alstophyllin (**2**) entstand. Die Verbindung wurde durch Smp., optische Drehung, UV-, IR.- und MS.-Spektren sowie anhand der Rf-Werte in verschiedenen Lösungsmittelsystemen mit dem authentischen Präparat identifiziert [6].



**2**: R = H, Alstophyllin

**11**: R = D

In Spuren entstand noch ein weiterer Stoff, bei dem es sich auf Grund des MS.-Spektrums um ein O- oder N(a)-Demethylalstophyllin handeln könnte.

Dieses Experiment lässt vermuten, dass Alstophyllin (**2**) die eine Hälfte des Macralstonins repräsentiert, was durch einen IR.-Vergleich erhärtet wird. **2** zeigt im IR. (CDCl<sub>3</sub>) eine mittelstarke Bande bei 1648 cm<sup>-1</sup> und eine intensive Absorption bei 1621 cm<sup>-1</sup>, charakteristisch für die C=O- bzw. C=C-Banden der Gruppierung

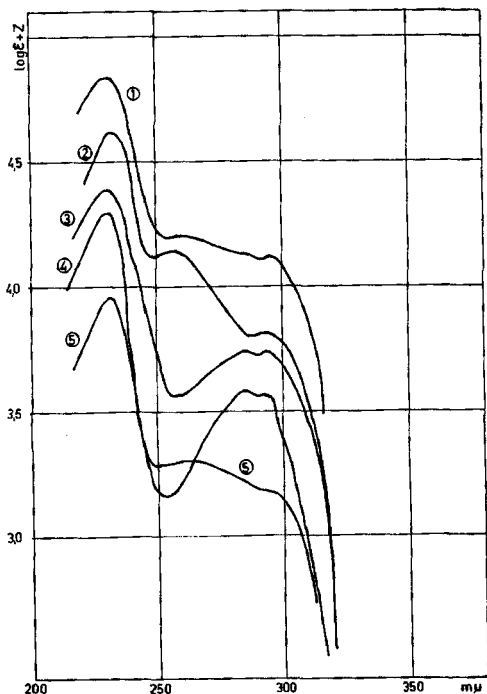


Fig. 1. Ultraviolett-Spektren

Kurve 1: Macralstonin (**1**) ( $Z = 0$ )

Kurve 2: Alstophyllin (**2**) ( $Z = 0,1$ )

Kurve 3: Subtraktionsspektrum von Macralstonin (**1**) und Alstophyllin (**2**) ( $Z = 0,2$ )

Kurve 4: Keton **7** ( $Z = 0,3$ )

Kurve 5: Additionsspektrum von Alstophyllin (**2**) und Keton **7** ( $Z = 1,0$ )

$-\text{O}-\overset{|}{\text{C}}=\overset{|}{\text{C}}-\overset{|}{\text{C}}=\text{O}$ . Die längerwellige Bande fällt mit der starken aromatischen C=C-Absorption von Methoxy-tetrahydrocarbazolen zusammen. Macralstonin lässt im selben Lösungsmittel korrespondierende Banden bei 1645 bzw. 1620  $\text{cm}^{-1}$  erkennen.

Das UV.-Spektrum<sup>1)</sup> von Macralstonin (1) zeigt Maxima bei 230 (4,84), 260 (4,21) und 294 (4,12) und Minima bei 254 (4,21) und 292 (4,11). Subtrahiert man vom UV.-Spektrum des Macralstonins dasjenige des Alstophyllins (2), so erhält man ein typisches Indol-Spektrum (Fig. 1), welches offensichtlich vom Chromophor der anderen Macralstonin-Hälfte stammt. Demnach ist Alstophyllin mit der anderen *indolischen* Hälfte so verbunden, dass keine Konjugation zwischen den chromophoren Gruppen existiert.

Das IR.-Spektrum von Macralstonin in Chloroform zeigt bei 3690 und 3608  $\text{cm}^{-1}$  zwei OH-Banden, bei 1706  $\text{cm}^{-1}$  eine Bande für eine nicht konjugierte aliphatische Ketofunktion und bei 1646 und 1615  $\text{cm}^{-1}$  (intensivste Bande des Spektrums) die Absorption für die  $-\text{O}-\overset{|}{\text{C}}=\overset{|}{\text{C}}-\overset{|}{\text{C}}=\text{O}$ -Gruppierung und den Methoxyindolring. In Nujol wird die Hydroxylabsorption bei 3413  $\text{cm}^{-1}$  beobachtet. Die Bande bei 1706  $\text{cm}^{-1}$  ist höchstens sehr schwach ausgebildet. Die anderen erwähnten Banden für die C=C-Bindung bzw. für die C=O-Gruppierung und die aromatischen Methoxyindol-Doppelbindungen liegen bei 1647 bzw. 1623  $\text{cm}^{-1}$ . Genau dieselben Verhältnisse finden sich in dem in KBr aufgenommenen IR.-Spektrum. Die *zwei* OH-Banden und die Carbonylbande bei 1706  $\text{cm}^{-1}$  im Spektrum, das in Chloroform gemessen wurde, die einzige OH-Bande und das Fehlen der Bande bei 1706  $\text{cm}^{-1}$  im Spektrum in Nujolphase sind, wie auch später noch gezeigt wird, darauf zurückzuführen, dass im Macralstonin (1) ein zu Ring-Ketten-Tautomerie fähiges  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Hydroxyketon-System vorliegt. Das aus Methylenchlorid-Äthanol umkristallisierte Macralstonin liegt, wie die Spektren in fester Phase zeigen, in der ringgeschlossenen Form vor. In Chloroformlösung ist neben der ringgeschlossenen Form auch die offene Hydroxyketon-Gruppierung anwesend. Diese Gruppierung ist in der zweiten Hälfte der Macralstoninmolekel lokalisiert.

Mit Acetanhydrid-Pyridin bildete 1 eine O-Acetylverbindung 3 vom unscharfen Zersetzungspunkt 215–222° mit dem massenspektrometrisch ermittelten Molekulargewicht 746. Sein UV.-Spektrum stimmt mit demjenigen von Macralstonin praktisch überein. Im IR. ( $\text{CDCl}_3$ ) fehlt die OH-Absorption; die Banden für die  $-\text{O}-\overset{|}{\text{C}}=\overset{|}{\text{C}}-\overset{|}{\text{C}}=\text{O}$ -Gruppe finden sich bei 1647 und 1617  $\text{cm}^{-1}$ . Im 1700  $\text{cm}^{-1}$ -Bereich erscheint ein «Dublett» bei 1728 und 1713  $\text{cm}^{-1}$ , das von zwei nicht äquivalenten Acetatcarbonylen (Derivate der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form der ringtautomeren Hydroxyketon-Gruppierung) oder von einer O-Acetylbande und einer Ketonbande (offene Form der Hydroxyketon-Gruppierung) herrühren kann. Eine breite  $\nu_{\text{C-O}}$ -Bande des Acetylrestes befindet sich bei 1250  $\text{cm}^{-1}$ .

Beim Stehen mit methanolischer Salzsäure entstand aus Macralstonin (1) ein bei 202–207° schmelzender O-Methyläther (4) mit korrektem Molekulargewicht im MS.-Spektrum. Wahrscheinlich handelt es sich bei 4 um ein Gemisch der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Methylketale.

<sup>1)</sup> Die UV.-Spektren wurden in 95-proz. Äthanol aufgenommen. Die Angaben verstehen sich in nm ( $\log \epsilon$ ).

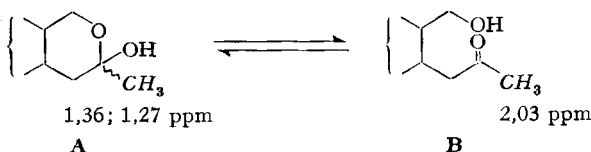
Beim Destillieren von Macralstonin im Hochvakuum bei ca. 300° oder beim Stehenlassen des Alkaloids in einer mit HCl gesättigten Chloroformlösung resultierte neben Ausgangsmaterial das amorphe Anhydromacralstonin (5). Das UV.-Spektrum von 5 ist praktisch identisch mit demjenigen von 1. Im IR. (CDCl<sub>3</sub>) erkennt man die Banden, die für das  $\text{—O—}\overset{|}{\text{C}}=\overset{|}{\text{C}}=\overset{|}{\text{C}}=\text{O}$ -System charakteristisch sind (1650 und 1621 cm<sup>-1</sup>). Eine wenig aufgelöste Bande bei 1670 cm<sup>-1</sup> kann der zweiten enolischen Doppelbindung zugesprochen werden. Es fehlen die Banden von OH- und isolierten Carbonylgruppen.

Mit Platin in Äthanol liess sich Macralstonin (1) nicht hydrieren. Reduktionsversuche mit LiAlH<sub>4</sub> in Tetrahydrofuran und mit den Alkaliborhydriden in Tetrahydrofuran und verschiedenen Alkoholen führten stets zu einer grösseren Anzahl von sehr schwer zu trennenden Substanzen. Macralstonin lieferte mit Methyljodid nur uneinheitliche Produkte. Alle diese Reaktionen wurden deshalb nicht weiter verfolgt.

Von grosser Bedeutung für die Erforschung der Struktur des Macralstonins ist seine Reaktion mit siedender 2N Salzsäure (3 Std.). Neben einer Reihe von Zersetzungsprodukten erhielt man drei kristallisierte Verbindungen. Zwei derselben liessen sich durch IR.- und MS.-Spektren, die Farbreaktionen mit dem Cer(IV)-sulfat-Reagens (CR.) sowie durch Rf-Werte in drei Lösungsmittelgemischen mit Alstophyllin (2) bzw. dessen ketonischen Spaltstück, dem Methoxyketon 6 [6], identifizieren. Da 6 unter denselben Reaktionsbedingungen aus Alstophyllin (2) entsteht [6], ist seine Bildung für die Struktur von Macralstonin nicht relevant.

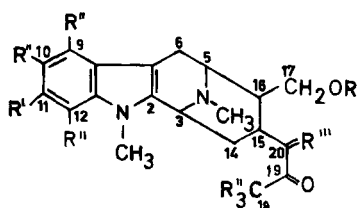
Die dritte Verbindung, 7, schmilzt bei 168–172° (aus Äther-Hexan) und besitzt die Summenformel C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Sie ist mit keiner der bekannten Abbaubasen von Alstophyllin oder von Villalstonin [5] identisch. Das UV.-Spektrum von 7 ist dasjenige eines Indols (Fig. 1, Kurve 4). Wird dieses Spektrum zu dem Spektrum des Alstophyllins addiert, so resultiert eine Kurve, die weitgehend mit dem UV.-Spektrum von Macralstonin (1; Fig. 1, Kurve 1) übereinstimmt. Bei der Base 7 handelt es sich somit um ein Derivat der zweiten Hälfte der Macralstonin-Molekel. Es besitzt, wie aus nachfolgenden Angaben hervorgeht, die Struktur 7, die der Spaltbase 6 aus Alstophyllin, aber ohne kernständige Methoxylgruppe) entspricht. Im IR. (CDCl<sub>3</sub>) finden sich Banden bei 3580 (OH) und 1715 cm<sup>-1</sup> (isoliertes Keton). Im 100-MHz-NMR.-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) beobachtet man Methylsingulette (3H) bei 3,62 und 2,42 ppm einer indol. N<sub>(a)</sub>-CH<sub>3</sub>- bzw. einer N<sub>(b)</sub>-CH<sub>3</sub>-Gruppe. Diese zwei Gruppen absorbieren im Macrolin (8), im Alstophyllin (2) und im Methoxyketon 6 bei etwa den gleichen Resonanzpositionen. In der Aromatenregion zeigt das Spektrum von 7 grosse Ähnlichkeit mit der entsprechenden Region im Spektrum von Macrolin. Bei 2,03 ppm erscheint ein einziges, bei 1,36 und 1,27 ppm ein doppeltes Singulett. Im 60-MHz.-Spektrum fallen die beiden Singulette bei hohen Feldstärken zu einem einzigen zusammen. Die Zahl der Protonen, die zu diesen Signalen Anlass geben, sind ca. 2:0,7:0,3 H. Gefundene Gesamtprotonenzahl der Region 0–6 ppm: 22; berechnet 22. Ganz analog liegen die Verhältnisse beim Methoxyketon 6 [6]: Im jetzt aufgenommenen 100-MHz.-NMR.-Spektrum findet man ebenfalls bei 1,34 ppm (ca. 0,7 H) und bei 1,24 ppm (ca. 0,3 H) je ein Singulett neben einem «Methyl»-Singulett bei 2,01 ppm (2 H). Im übrigen sind die NMR.-Spektren der zwei Basen, vom O-CH<sub>3</sub>-Signal und der aromatischen Re-

gion abgesehen, einander sehr ähnlich<sup>2)</sup>). Wie schon das Methoxyketon **6**, liegt somit die Spaltbase **7** aus Macralstonin in  $\text{CDCl}_3$  in der ringoffenen Ketonform B und der cyclotautomeren Struktur A vor, wobei A ein Gemisch der Stoffe mit  $\alpha$ - und  $\beta$ -ständiger Methylgruppe darstellt.



Das Keton **7** bildet mit Acetanhydrid-Pyridin ein massenspektrometrisch gesichertes O-Acetylderivat  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$  (**9**). Der postulierte Zusammenhang zwischen **6** und **7** wird durch das MS.-Spektrum (Fig. 2) von **7** bewiesen, das grösste Ähnlichkeit mit demjenigen von **6** aufweist, wenn man das Fehlen der aromatischen Methoxygruppe in **7** in Rechnung stellt (Tab. 1)<sup>2a)</sup>.

Beim nur halbständigen Erhitzen von Macralstonin (**1**) mit 2N Salzsäure entstand ein anders zusammengesetztes Reaktionsgemisch als bei der während drei Stunden



|           | R                 | R'               | R'' | R'''                          |
|-----------|-------------------|------------------|-----|-------------------------------|
| <b>6</b>  | H                 | OCH <sub>3</sub> | H   | H <sub>2</sub>                |
| <b>7</b>  | H                 | H                | H   | H <sub>2</sub>                |
| <b>8</b>  | H                 | H                | H   | <sup>21</sup> CH <sub>2</sub> |
| <b>9</b>  | COCH <sub>3</sub> | H                | H   | H <sub>2</sub>                |
| <b>12</b> | H                 | OCH <sub>3</sub> | D   | D <sub>2</sub>                |
| <b>13</b> | H                 | D                | D   | D <sub>2</sub>                |

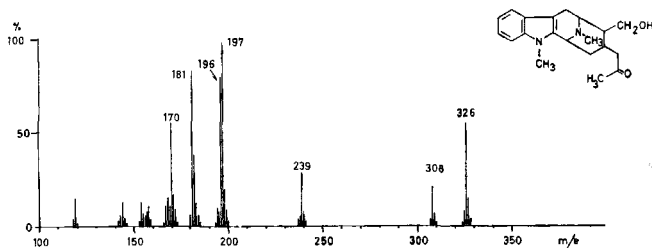


Fig. 2. Massenspektrum des Ketons **7**

<sup>2)</sup> Vermutlich entsprechen sich **6** und **7** auch stereochemisch.

<sup>2a)</sup> Der intensive Pik bei  $m/e$  182 im Massenspektrum von Keton **7** entspricht, wie die Hochauflösung neuerdings gezeigt hat, zu ca. 20% der Summenformel  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_1$  (**i**) und zu ca. 80%  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2$  (**N**<sub>(a)</sub>- oder **N**<sub>(b)</sub>-Desmethylderivat des Bruchstückes **k**).

Tabelle 1. *Wichtige Pike in den Massenspektren der Macralstonin-Spaltbase 7, der Alstophyllin-Spaltbase 6 und der beiden entsprechenden deuterierten Verbindungen 13 und 12*

|            | 7   | 13  | 6   | 12  |                       |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----------------------|
| <i>m/e</i> | 326 | 335 | 356 | 364 | <i>M</i> <sup>+</sup> |
|            | 308 | 316 | 338 | 345 |                       |
|            | 239 | 248 | 269 | 277 |                       |
|            | 197 | 201 | 227 | 230 |                       |
|            | 196 | 202 | 226 | 231 |                       |
|            | 182 | 186 | 212 | 215 |                       |
|            | 181 | 185 | 211 | 214 |                       |
|            | 170 | 174 | 200 | 203 |                       |

durchgeführten Hydrolyse. Aus 474 mg Macralstonin erhielt man dabei nach Destillation des Reaktionsproduktes im Hochvakuum bei 230° 45 mg «monomere» Substanzen. Die schwerer flüchtigen «dimeren» Verbindungen, zum überwiegenden Teil aus unverändertem Macralstonin (1) und Anhydromacralstonin (5) bestehend, sowie Polymere wurden dadurch quantitativ abgetrennt. Die 45 mg Destillat enthielten auf Grund von Dünnschichtchromatogrammen folgende Basen: Alstophyllin (2, ca. 50%), Macrolin (8, ca. 20%), das Keton 7 (ca. 5%) und das dehydratisierte Keton 10 (ca. 25%)<sup>3)</sup>. Das Methoxyketon 6 konnte nicht nachgewiesen werden. Bei der präparativen Auftrennung liessen sich Alstophyllin, Macrolin und das dehydratisierte Keton 10<sup>4)</sup> in kleinen Mengen praktisch rein isolieren und durch Rf-Werte, Farbreaktionen und vor allem durch MS.-Spektren identifizieren<sup>5)</sup>.

Die Verbindung 10 entstand auch durch Destillation des Ketons 7 bei 230° im Hochvakuum. Im MS.-Spektrum zeigt 10<sup>6)</sup> den Molekulargewichtspik bei *m/e* 308 sowie die Pike bei *m/e* 239, 197, 196, 182, 181 und 170, die hinsichtlich der Massenzahlen mit denjenigen des Ketons 7 übereinstimmen.

Vergleicht man die Resultate der 0,5- und 3-stdg. säurekatalysierten Hydrolyse von Macralstonin (1), so gelangt man zu folgendem Schluss: Nach kurzer Reaktionszeit wird nur Alstophyllin (2), jedoch kein Methoxyketon 6 gebildet; letzteres entsteht vielmehr als sekundäres Produkt aus 2 [6]. Das Keton 7 als Teil der anderen Hälfte entsteht nicht aus Macrolin (8)<sup>6)</sup>, weil unter den Reaktionsbedingungen, die zur Hydrolyse von Macralstonin notwendig sind, aus 8 ausschliesslich harzartige Produkte gebildet werden. 7 muss deshalb wie Macrolin direkt aus Macralstonin entstehen. Bei der energischen Hydrolyse von Macralstonin entstand als flüchtiges Produkt noch Formaldehyd, der mit Chromotropsäure nachgewiesen wurde<sup>5)</sup>.

Es ergibt sich daraus, dass Alstophyllin (2) und Macrolin (8) als die eigentlichen «Hälften» von Macralstonin (1) aufzufassen sind, entsprechend folgender Gleichung:

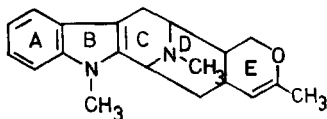
<sup>3)</sup> Die angegebenen Prozentzahlen hat man auf Grund der Intensitäten der mit Kaliumjodoplatinat-Lösung erhaltenen Flecke auf Dünnschichtchromatogrammen roh abgeschätzt.

<sup>4)</sup> Die Struktur der Verbindung 10 wurde nicht weiter untersucht. Es ist wahrscheinlich, dass die Doppelbindung im Ring E cyclisch und nicht semicyclisch angeordnet ist.

<sup>5)</sup> Die beim Übergang von Alstophyllin (2) in das Methoxyketon 6 frei werdende Ameisensäure wurde nicht nachgewiesen. Vgl. [6].

<sup>6)</sup> Die Hochauflösung der Molekularionenpike von 8 und 10 ergab die Molekularformeln C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> für 8 bzw. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>1</sub>N<sub>2</sub> für 10.

$C_{22}H_{26}O_3N_2$  (2) +  $C_{21}H_{26}O_2N_2$  (8) =  $C_{43}H_{52}O_5N_4$  (1), in der die Bruttoformeln durch hochauflösende Massenspektrometrie gesichert sind.

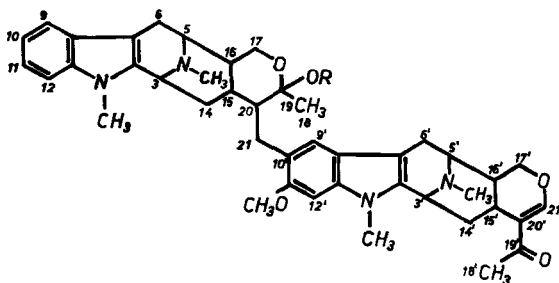


10

**Ableitung der Struktur des Macralstonins (1)** – Man hat sich jetzt die Frage zu stellen, welche Strukturelemente bzw. funktionellen Gruppen der beiden Hälften Alstophyllin (2) und Macrolin (8) im «dimeren» Macralstonin (1) noch vorhanden sind.

1) Wie erwähnt lässt sich das UV.-Spektrum von Macralstonin als Additionsspektrum von Alstophyllin und des Ketons 7 auffassen. Macralstonin enthält somit die zwei Indolssysteme von 2 und 8 und die  $-O-\overset{\text{C}}{\text{C}}-\overset{\text{C}}{\text{C}}-O$ -Gruppierung von 2 in konjugativ unveränderter Weise. Diese Systeme dürfen somit, wenn sie in die Verknüpfung der beiden Hälften einbezogen sind, keine wesentliche Veränderung ihres  $\pi$ -Charakters erfahren haben.

2) Es wurde schon darauf hingewiesen, dass Macralstonin im IR.-Spektrum die Banden für das  $-O-\overset{\text{C}}{\text{C}}-\overset{\text{C}}{\text{C}}-O$ - und das Methoxyindol-System gibt, und in Chloroform, worin es auch in der offenen Form vorliegt, zusätzlich die Bande einer aliphatischen, nicht konjugiert angeordneten Ketogruppe bei  $1706\text{ cm}^{-1}$  zeigt. Macrolin in  $\text{CHCl}_3$

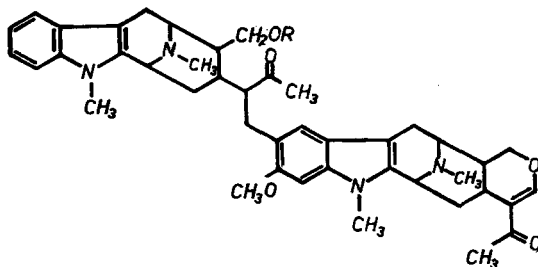


A

1: R = H, Macralstonin

3: R =  $\text{COCH}_3$

4A: R =  $\text{CH}_3$

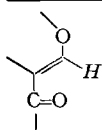
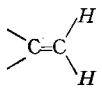
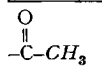
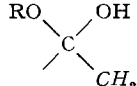


B

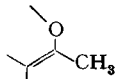
lässt seine Carbonylbande bei  $1681\text{ cm}^{-1}$  erkennen, während sie im 20,21-Dihydro-macrolin bei  $1708\text{ cm}^{-1}$  gefunden wird [5]. Daraus lässt sich schliessen, dass in Macralstonin die (C-20)–(C-21)-Doppelbindung des Macrolins nicht mehr vorhanden ist und dass eines dieser C-Atome an der Verknüpfung mit dem Alstophyllin-Teil beteiligt ist. Hier sei noch erwähnt, dass die Verbindung der beiden Hälften in **1** (5 O-Atome) nicht durch ein Sauerstoffatom erfolgen kann, da im Alkaloid die sauerstoffhaltigen Gruppen des Alstophyllins (3 O-Atome) und eine Hydroxyketon-Gruppierung bzw. die korrespondierende Halbketalgruppe vorliegen (2 O-Atome).

3) Die wichtigsten Signale der in  $\text{CDCl}_3$  aufgenommenen 60-MHz-NMR.-Spektren von Macralstonin (**1**), Alstophyllin (**2**), Anhydromacralstonin (**5**), Macrolin (**8**) und der beiden ketonischen Spaltprodukte **6** und **7** sind in Tabelle 2 aufgeführt. In den Spektren von **1**, **2** und **8** erscheinen die Signale der fünf an Heteroatome gebundene Methylgruppen (aromat.  $\text{OCH}_3$ ,  $2\text{ N}_{(a)}\text{-CH}_3$  und  $2\text{ N}_{(b)}\text{-CH}_3$ ) bei sehr ähnlichen Resonanzpositionen. Im NMR.-Spektrum von **1** fehlen die in der 6-ppm-Region liegenden Signale für die beiden Vinylprotonen am C-21 des Macrolins, während das Singulett des Protons 21' im Alstophyllin auch im Spektrum des Macralstonins vorhanden ist.

Tabelle 2. Wichtige Signale in den 60-MHz-NMR.-Spektren ( $\text{CDCl}_3$ ) von Macralstonin (**1**), Anhydromacralstonin (**5**), Macrolin (**8**), Alstophyllin (**2**) und der ketonischen Spaltbasen **7** und **6**

| Gruppe   | Macralstonin<br><b>1</b>   | Anhydromacralstonin<br><b>5*</b> | Macrolin<br><b>8</b> [5] | Alstophyllin<br><b>2</b> [6] | Keton<br><b>7</b> | Methoxyketon<br><b>6</b> [6] |
|--|----------------------------|----------------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------|------------------------------|
| Zahl der arom. Protonen  | (6H)                       | (6H)                             | (4H)                     | (3H)                         | (4H)              | (3H)                         |
|   | 7,51 (1H)                  | 7,40 (1H)                        | —                        | 7,52 (1H)                    | —                 | —                            |
|  | —                          | —                                | 6,18 (1H)<br>5,96 (1H)   | —                            | —                 | —                            |
| $\phi\text{-OCH}_3$  | 3,91 (3H)                  | 3,13 (3H)                        | —                        | 3,88 (3H)                    | —                 | 3,89 (3H)                    |
| $\text{N}_{(a)}\text{-CH}_3$   | 3,57 (3H)<br>3,54 (3H)     | 3,49 (3H)<br>3,48 (3H)           | 3,60 (3H)                | 3,60 (3H)                    | 3,62 (3H)         | 3,58 (3H)                    |
| $\text{N}_{(b)}\text{-CH}_3$   | 2,37 (3H)<br>2,23 (3H)     | 2,19 (6H)                        | 2,38 (3H)                | 2,32 (3H)                    | 2,42 (3H)         | 2,38 (3H)                    |
|  | 2,06 (3H)<br>1,67 (ca. 2H) | 2,01 (3H)                        | 2,26 (3H)                | 2,08 (3H)                    | 2,03<br>(ca. 2H)  | 2,03<br>(ca. 2H)             |
|  | 1,49 (ca. 1H)              | 1,82 (3H)**                      | —                        | —                            | 1,26<br>(ca. 1H)  | 1,37<br>(ca. 1H)             |

\*) Lösungsmittel:  $\text{CCl}_4$ .

\*\*\*) Das Signal bei 1,82 ppm in **5** ist  zuzuordnen.



Der Integration des 60-MHz-NMR.-Spektrums von **1** wurde die Totalprotonenzahl von 52 zugrunde gelegt; 7,51 ppm (Singulett H-21' + Teil eines Aromatenmultipletts, ungefähr 1,3 H), Aromatenregion 7,7–6,2 ppm (7,0 H), 3,91 ppm (Singulett der aromatischen OCH<sub>3</sub>-Gruppe + Teil eines Multipletts  $\approx$  3,4 H), 3,54 und 3,57 ppm (Singulette der beiden N<sub>(a)</sub>-Methylgruppen + Teil eines Multipletts; die Region 3,7–3,3 ppm zeigt etwa 8 Protonen an); bei 2,37 ppm und 2,23 ppm erkennt man die Singulette der beiden N<sub>(b)</sub>-Methylgruppen, bei 2,06 ppm das Singulett von CH<sub>3</sub>-18' sowie bei 1,67 und 1,49 ppm die Singulette für CH<sub>3</sub>-18 in offener und geschlossener Form im Verhältnis von ungefähr 2 : 1. Bei Verwendung von 2 Mol. Dimedon-methyläther als internem Standard integrierte die Region von 7,7–6,2 ppm für 6,9 Protonen (Durchschnitt von 5 Messungen).

Im 100-MHz-Spektrum erkennt man in der Aromatenregion ein Singulett bei 7,51 ppm, (H an 21'), das noch von einem Multiplett überlagert wird, von ca. 7,4–7,0 ppm Multiplette, bei 6,92 ppm ein Singulett ( $\approx$  2/3 H), bei 6,74 ppm ein Singulett ( $\approx$  1/3 H), bei 6,70 ppm ein Singulett ( $\approx$  2/3 H) und bei 6,40 ppm ein Singulett ( $\approx$  1/3 H). Wir nehmen an, dass die Signale bei 6,92 und 6,70 von den H-Atomen an C-9' bzw. C-12' der ketonischen (**1 B**), die kleinen Signale bei 6,74 und 6,40 ppm von den entsprechenden H-Atomen der halbketalischen Form (**1 A**) herrühren.

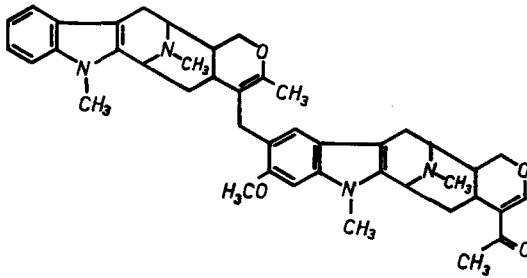
Sehr instruktiv ist das in CCl<sub>4</sub> aufgenommene 100-MHz-Spektrum des Anhydro-nacralstonins (**5**)<sup>7)</sup>, das folgende Signale gibt: Singulett bei 7,40 ppm (1 H an C-21'), bei 7,3 ppm zentriertes dublettartiges Signal (1 H an C-9), bei 6,90 ppm zentriertes Multiplett (3 H an C-10, C-11 und C-12), Singulett bei 6,69 ppm (1 H an C-9') und Singulett bei 6,31 ppm (1 H an C-12'). Die Signale der beiden zuletzt erwähnten Protonen wurden nun nicht mehr in doppelter Form beobachtet. Die Singulette bei 3,49, 3,48 und 3,13 ppm (jeweils > 3 H) sind den zwei N<sub>(a)</sub>-Methyl- und der O-CH<sub>3</sub>-Gruppe zuzuordnen. Die beiden N<sub>(b)</sub>-Methylgruppen fallen zu einem Singulett bei 2,19 ppm zusammen. Die zwei C-Methylgruppen 18' und 18 geben sich als Singulette bei 2,01 und 1,82 ppm zu erkennen. Gesamtprotonenzahl:  $50 \pm 2$  H. Die durch das gleichzeitige Vorliegen der offenen (**1 B**) und cyclischen Form (**1 A**) bei Macralstonin auftretenden Schwierigkeiten kommen im Spektrum der Anhydroverbindung somit nicht mehr vor. Aus der Integration und der Analyse des Aromatenbereiches der NMR.-Spektren von Macralstonin (**1**) und seinem Anhydroderivat **5** folgt somit: a) dass nur 6 aromatische Protonen vorhanden sind, und b) dass zwei aromatische Protonen keine *o*- oder *m*-ständige Nachbarn haben können. Daraus folgt weiter, dass im Macralstonin die Alstophyllin-Hälfte mit seinem C-Atom 10' mit dem C-21 der Macrolin-Hälfte verbunden ist. Das C-Atom-20 kommt als Verknüpfungsstelle nicht in Frage, da dann eine zusätzliche C-Methylgruppe auftreten müsste. Daraus folgt für Macralstonin die Formel **1 (A, B)**.

4) Die Formel **1 (A, B)** für Macralstonin wird durch das folgende Experiment bestätigt: Beim 3-stdg. Erhitzen der Base mit DCl in D<sub>2</sub>O resultierten hexadeuteriertes Alstophyllin (**11**), oktadeuteriertes Methoxyketon **12** und nonadeuterierte Macrolin-Spaltbase **13**. Massenspektrometrisch liess sich der D-Gehalt und die Lokalisation ein-

<sup>7)</sup> Zur Abtrennung von Verunreinigungen musste die nicht kristalline Verbindung im Hochvakuum destilliert werden.

deutig festlegen [6], s. Tab. 1. Nichtdeuterierte Stellen fallen für die Verknüpfung der beiden Hälften weg.

5) Die Massenspektren von Macralstonin (**1**) (vgl. Fig. 3) und von Anhydromacralstonin (**5**) (vgl. Fig. 4) sind einander sehr ähnlich. **1** gibt zusätzlich einige wenige, aber charakteristische Pike, die im Spektrum von **5** fehlen. Der Molekularionenpik von **1** liegt bei  $m/e$  704 ( $C_{43}H_{52}O_5N_4$ )<sup>8)</sup>, unter Wasserverlust geht dies Ion in den Pik  $m/e$  686 ( $C_{43}H_{50}O_4N_4$ ) über. Bei  $m/e$  343 befindet sich der Pik des doppelgeladenen Ions  $m/e$  686. Das Verhältnis der Spitzen  $m/e$  704 zu  $m/e$  686 kommt bei Messungen an verschiedenen Instrumenten unterschiedlich heraus: A.E.I.-MS 9, 340°:100:62<sup>9)</sup>; CEC-21-110 B, 240°:100 zu 17<sup>10)</sup>; ATLAS CH 4, ca. 200°:100 zu 2<sup>11)</sup>; ATLAS SM 1,



5: Anhydromacralstonin

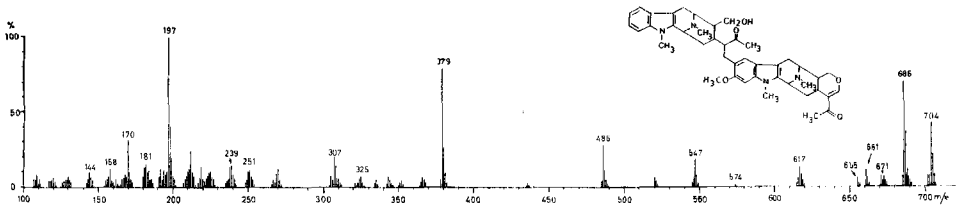


Fig. 3. Massenspektrum von Macralstonin (**1**)

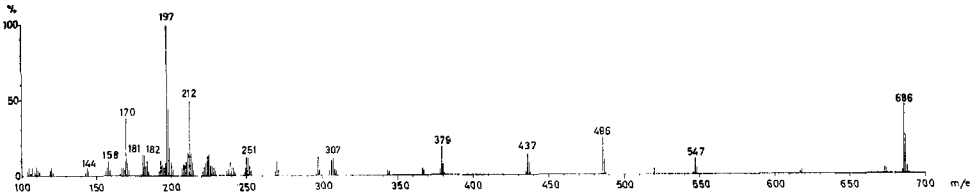
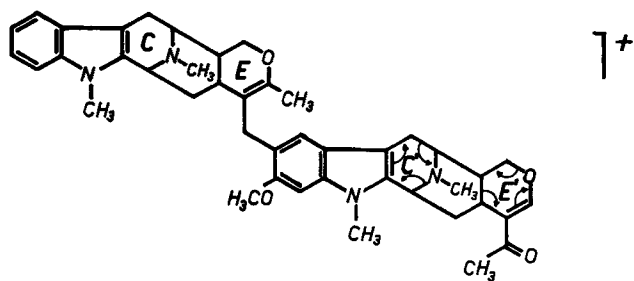


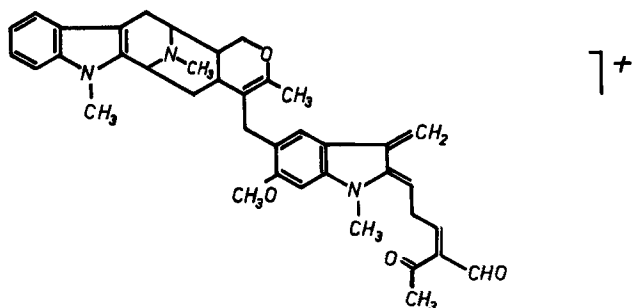
Fig. 4. Massenspektrum von Anhydromacralstonin (**5**)

- <sup>8)</sup> Alle nach der Massenzahl angegebenen Molekularformeln wurden durch Hochauflösung bestimmt; vgl. exp. Teil.
- <sup>9)</sup> Aufnahmebedingungen: Ionenquellentemp.: 340°, 70 eV, 8 KV; zur Hochvakuumschleuse, vgl. [10].
- <sup>10)</sup> Herrn Dr. P. SCHULZE, BELL & HOWELL GmbH, Friedberg, Hessen, Deutschland, danken wir herzlich für die Aufnahme dieses Spektrums. Aufnahmebedingungen: Ionenquellentemp. 240°, 70 eV, 6 KV, Hochvakuumschleuse.
- <sup>11)</sup> Herrn Dr. H. HÜRZELER, CIBA AG, Basel, sind wir für dieses Massenspektrum zu Dank verpflichtet. Aufnahmebedingungen: Ionenquellentemp.: ca. 200°, 70 eV, 3 KV, TO 4, Direkt-einlass.

300°:100 zu 9<sup>11a</sup>). Die unterschiedlichen Resultate sind wohl weniger auf die betr. Ionenquellentemperaturen zurückzuführen als vielmehr auf den unterschiedlichen Bau der verwendeten Ionenquellen. Selbstverständlich wurden in allen drei Fällen dieselben Substanzproben verwendet, was auch dieselben Verdampfungstemperaturen bedingen sollte. Offensichtlich sind die Bezugstemperaturen für die Eichung verschieden. – Wie schon früher besprochen, lässt sich aus **1** durch Erhitzen Wasser abspalten, wobei **5** entsteht. Wir nehmen an, dass auch im Massenspektrometer **5** auf diese Weise gebildet wird und nicht als Folge des Elektronenbeschusses.

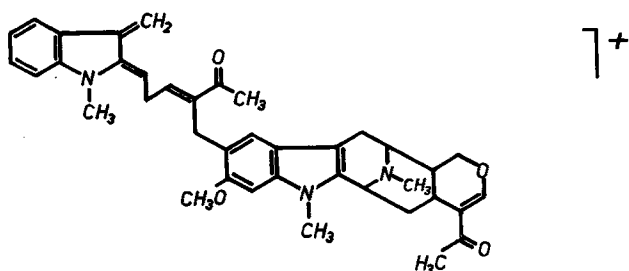


$m/e$  686



**a**

( $m/e$  617)



**b**

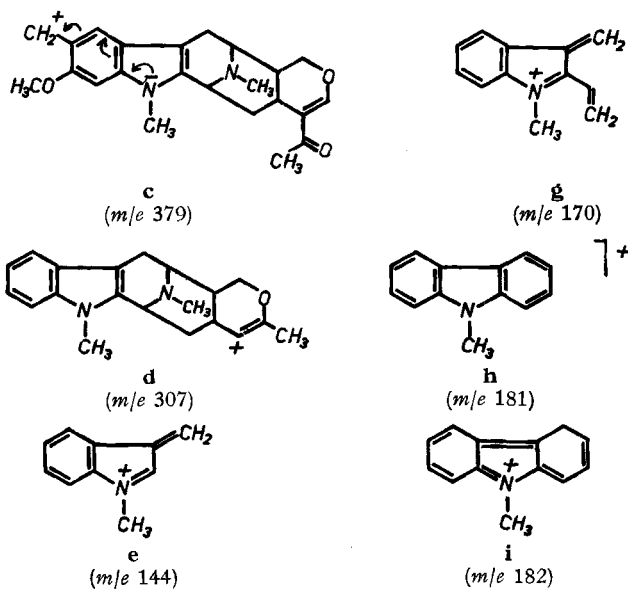
( $m/e$  617)

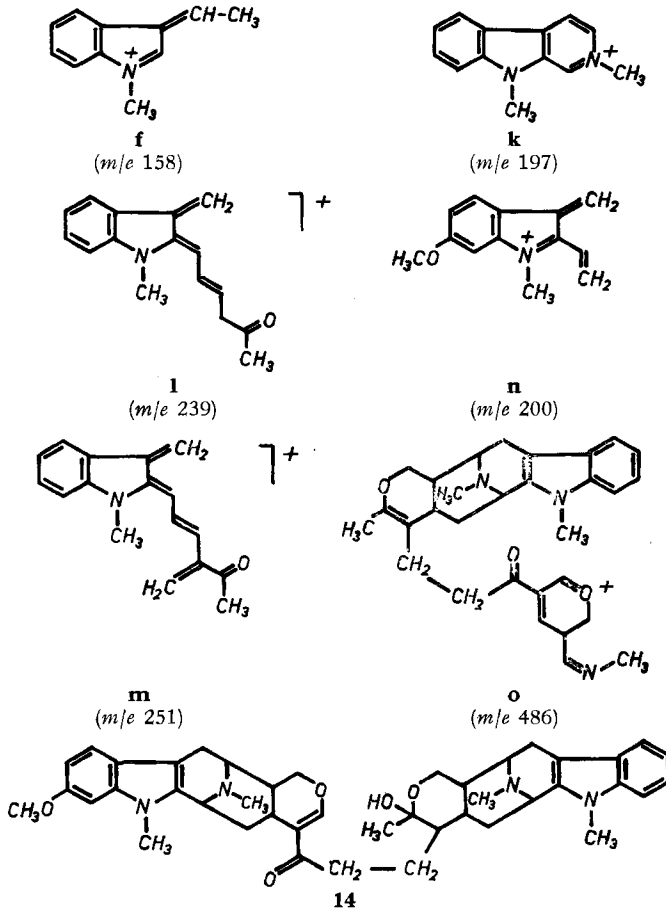
<sup>11a</sup>) Die Aufnahme verdanken wir Herrn Dr. HABFAST (Bremen).

Da die wichtigsten Spitzen in den Massenspektren von **1** und **5** gleich sind, wollen wir zunächst mit der Interpretation der Fragmentierungen von **5** beginnen. Abgesehen von zwei kleinen Piken bei  $m/e$  671 ( $M^+ - \text{CH}_3$ ) und  $m/e$  655 ( $M^+ - \text{OCH}_3$ ) erscheint bei  $m/e$  617 ( $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{N}_3$ ) eine Spitze, die von einem Fragment-Ion gebildet wird, welches formal als Folgeprodukt von zwei Retro-DIELS-ALDER-Reaktionen aufzufassen ist. Ob daran die Ringe C und E oder aber C' und E' beteiligt sind, kann nicht ohne weiteres entschieden werden. In beiden Fällen sind die Ionen **a** oder **b** zu erwarten. Auch der Verlust von 43 u (minus  $\text{COCH}_3$ ) unter Ausbildung der Pike  $m/e$  574 ist sowohl aus **a** als auch aus **b** möglich. Die Spitze bei  $m/e$  486 ( $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{N}_3$ ) lässt sich ohne Einsatz deuterierter Verbindungen nicht vernünftig interpretieren. Im mittleren Massenbereich ( $m/e$  300–400) treten zwei wichtige Pike auf, nämlich  $m/e$  379 (**c**,  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_2$ ) und  $m/e$  307 (**d**,  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ON}_2$ ). Addiert man diese Summenformeln, so gelangt man zur Summenformel  $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{N}_4$  des Molekular-Ions  $m/e$  686. Es handelt sich bei der Bildung von **c** und **d** also um eine Fragmentierung an der Verknüpfungsstelle der beiden Macralstonin-Hälften. Der Pik  $m/e$  379 (**c**) ist wesentlich intensiver als sein (eventuell umgelagerter) Gegenpart  $m/e$  307 (**d**). Dies erklärt sich daraus, dass in **c** die positive Ladung infolge ihrer Benzylstellung besser stabilisiert ist als in **d**.

Im unteren Massenbereich findet man nur Pike, die sich von der Macrolinhälfte ableiten lassen:  $m/e$  144 (**e**), 158 (**f**) [7], 170 (**g**), 181 (**h**), 182 (**i**), 197 (**k**), 239 (**l**) und 251 (**m**) [5] [6]. Die Bestimmung der genauen Massen von **h** und **k** steht in Übereinstimmung mit ihrer Formulierung: **h** =  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}$  und **k** =  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2$ . Die ausschliessliche Bildung dieser sich vom Macrolin-Teil des Macralstonins (**1**) ableitenden Fragment-Ionen und das vollständige Fehlen entsprechender Ionen des Alstophyllin-Teiles, besonders der Ionen  $m/e$  200 (**g** + 30 u) und 227 (**k** + 30 u), steht mit der vorgeschlagenen Struktur für **1** im Einklang (siehe auch später).

Im Gegensatz zu **5** lässt sich von **1** in der offenen Form **B** ein Verlust von 43 u ( $\text{COCH}_3$ ) unter Auftreten des Piks  $m/e$  661 erwarten; dieser Pik tritt tatsächlich auf.





Desgleichen zeigt der Pik  $m/e$  673 die Abspaltung von 31 u ( $\text{OCH}_3$  oder  $\text{CH}_2\text{OH}$ ) aus  $m/e$  704 (**1**,  $M^+$ ) an.

Im übrigen stimmen, wie schon erwähnt, die MS.-Spektren von **1**, bedingt durch Fragmentierung der Form **A**, und **5** weitgehend überein. Das massenspektrometrische Verhalten von O-Acetylmacralstonin (**3**) und O-Methylmacralstonin (**4**) unterscheidet sich nicht von demjenigen des Anhydromacralstonins (**5**). Die Abspaltung von Essigsäure aus **3** bzw. von Methanol aus **4** unter Bildung von **5** erfolgt noch in viel stärkerer Masse als die Abspaltung von Wasser aus **1**. Deshalb ist auch verständlich, dass die Molekularionenpik für **3** bei  $m/e$  746 und für **4** bei  $m/e$  718 weniger intensiv sind als der Molekularionenpik von **1**.

Wir haben oben erwähnt, dass sich der intensive Pik  $m/e$  486 ( $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{N}_3$ ) in den Massenspektren von Macralstonin und seinen Derivaten auf Grund der hierfür angegebenen Strukturen **1** bzw. **3**, **4** und **5** nicht ohne weiteres deuten lässt. Wohl erscheint dies möglich, wenn für Macralstonin die alternative Konstitutionsformel **14** angenommen wird (in entsprechender Weise wären auch die Formeln für die Verbindungen **3**, **4** und **5** zu modifizieren). Eine Verbindung **14** könnte zuerst unter Bildung der An-

hydroform Wasser verlieren. Das gebildete Ion könnte nun im Alstophyllin-Teil eine ähnliche Fragmentierung erleiden, wie sie beim Alstophyllin (2) selbst beobachtet worden ist [6]. Dabei wäre die Bildung der Fragmente  $m/e$  200 (n) und des erwähnten Fragmentes 486 (o) zu erwarten. Ein stärkerer Pik bei  $m/e$  200 tritt jedoch nicht auf. Ausserdem wäre anhand der Formel 14 nicht zu verstehen, weshalb nur der Alstophyllin-Teil und nicht auch der Macrolin-Teil diese Art der Fragmentierung erleidet. Die daraus entstehenden Ionen wären  $m/e$  170 und  $m/e$  516. Der Pik  $m/e$  170 tritt zwar intensiv auf, er lässt sich aber sehr gut anhand der Formel 1 von Macralstonin deuten. Der Pik  $m/e$  516 hingegen fehlt praktisch vollständig.

Ist schon auf Grund dieser Argumente die Formel 14 für Macralstonin unwahrscheinlich, so wird sie noch weniger attraktiv durch das Fehlen der den «Macrolin»-Piken ( $m/e$  170, 181, 182, 197 und 251) entsprechenden «Alstophyllin»-Pike ( $m/e$  200, 211, 212, 227 und 281). Das Fehlen dieser Pike weist sehr stark darauf hin, dass die Alstophyllin-Hälfte im aromatischen Teil mit dem aliphatischen Teil der Macrolin-hälfte zu 1 verbunden ist.

Obwohl die MS.-Spektren von Macralstonin und seinen Derivaten noch nicht vollständig deutbar sind, stützen sie unserer Ansicht nach stark die abgeleitete Formel 1 für Macralstonin. Die säurekatalysierte Spaltung von Macralstonin (1) in Macrolin (8) bzw. das Keton 7 lässt sich ohne weiteres durch Retro-MICHAEL- bzw. Retro-MANNICH-Reaktion deuten. Die Biogenese von Macralstonin andererseits lässt sich als MICHAEL-Kondensation von Alstophyllin (2) mit Macrolin interpretieren.

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für die grosszügige Unterstützung dieser Arbeit. Ferner danken wir den Herren PD Dr. W. VON PHILIPSBORN und Dipl.-Chem. A. DIEFFENBACHER für die Aufnahme der 100-MHz-NMR.-Spektren und dem Mikrolabor unseres Institutes unter Leitung von Herrn H. FROHOFER für die Ausführung der Analysen und Aufnahme der IR.-Spektren. Der eine von uns (T. K.) ist der TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD., Osaka, Japan, für die Gewährung eines Ausbildungsaufenthaltes an der Universität Zürich zu grossem Dank verpflichtet.

### Experimenteller Teil

Bezüglich der allgemeinen Bemerkungen vgl. [6]

#### 1. Extraktion und Isolierung der Alkaloide aus der Rinde von *Alstonia macrophylla*

WALL. – 15 kg gemahlener Rinde wurden mit warmem Methanol percoliert. Man erhielt schliesslich 18 l Methanolextrakt, der im Vakuum auf 550 ml konzentriert wurde, worauf mit 0,16 N Schwefelsäure unter Rühren angesäuert wurde. Anschliessend hat man Unlösliches abfiltriert, den Rück-

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

|                          | A   | B   | C   |
|--------------------------|-----|-----|-----|
| Macralstonin (1)         | 100 | 100 | 100 |
| Villalstonin             | 110 | 163 | 100 |
| Macralstonidin           | 111 | 141 | 122 |
| O-Acetylmacralstonin (3) | 123 | 145 | 204 |
| O-Methylmacralstonin (4) | 128 | 182 | 236 |
| Anhydromacralstonin (5)  | 127 | 182 | 250 |
| Alstophyllin (2)         | 140 | 130 | 380 |
| Methoxyketon 6           | 92  | 89  | 110 |

\*)  $R_{Mac}$ -Werte: relative Wanderungsstrecke der Alkaloide 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).

stand mit 0,5 l Wasser gewaschen und alle vereinigten wässrigen Lösungen mit  $3 \times 400$  ml Methylchlorid ausgezogen. Nach dem Trocknen des organischen Auszuges über  $MgSO_4$  und Verdampfen des Lösungsmittels erhielt man 2,8 g Rückstand («schwache» Basen). Die saure Lösung wurde nun mit Ammoniak auf pH 9–10 gebracht und fünfmal mit je 500 ml Methylchlorid ausgezogen. Dieser Auszug ergab 39,6 g «starke» Basen. Vier weitere, analog durchgeführte Rindenextraktionen ergaben 31,4; 39,2; 19,6; und 12,6 g «starke» Basen und 3,1; 1,5; 1,5; und 1,1 g «schwache» Basen.

*Chromatographie der «starken» Basen:* 39,2 g Rohalkaloide chromatographierte man an Aluminiumoxid (WOELM, Aktivität III;  $33 \times 5$  cm) und erhielt die folgenden in Tabelle 4 zusammengefassten Resultate:

Tabelle 4. *Chromatographie der «starken» Basen*

| Fraktion | Lösungsmittel            | Volumen<br>[ml] | Gewicht<br>[g] | Villalstoninoxalat<br>[g] |
|----------|--------------------------|-----------------|----------------|---------------------------|
| 1        | Benzol                   | 750             | 6,69           | 5,17                      |
| 2        | Benzol                   | 500             | 1,76           | 2,35                      |
| 3        | Benzol                   | 500             | 1,00           |                           |
| 4        | Benzol/Methylchlorid 1:1 | 500             | 0,93           | 5,38                      |
| 5        | Methylchlorid            | 500             | 5,21           |                           |
| 6        | Methylchlorid            | 500             | 1,88           | 0,57                      |
| 7        | Chloroform               | 750             | 1,96           | 0,11                      |
| 8        | Chloroform/Methanol 9:1  | 500             | 3,99           |                           |
| 9        | Methanol                 | 1250            | 3,56           |                           |

1.1. *Villalstonin*: Wie in Tabelle 4 angegeben, erhielt man bei Behandlung der Fraktionen 1–7 mit Oxalsäure Villalstoninoxalat (Zersetzungspunkt:  $235\text{--}240^\circ$ ). Die amorphe freie Base wurde durch Ausäthern einer basisch gestellten Oxalatlösung erhalten<sup>12)</sup>.

1.2. *Macralstonin* (1): Beim längeren Stehen der Fraktion 8 in methanolischer Lösung erhielt man 1,04 g Macralstonin.

1.3. *Macralstonidin*: Die löslichen Oxalate der Mutterlaugen von Villalstoninoxalat wurden nach Umwandlung in die freien Basen (8,1 g) und Chromatographie derselben an Aluminiumoxid (WOELM, Aktivität III;  $18 \times 4,2$  cm) gereinigt. Benzol eluierte zuerst 4,28 g und dann Chloroform 1,3 g Material. Aus dem Chloroformauszug konnten 630 mg Macralstonidin<sup>13)</sup> (Smp.  $290\text{--}300^\circ$  (Zers.)) gewonnen werden.

1.4. *Alstophyllin* (2): Das unter 1.3 erwähnte benzolische Eluat lieferte nach dem Eindampfen 904 mg Basen, die mit Hexan-Äther (1:1) erneut an Alox chromatographiert wurden. Man erhielt schliesslich 406 mg Alstophyllin, welches, aus Methylchlorid/Hexan kristallisiert, einen Smp. von  $155\text{--}158^\circ$  zeigte.

**Macralstonin** (1). – Das durch Chromatographie gewonnene Macralstonin wurde mehrmals aus Methylchlorid/Äthanol umkristallisiert. Smp.  $279\text{--}280^\circ$  (Zers.);  $[\alpha]_D = +22^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 2,0$ , Chloroform). UV.1):  $\lambda_{max}$  230 (4,84), 260 (4,21) und 294 (4,12);  $\lambda_{min}$  254 (4,21) und 292 (4,11); keine wesentliche Veränderung in 0,5N 96-proz. äthanolischer  $H_2SO_4$  und 0,5N 96-proz. äthanolischer NaOH. IR. ( $cm^{-1}$ ) ( $CHCl_3$ ): 3690, 3608 (OH), 1706 (mittelstark,  $>=O$ ), 1646 (mittelstark,  $O-C-C=O$ ), 1615 (sehr stark,  $O-C-C=O$  und Methoxyindolsystem), 1388 ( $C-CH_3$ ); (Nujol): 3413 (OH), 1647 und 1623; höchstens schwache Absorption bei 1706; (KBr): 1647 und

<sup>12)</sup> NORDMAN & KUMRA [8] erhielten Villalstonin aus Methanol in kristalliner Form, Smp.  $235\text{--}270^\circ$ .

<sup>13)</sup> Macralstonidin ( $C_{41}H_{48}O_3N_4$ ) wird zur Zeit in unserem Laboratorium näher untersucht. Auf Grund der bisher vorliegenden Daten scheint es ein «dimeres» Alkaloid, bestehend aus den Hälften Macrolin und  $N_{(a)}$ -Methyl-sarpagin, zu sein, die über  $C_M(19)-O-C_S(10')$  und  $C_M(21)-C_S(9')$ , ähnlich wie im Villalstonin, miteinander verknüpft sind. (M = Macrolin, S =  $N_{(a)}$ -Methyl-sarpagin.)

1623. NMR.: siehe theoretischer Teil. Massenspektrum: vgl. Fig. 3. CR.: schmutzig-blau  $\xrightarrow{3''}$  braun. Rf-Wert: siehe Tabelle 3.

|                                  |                              |                  |                  |  |   |   |
|----------------------------------|------------------------------|------------------|------------------|--|---|---|
| $C_{43}H_{52}O_5N_4$<br>(704,88) | Ber. C 73,26<br>Gef. „ 73,36 | H 7,44<br>„ 7,42 | N 7,95<br>„ 8,11 | 1 OCH <sub>3</sub> 4,41<br>OCH <sub>3</sub> 5,14 | 3(N)CH <sub>3</sub> 6,39<br>(N)CH <sub>3</sub> 6,02 | 2(C)CH <sub>3</sub> 4,26%<br>(C)CH <sub>3</sub> 2,85% |
|                                  | 72,91                        | 7,61             | 8,00             |  |   |   |

*Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum von 1:*

| Gef.                             | Ber. [9] | Summenformel  |         |
|----------------------------------|----------|---|---------|
| 704,3918 ± 35 × 10 <sup>-4</sup> | 704,3937 | C <sub>43</sub> H <sub>52</sub> O <sub>5</sub> N <sub>4</sub> |         |
| 686,3860 ± 49 × 10 <sup>-4</sup> | 686,3832 | C <sub>43</sub> H <sub>50</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> |         |
| 617,3219 ± 37 × 10 <sup>-4</sup> | 617,3253 | C <sub>39</sub> H <sub>43</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> |         |
| 486,2777 ± 30 × 10 <sup>-4</sup> | 486,2757 | C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> |         |
| 379,2014 ± 20 × 10 <sup>-4</sup> | 379,2022 | C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> |         |
| 308,1869 ± 30 × 10 <sup>-4</sup> | 308,1889 | C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>1</sub> N <sub>2</sub> | ca. 80% |
| 308,1294 ± 30 × 10 <sup>-4</sup> | 308,1287 | C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> N              | ca. 20% |
| 307,1820 ± 15 × 10 <sup>-4</sup> | 307,1810 | C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> O <sub>1</sub> N <sub>2</sub> |         |
| 197,1081 ± 10 × 10 <sup>-4</sup> | 197,1079 | C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub>                |         |
| 181,0878 ± 18 × 10 <sup>-4</sup> | 181,0891 | C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>1</sub>                |         |

**3. O-Acetylmacralstonin (3).** – 50 mg Macralstonin (1) wurden in 5 ml Acetanhydrid und 5 ml Pyridin gelöst und bei 40° 24 Std. stehengelassen. Das Reaktionsgemisch gab man unter Eiskühlung in 2N wässr. Ammoniak und schüttelte mit Äther aus. Nach dem Auswaschen des Extraktes mit Wasser hat man diesen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschliessend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zur Abtrennung von unverändertem Ausgangsmaterial an Silicagel (2,5 g) zuerst mit Chloroform, dann mit Chloroform + 5% Methanol chromatographiert. Ausbeute an Rohprodukt: 39 mg; Smp. 215–222° (Zers.) nach dreimaligem Umlösen aus Methanol-Äther. UV.:  $\lambda_{max}$  230 (4,85),  $\approx$  260 (4,23), 284 (4,15), 294 (4,13);  $\lambda_{min} \approx$  254 (4,22), 290 (4,12).

IR. (CHCl<sub>3</sub>): 1730 und 1712 (C=O), 1650 (O–C=C–C=O), 1618 (O–C=C–C=O), 1389 (C–CH<sub>3</sub>), 1250 (C–O-Ester), keine OH- und NH-Absorptionen in CDCl<sub>3</sub>. NMR. (ppm) (100 MHz): 7,53 (1 Singulett H-21'), 7,59–6,99 (Multiplett, aromatische Protonen), 6,90 (1 H, Singulett, C(9')-H), 6,69 (1 H, Singulett, C(12')-H), 3,88 (3 H, Singulett, arom. OCH<sub>3</sub>, Standard), 3,54 und 3,53 (6 H, 2 Singulette, N<sub>(a)</sub>-CH<sub>3</sub> bzw. N<sub>(a')</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,29 und 2,24 (6 H, 2 Singulette, N<sub>(b)</sub>-CH<sub>3</sub> bzw. N<sub>(b')</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,12 (ca. 3 H, Singulett, OCO-CH<sub>3</sub>), 2,07 (ca. 3 H, Singulett, C(19')-CH<sub>3</sub>) und 1,57 (3 H, Singulett, C(19)-CH<sub>3</sub>). Totalprotonenzahl ohne Aromatenbereich (wegen intensiven CHCl<sub>3</sub>-Signals) ab ca. 6,60 ppm: gef. 47,7, ber. 47,0 H. Massenspektrum:  $M^+ = 746$  (5%); Basispik *m/e* 197. Das Spektrum zeigt ausser dem Molekulargewichtspik keine Unterschiede zu demjenigen von Anhydromacralstonin (5). CR.: schmutzig-blau  $\xrightarrow{3''}$  braun; Rf-Wert: vgl. Tabelle 3.

**4. O-Methyl-macralstonin (4).** – 58 mg Macralstonin (1) wurden in 2 ml Methylenchlorid gelöst, mit 5 ml 0,05N methanolischer Salzsäure versetzt und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Lösung hat man im Vakuum zur Trockne gebracht, den Rückstand in Ammoniak aufgenommen und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen des Chloroformauszugs mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> verdampfte man das Lösungsmittel im Vakuum und kristallisierte den Rückstand aus Methanol-Äther und Aceton-Äther um. Ausbeute: 32,5 mg; Smp. 202–207°. Massenspektrum: Ausser dem Molekulargewichtspik bei *m/e* 718 (7,3%) (Basispik: *m/e* 197) zeigt das Spektrum keine nennenswerten Unterschiede zu demjenigen von Anhydromacralstonin (5). CR.: schmutzig-blau  $\xrightarrow{3''}$  braun; Rf-Wert: vgl. Tabelle 3.

**5. Anhydromacralstonin (5).** – 99 mg Macralstonin (1) wurden in Chloroform gelöst und die Lösung auf 12 Kugelrohre verteilt. Beim Abdampfen des Lösungsmittels wurde darauf geachtet, dass das Alkaloid sich als gleichmässiger Film auf die Innenwandung der Kugeln niederschlug. Anschliessend hat man bei 10<sup>-3</sup> Torr zwischen 300 und 350° (Metallbad) destilliert. Nach der Vereinigung der einzelnen Destillate hat man an Silicagel (5 g) mit Chloroform chromatographiert. Neben ca. 30 mg Macralstonin wurden 36,9 mg 5 isoliert. Das aus Methylenchlorid/



Hexan umgelöste Präparat war mikrokristallin. UV.:  $\lambda_{max}$  230 (4,77), 262 (4,24), 294 (4,17);  $\lambda_{min}$  258 (4,23), 290 (4,16). IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 1645 ( $\text{O}-\overset{|}{\text{C}}=\overset{|}{\text{C}}-\overset{|}{\text{C}}=\text{O}$ ), 1613 ( $\text{O}-\overset{|}{\text{C}}=\overset{|}{\text{C}}-\overset{|}{\text{C}}=\text{O}$  und Aromat), 1382 ( $\text{C}-\text{CH}_3$ ). NMR. (100 MHz): siehe theoretischer Teil. Massenspektrum: vgl. Fig. 4. CR.: schmutzigblau  $\xrightarrow{3''}$  braun; Rf-Wert: Tabelle 3.

Anhydromacralstonin entsteht auch beim Behandeln von Macralstonin mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Chloroform. Die Aufarbeitung erfolgte durch Chromatographie. Das Chloroform muss frei von Alkohol sein, da sonst neben **5** auch O-Äthylmacralstonin gebildet wird (chromatographischer und massenspektrometrischer Nachweis).

**6. Alstophyllin (2) aus Macralstonin (1).** – 307 mg Macralstonin (**1**), in 20 ml 70-proz. Perchlorsäure gelöst, standen 1,5 Std. bei Zimmertemperatur. Während dieser Zeit veränderte sich die Farbe der Lösung von Gelb nach Braun. Unter Eiskühlung wurde mit 2N Ammoniak basisch gestellt, mit Chloroform extrahiert, der Auszug mit Wasser gewaschen, anschliessend mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Chromatographie des rotbraunen Rückstandes (292 mg) an 15 g Silicagel mit Aceton/*n*-Hexan (1:4) konnte eine Fraktion mit 71 mg Alstophyllin gewonnen werden. Alstophyllin wurde dreimal aus Methylchlorid/*n*-Hexan umkristallisiert (57,4 mg). Smp. 161–163°, Misch-Smp. 153–158°;  $[\alpha]_D = -154^\circ \pm 5^\circ$  ( $c = 0,31$ ). UV.-, IR.- und Massenspektren sowie die Farbreaktion mit Cer(IV)-sulfat und die Rf-Werte (3 Lösungsmittelsysteme) zeigen keine Unterschiede zu dem aus *Alstonia macrophylla* isoliertem Alkaloid [6].

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$  (366,44) Ber. C 72,10 H 7,15 N 7,65% Gef. C 72,13 H 7,20 N 7,78%

**7. Spaltung von Macralstonin (1) mit verdünnter Salzsäure.** – 7.1. 2N  $\text{HCl}$  in  $\text{H}_2\text{O}$ ; 3 Std.: 203 mg Macralstonin (**1**) wurden in 30 ml 2N Salzsäure 3 Std. unter Rückfluss gekocht (Stickstoffatmosphäre). Nach dem Abkühlen hat man das dunkelrot gefärbte Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit 2N Ammoniak versetzt und mit Essigsäure-äthylester extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 192,8 mg eines rotbraunen Lackes. Die Chromatographie erfolgte an 10 g Silicagel, vgl. Tabelle 5.

Tabelle 5. Chromatographie der Salzsäure-Spaltprodukte von Macralstonin

| Fraktion | Lösungsmittel<br>Aceton/Hexan  | Fraktions-<br>volumen<br>[ml] | Alkaloid-<br>menge<br>[mg] | Substanz   |
|----------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|--|
| 1        | 2:8                            | 70                            | —                          | —  |
| 2        | 2:8                            | 130                           | 6                          | Alstophyllin ( <b>2</b> )                        |
| 3        | 2:8                            | 100                           | 2                          | Gemisch: <b>2</b> + <b>7</b>                     |
| 4        | 2:8                            | 230                           | 11,8                       | Keton <b>7</b>                                   |
| 5        | 3:7                            | 300                           | 12,6                       | Keton <b>7</b>                                   |
| 6        | 3:7                            | 300                           | 9,6                        | Gemisch: <b>7</b> + <b>6</b>                     |
| 7        | 1:1                            | 170                           | 6,9                        | Gemisch: <b>6</b> +<br>Macralstonin ( <b>1</b> ) |
| 8        | Methanol/<br>Chloroform<br>1:1 | 200                           | 130,1                      | Zersetzungsprodukte                              |

7.1.1. *Alstophyllin (2)*: Fraktion 2 zeigte nach Umkristallisation aus Äther/Hexan einen Smp. von 155–163°. Diese Verbindung erwies sich als mit Alstophyllin identisch (Massenspektrum, Rf-Wert und CR.).

7.1.2. *Keton 7*: Die Fraktionen 4 und 5 wurden vereinigt und aus Äther/Hexan dreimal umkristallisiert. Smp. 168–172°;  $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ \pm 7^\circ$  ( $c = 0,28$ ). UV.:  $\lambda_{max}$  230 (4,61), 285 (3,90) und 292 (3,87);  $\lambda_{min}$  254 (3,47) und 291 (3,86); vgl. Fig. 1. IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 1710 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1380 ( $\text{C}-\text{CH}_3$ ); ( $\text{CDCl}_3$ ): 3580 (OH). NMR. (100 MHz): 7,7–6,6 (Aromatenmultiplett), 3,62 (3 H, Singulett,  $\text{N}_{(a)}-\text{CH}_3$ , Standard), 2,42 (3 H, Singulett,  $\text{N}_{(b)}-\text{CH}_3$ ), 2,03 (ca. 2 H, Singulett,  $\text{C}(19)-\text{CH}_3$ ), 1,36 (ca. 2/3 H, Singulett,  $\text{C}(19)-\text{CH}_3$ ), 1,27 (ca. 1/3 H, Singulett,  $\text{C}(19)-\text{CH}_3$ ), Totalprotonenzahl

ohne Aromatenregion ab ca. 6,0 ppm: gef. 22,0, ber. 22 H. Massenspektrum: vgl. Fig. 2. CR.: rötlich; Rf-Wert: vgl. Tabelle 3.

Hochaufgelöster Molekularionenpik:

| Gef.  | Ber. [9] | Summenformel  |
|---|----------|---|
| 326,1994 $\pm$ 15 $\times$ 10 <sup>-4</sup> | 326,1994 | C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> |

7.1.2.1. *O-Acetylketon 9 aus Keton 7*: Ca. 3 mg Keton **7** wurden in 1 ml Pyridin-Essigsäureanhydrid-Gemisch über Nacht bei Zimmertemperatur gehalten und anschliessend im Hochvakuum bei 40° getrocknet. Der nicht-kristalline Rückstand war dünnschichtchromatographisch einheitlich, jedoch eindeutig verschieden von **7**. Massenspektrum: *m/e* 368 (*M*<sup>+</sup>, 30%), 308 (14%), 239 (16%), 197 (100%), 196 (65%), 182 (50%), 181 (95%), 170 (36%).

Hochaufgelöster Molekularionenpik:

| Gef.  | Ber. [9] | Summenformel  |
|---|----------|---|
| 368,2083 $\pm$ 30 $\times$ 10 <sup>-4</sup> | 368,2100 | C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> |

7.1.2.2. *Dehydratisiertes Keton 10 aus Keton 7*: In einem kleineren Destillierkölbchen verteilte man 3 mg Keton **7**, so dass an den Innenwänden ein dünner gleichmässiger Film entstand. Bei 230° (Metallbad) und 10<sup>-3</sup> Torr wurde destilliert. Das einheitliche Destillationsprodukt enthielt kein Keton **7** mehr und erwies sich als identisch mit **10** (Versuch 7.2). Massenspektrum: 308 (*M*<sup>+</sup>, 60%), 239 (23%), 197 (86%), 196 (45%), 182 (27%), 181 (22%), 170 (100%).

7.1.3. *Methoxyketon 6*: Fraktion 6 aus Experiment 7.1 wurde im Vakuum zur Trockne gebracht und erneut an Silicagel (1 g) mit Aceton/Hexan (1:1) chromatographiert. Danach erhielt man 3,4 mg **6**, das nach der Umkristallisierung aus Methanol/Hexan einen Smp. von 146–153° zeigte. Die durch Spaltung mit Salzsäure aus Macralstonin (**1**) erhaltene Verbindung **6** erwies sich als identisch mit dem ketonischen Spaltprodukt **6**, welches durch Säurebehandlung von Alstophyllin (**2**) gebildet wurde (Rf-Wert, IR.- und Massenspektrum, CR.) [6].

7.2. *2N HCl in H<sub>2</sub>O; 0,5 Std.*: 474 mg Macralstonin (**1**) wurden 0,5 Std. mit 60 ml 2N HCl unter Rückfluss gekocht (Stickstoffatmosphäre). Die Aufarbeitung erfolgte nach der unter 7.1 beschriebenen Methode. Das Reaktionsprodukt hat man in 21 Kugelhöhen bei 230° (Metallbad)/10<sup>-3</sup> Torr destilliert. Die vereinigten Destillate (45 mg) wurden an 2,5 g Silicagel chromatographiert. Mit Aceton/Hexan-Gemischen (1:9 bis 1:1) eluierte man das dehydratisierte Keton **10**, Alstophyllin (**2**), Keton **7** und 1,8 mg Macrolin (**8**). Die Identifizierung dieser vier Spaltbasen geschah auf Grund der charakteristischen Massenspektren, der Rf-Werte und der Farbreaktionen mit dem Cer(IV)-sulfat-Reagens, die keine Unterschiede zu denjenigen der authentischen Präparate aufwiesen; vgl. Versuch 7.1.2.2 [6], Versuch 7.1.2 und [5].

7.3. *2N DCl in D<sub>2</sub>O, 3 Std.*: 300 mg Macralstonin (**1**), die in 25 ml 2N DCl-D<sub>8</sub>O gelöst worden waren, wurden 3 Std. unter Rückfluss gekocht (Stickstoffatmosphäre). Die Reaktionslösung liess man abkühlen und stellte sie alkalisch mit 5N NaOD in D<sub>2</sub>O. Die Extraktion erfolgte mit CCl<sub>4</sub>. Der Auszug wurde mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der Rückstand (141 mg) wurde analog Versuch 7.1 chromatographiert. Hexadeuteroalstophyllin (**11**, 9,4 mg), nonadeutertes Keton **7** (**13**, 9,7 mg) und oktadeutertes Methoxyketon **6** (**12**, 10,5 mg) zeigten dünnschichtchromatographisch (3 Lösungsmittelsysteme, CR.) keine Unterschiede zu den entsprechenden nichtdeuterten Spaltprodukten. **12** gab dasselbe Massenspektrum wie das oktadeuterte ketonische Spaltprodukt aus Alstophyllin (**2**) [6].

*Hexadeuteroalstophyllin 11*: Massenspektrum: 372 (*M*<sup>+</sup>, 100%), 303 (13%), 256 (9%), 245 (10%), 230 (100%), 215 (35%), 214 (45%), 203 (78%).

*Nonadeutertes Keton 13*: Massenspektrum: 335 (*M*<sup>+</sup>, 100%), 316 (5%), 248 (15%), 202 (53%), 201 (67%), 186 (28%), 185 (57%), 174 (15%).

7.4. *Nachweis von Formaldehyd*: Eine Lösung von 11,5 mg Macralstonin (**1**) in 5 ml 2N Salzsäure wurde in einer kleinen Destillationsapparatur zum Sieden gebracht. Das Destillat hat man unter Eiskühlung in kleinen Reagenzgläsern fraktioniert aufgefangen. Die erste Fraktion zeigte auf Zusatz von 0,5 ml 70-proz. Schwefelsäure und 1,0 mg Chromotropsäure nach 15 Min. Erwärmen auf dem siedenden Wasserbad eine rotviolette Farbe. Bei einer Blindprobe, die genau so, jedoch ohne Macralstonin ausgeführt wurde, fiel der Farbttest negativ aus.

## ZUSAMMENFASSUNG

Das aus *Alstonia macrophylla* WALL. (*Apocynaceae*) isolierte «dimere» Indolalkaloid Macralstonin lässt sich durch verdünnte Salzsäure in die Villalstonin-Spaltbase Macrolin (**8**) und das ebenfalls aus *Alstonia macrophylla* isolierte Alkaloid Alstophyllin (**2**) spalten. Daraus und auf Grund spektroskopischer Untersuchungen (UV-, IR-, NMR-, Massenspektren) wird für Macralstonin die Struktur **1** abgeleitet.

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich,  
Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basel,  
Research Department, CIBA, PHARMACEUTICAL COMPANY, Summit, New Jersey

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. M. SHARP, J. chem. Soc. 1934, 1227.  
 [2] S. K. TALAPATRA & N. ADITYA CHAUDHURY, Sci. and Cult. 24, 243 (1958).  
 [3] A. CHATTERJEE & G. GANGULI, J. sci. ind. Res. (India) 23, 178 (1964).  
 [4] Cf. M. HESSE, Indolalkaloide in Tabellen, Springer-Verlag, Heidelberg 1964.  
 [5] M. HESSE, H. HÜRZELER, C. W. GEMENDEN, B. S. JOSHI, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, Helv. 48, 689 (1965).  
 [6] T. KISHI, M. HESSE, C. W. GEMENDEN, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, Helv. 48, 1349 (1965).  
 [7] Cf. H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry, Vol. I: Alkaloids, Holden-Day, San Francisco 1964.  
 [8] C. E. NORDMAN & S. K. KUMRA, J. Amer. chem. Soc. 87, 2059 (1965).  
 [9] J. H. BEYNON & A. E. WILLIAMS, Mass and Abundance Tables for Use in Mass Spectrometry, Elsevier, Amsterdam 1963.  
 [10] M. HESSE, W. VETTER & H. SCHMID, Helv. 48, 674 (1965).

## 110. Die Struktur des Alkaloides Pleiomutin: massenspektrometrische Analyse und Partialsynthese

von M. Hesse, F. Bodmer und H. Schmid

(13. I. 66)

In einer vorhergehenden Arbeit berichteten wir über die Isolierung der Pflanzenbase Pleiomutin (**1**) aus *Pleiocarpa mutica* BENTH. [1]. Dieses Alkaloid gehört zur Gruppe der sogenannten «dimeren» Indolalkaloide. Es besitzt die massenspektrometrisch gesicherte Summenformel  $C_{41}H_{50}O_2N_4$  ( $M = 630$ ). Das Alkaloid ist in amorpher Form mit einem  $[\alpha]_D = -97^\circ$  ( $CHCl_3$ ) erhalten worden; an kristallisierten Derivaten sind das Di-hydropikrat (Zersetzungsbeginn  $230^\circ$ ), das Di-hydrostypnät und das Di-methojodid bereitet worden [1]. Das UV.-Spektrum von **1** stellt die überlagerten UV.-Spektren eines Indol- und eines Indolin-Chromophores dar [1]. Im IR.-Spektrum ( $CHCl_3$ ) zeigt sich bei  $1721\text{ cm}^{-1}$  eine Ester-carbonyl-Absorption. Bei der Reduktion von Pleiomutin mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran entsteht das (amorphe) Pleiomutinal (**2**,  $C_{40}H_{50}ON_4$ ,  $M = 602$ ), dessen IR.-Spektrum ( $CHCl_3$ ) keine Absorption mehr im Carbonylbereich enthält. Dafür erscheint bei  $3650\text{ cm}^{-1}$  eine OH-Bande. Die IR.-Spektren von **1** und von **2** zeigen bei  $1613$  bzw. bei  $1613\text{ cm}^{-1}$  die «Indolin»-Bande. Im 60-MHz-NMR.-Spektrum ( $CCl_4$ ) von Pleio-