

27. Über die Alkaloide von *Aspidosperma discolor* A. DC.¹⁾

von N. J. Dastoor, A. A. Gorman und H. Schmid

(2. XII. 66)

In einer vorläufigen Mitteilung [1] wurde über die Isolierung der bekannten Indolalkaloide²⁾ (–)-Reserpilin, (–)-Isoreserpilin, (–)-Isoreserpilin- ψ -indoxyl und (+)-Yohimbin aus der Stammrinde von *A. discolor* A. DC. berichtet. Als bisher unbekannte Alkaloide wurden die Methoxyindol-Abkömmlinge AD-IV, AD-V und AD-VI ange-
troffen, und für (–)-AD-VI und (–)-AD-IV wurden die Strukturen 10-Methoxy-
geissoschizol (**1**) bzw. 10-Methoxy-dihydrocorynantheol (**3**) vorgeschlagen.

In der vorliegenden Arbeit wird über die Isolierung weiterer Alkaloide und über die Versuche, die zur Ableitung der Struktur und Stereochemie der Alkaloide AD-VI (**1**) und AD-IV (**3**) geführt haben, berichtet.

Die Weiterführung der Aufarbeitung des Stammrindenextraktes erlaubte die Isolierung der vier Spuren-Alkaloide (–)- β -Yohimbin, (–)-Demethoxy-aspidospermin, (+)-Desmethylaspidospermin und (+)-Haplocidin [3].

Das Alkaloid AD-VI, $C_{19}H_{23}ON_2 \cdot OCH_3$, Smp. 184–185° (Zers.) und $[\alpha]_D = -65^\circ$ ³⁾, das noch als Pikrat und Styphnat kristallisiert wurde, zeigt im UV.-Spektrum⁴⁾ Maxima bei 224 (4,45), 280 (3,96) und eine Inflexion bei 288–290 (3,75); keine Veränderung auf Zusatz von Alkali. Das Spektrum gleicht demjenigen von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol [4] [5] und 8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol [4]⁵⁾. In 0,05N alkohol. Salzsäure liegen die UV.-Maxima von AD-VI bei 218 (4,47) und 273 (3,95) mit Schulter bei ca. 294 (3,70); eine ähnliche hypsochrome Verschiebung auf Zusatz von Säure zeigt z. B. das 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-Derivat Lochnerin (\equiv phenol. O-Methylsarpagin) [6]. Das in $CDCl_3 + CF_3CO_2H$ ⁶⁾ aufgenommene 60-MHz-NMR.-Spektrum von AD-VI zeigt bei 10,6 ein breites Singulett (indol. NH), in der Aromatenregion zwei Dublette mit Feinstruktur bei 7,26 und 6,80 ($J \approx 9$ Hz; je 1 H) sowie ein Singulett mit Feinstruktur bei 6,73 (1 H) und das Methoxyl-Singulett bei 3,80. Das Singulett bei 6,73 schliesst eine 8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-Struktur aus; AD-VI leitet sich somit vom 6-Methoxy-Isomeren ab. Das Alkaloid zeigt im IR.-Spektrum ($10^{-3}M$ $CHCl_3$ -Lösung) Banden bei 3629 (OH) und 3482 (NH). Acetylierung mit Essigsäure-anhydrid/Pyridin gab ein amorphes O-Acetylderivat (**2**) (IR.-Banden bei 3497 (NH) und 1727 ($-OCOCH_3$); NMR.-Singulett

¹⁾ Teil der Dissertation N. J. DASTOOR, Universität Zürich 1966.

²⁾ Angaben über Vorkommen und Struktur sind, soweit nicht besonders angegeben, unter [2] zu finden.

³⁾ Soweit nicht besonders angegeben, gelten die Drehungen für Pyridinlösungen.

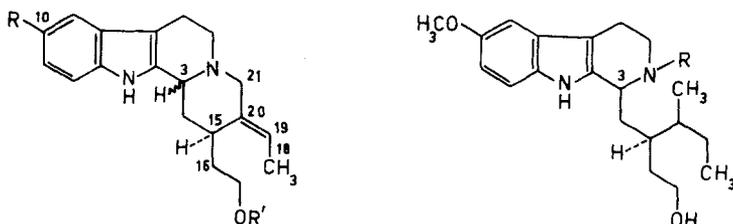
⁴⁾ Bei UV.-Spektren Angaben in nm ($\log \epsilon$); bei IR.-Spektren in cm^{-1} ; bei NMR.-Spektren chemische Verschiebungen relativ zu internem Tetramethylsilan in ppm.

⁵⁾ Die isomeren 5- und 7-Methoxy-Derivate geben Maxima bei 227 (4,54), 273 (3,88) und 293 (3,87) bzw. 229 (4,54), 270 (3,65) und 300 (3,70) [4].

⁶⁾ In reinem $CDCl_3$ ist die Substanz ungenügend löslich; das in $CDCl_3 + CF_3CO_2H$ gemessene Spektrum lässt eine Analyse des aliphatischen Teils des Alkaloids nicht zu.

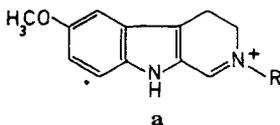
lette bei 3,85 ($-OCH_3$) und 2,03 ($-OCOCH_3$), das als krist. Hydrochlorid analysiert wurde. Die primäre Natur der Hydroxylgruppe wird an Hand der Untersuchung von AD-IV (**3**), eines Hydrierungsproduktes von AD-VI, abgeleitet. AD-VI enthält eine C- CH_3 -Gruppe (KUHNS-ROTH), die auf Grund des modifizierten KUHNS-ROTH-Abbaues [7] und des NMR.-Spektrums von **2** in einer Äthyliden-Seitenkette vorliegt (Quartett des Vinylprotons bei 5,52 ($J \approx 7$ Hz) und Dublett der Methylgruppe bei 1,61 ($J \approx 7$ Hz)).

Im Alkaloid AD-VI (**1**) kommen demnach mindestens 5 Doppelbindungen und höchstens 4 Ringe vor. Alle diese Daten weisen darauf hin, dass es das Skelett des Geissoschizols (**4**) besitzt. Tatsächlich entsprechen die Massenspektren von **1** und **4** einander, wenn die zusätzliche aromatische Methoxylgruppe in Rechnung gestellt wird (Tabelle 1). AD-VI repräsentiert somit 10-Methoxygeissoschizol (**1**) oder dessen C(3)-Epimeres **5**.



- | | | | |
|----------|--|----------|------------|
| 1 | R = OCH_3 , R' = H, α -C(3)-H | 6 | R = CH_3 |
| 2 | R = OCH_3 , R' = $COCH_3$, α -C(3)-H | 8 | R = H |
| 4 | R = R' = H, α -C(3)-H | | |
| 5 | R = OCH_3 , R' = H, β -C(3)-H | | |
| 9 | R = R' = H, β -C(3)-H | | |

EMDE-Abbau von AD-VI-methojodid mit Pt/H_2 in Äthanol gab die tertiäre Base **6**, die sich als identisch mit dem EMDE-Produkt des phenol. O-Methyl-huntrabrinmethochlorids [8] erwies (siehe exper. Teil). Unter denselben Hydrierungsbedingungen gab AD-VI selbst neben 10-Methoxy-corynantheidol (**7**) die EMDE-Base **8**. Die Massenspektren von **6** und **8** sind bei Berücksichtigung der verschiedenen Substitution am N(b) einander ähnlich genug, um für beide Basen dasselbe Skelett wahrscheinlich zu machen; der intensivste Pik entspricht dem Fragment **a** (m/e 215: R = CH_3 bzw. m/e 201: R = H).



Bekanntlich lassen sich Indolalkaloide vom Yohimban-Corynanthean-Typ mit Hilfe von Säuren an C(3) epimerisieren [9]⁷⁾. Beim Erhitzen einer ca. 0,03M Lösung von AD-VI (**1**) in Eisessig auf 130° während 18 Std. resultierte ein Gleichgewichts-

⁷⁾ Von den für diese Reaktion diskutierten Mechanismen erscheint derjenige nach [9b] im Hinblick auf die leichte Cyclisierung von Indol-enaminen (vgl. z. B. [9c]) als am wahrscheinlichsten.

gemisch von O-Acetylverbindungen (dünnschichtchromatographischer Nachweis), das nach alkalischer Hydrolyse neben 20% Ausgangsmaterial (**1**) 80% der 3-*epi*-Verbindung **5** ergab. Erhitzen von **5** mit Essigsäure gefolgt von Verseifung führte zum selben Gleichgewichtsgemisch⁸⁾. Das Alkaloid **5**, Smp. 212–214° (Zers.), $[\alpha]_D = +144^\circ$, zeigt praktisch dieselben spektralen Eigenschaften wie **1** (siehe exper. Teil⁹⁾).

Auch das in seiner Stereochemie bekannte [10] Geissoschizol (**4**), Smp. 224–226° (Zers.), $[\alpha]_D = -70^\circ$ [10], wurde beim Erhitzen in Eisessig epimerisiert, wobei in 80% Ausbeute 3-*epi*-Geissoschizol (**9**) mit β -C(3)-H-Konfiguration vom Smp. 240–242° (Zers.), $[\alpha]_D = +153^\circ$, entstand. Das bisher unbekannte Alkaloid hat man in üblicher Weise charakterisiert. Die Massenspektren der Basen mit normaler und mit *epi*-Konfiguration an C(3) sind erwartungsgemäss einander sehr ähnlich (Tabelle 1).

Tabelle 1. *Massenspektren von Indolalkaloiden*
(relative Pikintensitäten in % des intensivsten Piks)

CH ₃ O-haltige Basen	<i>m/e</i>	326	325	281	267	253	200	199	186
CH ₃ O-freie Basen	<i>m/e</i>	296	295	251	237	223	170	169	156
1 (10-Methoxygeissoschizol)	%	100	87	29	12	7	25	30	23
5 (3- <i>epi</i> -10-Methoxy-geissoschizol)	%	100	80	23	9	5	17	24	16
4 (Geissoschizol)	%	96	100	30	14	10	20	40	17
9 (3- <i>epi</i> -Geissoschizol)	%	98	100	36	20	15	36	69	36
CH ₃ O-haltige Basen	<i>m/e</i>	328	327	283	255	214	200	199	186
CH ₃ O-freie Basen	<i>m/e</i>	298	297	253	225	184	170	169	156
3 (10-Methoxy-dihydro-corynantheol)	%	100	90	9	14	6	17	12	8
11 (3- <i>epi</i> -10-Methoxydihydro-corynantheol)	%	100	86	8	9	4	11	8	5
13 (Dihydrocorynantheol)	%	82	100	11	20	9	26	24	14
15 (3- <i>epi</i> -Dihydrocorynantheol)	%	80	100	12	21	10	31	28	20
7 (10-Methoxycorynantheidol)	%	100	87	8	11	13	27	17	11
12 (3- <i>epi</i> -10-Methoxy-corynantheidol)	%	100	79	6	9	8	15	9	5
14 (Corynantheidol)	%	81	100	10	18	16	38	31	18
16 (3- <i>epi</i> -Corynantheidol)	%	87	100	10	17	15	33	27	15

Aus dem Vergleich der oben angeführten Daten und der Drehungen (Tabelle 2) folgt, dass AD-VI dem Geissoschizol (**4**) entspricht und somit die absolute Konfiguration wiedergebende Formel **1** mit α -C(3)-H-Konfiguration besitzt.

Katalytische Hydrierung von **1** mit Pd/H₂ in Äthanol führte in 10–15% Ausbeute zum natürlichen Alkaloid AD-IV (**3**) und in 85–90% Ausbeute zu einer damit isomeren Base **7**.

⁸⁾ Alle nachfolgend beschriebenen Epimerisierungen sind in derselben Weise vorgenommen worden. Obwohl dabei stets die freien Basen isoliert wurden und deren Ausbeuten angegeben sind, verstehen sich letztere für O-Acetylderivate.

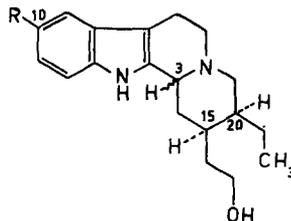
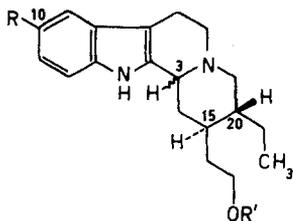
⁹⁾ Mit Ausnahme natürlich der Drehung bzw. der ORD.

AD-IV (**3**), Smp. 167–168° (Zers.), $[\alpha]_D = -16^\circ$, $C_{19}H_{25}ON_2 \cdot OCH_3$, das noch als krist. Hydrochlorid, Pikrat und Methojodid charakterisiert wurde, stellt somit ein 19,20-Dihydro-10-methoxy-geissoschizol dar. Mit dieser Konstitution stehen die UV-, IR.- und Massenspektren (Tabelle 1) in vollem Einklang. Bei der modifizierten Chromsäure-Oxydation [7] entstand neben Essigsäure auch Propionsäure. Das NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) gab die erwarteten Signale. Die Region 4,00–3,40 entspricht 5 Protonen ($-OCH_3$ -Singulett bei 3,79 und bei ca. 3,65 zentriertes Multipllett der $-C-CH_2-CH_2-OH$ -Gruppe). Das Spektrum der krist. O-Acetylverbindung **10** lässt bei 4,15 ein tripllettartiges Multipllett (2H) der $-C-CH_2-CH_2-OCOCH_3$ -Gruppierung erkennen. Die Differenz der δ -Werte der Multipllette bei 3,65 in **3** und bei 4,15 in **10**, nämlich 0,5 ppm, beweist das Vorliegen einer primären Hydroxylgruppe [11] in AD-IV (**3**) und somit auch in AD-VI (**1**) und den Stereoisomeren der beiden Alkaloide.

Die andere bei der Hydrierung von AD-VI entstandene Base **7**, Smp. 118–119°, $[\alpha]_D = -52^\circ$, $C_{19}H_{25}ON_2 \cdot OCH_3$, zeigt dieselben spektralen Charakteristika wie AD-IV (**3**) (siehe exper. Teil und Tabelle 1). Unter der – wie nachfolgend gezeigt wird – richtigen Voraussetzung, dass bei den angewandten Hydrierbedingungen keine Epimerisierungen an C(3) eintreten, folgt, dass **3** und **7** sich nur durch verschiedene Konfiguration an C(20) unterscheiden. Hydrierung (Pd/H_2 ; Äthanol) von 3-*epi*-10-Methoxygeissoschizol (**5**) gab in über 90% Ausbeute eine amorphe Base **11**, $[\alpha]_D = +115^\circ$, $C_{19}H_{25}ON_2 \cdot OCH_3$, die über das krist. Pikrat gereinigt wurde und sich auf Grund der Spektren als Isomeres von **3** und **7** zu erkennen gab; sie entstand bei der säurekatalysierten Epimerisierung von **3** in 21% Ausbeute (neben 79% unverändertem **3**).

Bei der katalysierten Hydrierung von **1** mit Pd/H_2 in Eisessig entstanden die Dihydroprodukte **3** und **7** im Verhältnis von ca. 1:1. Hydrierung von **5** in Eisessig gab neben der bereits erwähnten Base **11** in fast gleicher Menge eine neue Base **12**, Smp. 113–115°, $[\alpha]_D = +96^\circ$, $C_{19}H_{25}ON_2 \cdot OCH_3$; letztere liess sich in 73% Ausbeute durch Epimerisierung von **7** bereiten. Bei **12** handelt es sich somit um ein Stereoisomeres von **3**, **7** und **11**, was übrigens auch aus den spektralen Daten folgt.

Die oben geschilderten Experimente beweisen, dass bei den unter Raumtemperatur vorgenommenen Hydrierungen weder in Äthanol noch in Eisessig Epimerisierungen an C(3) auftreten. Die Beziehungen zwischen den verschiedenen Basen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.



- 3** R = OCH_3 , R' = H, α -C(3)-H
10 R = OCH_3 , R' = $COCH_3$, α -C(3)-H
11 R = OCH_3 , R' = H, β -C(3)-H
13 R = R' = H, α -C(3)-H
15 R = R' = H, β -C(3)-H

- 7** R = OCH_3 , α -C(3)-H
12 R = OCH_3 , β -C(3)-H
14 R = H, α -C(3)-H
16 R = H, β -C(3)-H

In ähnlicher Weise hat man nun Geissoschizol (**4**) und 3-*epi*-Geissoschizol (**9**) hydriert. In Alkohol resultierten aus **4** ca. 15–20% Dihydrocorynantheol (**13**), $[\alpha]_D = -37^\circ$, und ca. 80–85% Corynantheidol (**14**), $[\alpha]_D = -102^\circ$, deren absolute Konfiguration bekannt ist [12]. Die Bildung von **14** durch Hydrierung von **4** mit Pt in Äthanol wurde schon früher beobachtet [10] (vgl. auch [13]). Die Base **9** lieferte mit Pd/H₂ in Äthanol ca. 90% 3-*epi*-Dihydrocorynantheol (**15**), Smp. 173–175°, $[\alpha]_D = +128^\circ$, C₁₉H₂₈ON₂, das in seinen spektralen Eigenschaften **13** bzw. **14** entspricht. Epimerisierung von **13** führte auch zu **15** (Ausbeute 20%). Ein davon verschiedenes C(3)-Epimeres, **16**, liess sich durch Säure-Behandlung von Corynantheidol (**14**) gewinnen (Ausbeute 73%). **16** schmilzt bei 125–126° und zeigt $[\alpha]_D = +133^\circ$.

Tabelle 2. Molekularrotationen in Pyridin (bei 22–24°)

Verbindung	$[M]_D$	Verbindung	$[M]_D$
1 (10-Methoxy-geissoschizol)	-212°	5 (3- <i>epi</i> -10-Methoxy-geissoschizol)	+469°
4 (Geissoschizol)	-207°	9 (3- <i>epi</i> -Geissoschizol)	+453°
3 (10-Methoxy-dihydro-corynantheol)	-13°	11 (3- <i>epi</i> -10-Methoxy-dihydro-corynantheol)	+377°
13 (Dihydrocorynantheol)	-110°	15 (3- <i>epi</i> -Dihydrocorynantheol)	+381°
7 (10-Methoxycorynantheidol)	-171°	12 (3- <i>epi</i> -10-Methoxycorynantheidol)	+315°
14 (Corynantheidol)	-304°	16 (3- <i>epi</i> -Corynantheidol)	+396°

Tabelle 3. Zusammenfassung der Hydrierungs- und Equilibrierungs-Resultate

1 (10-Methoxygeissoschizol)	20% \rightleftharpoons 80%	5 (3- <i>epi</i> -10-Methoxygeissoschizol)
↓ H ₂ /Pd		↓ H ₂ /Pd
85–90%	10–15%	90%
↓	↓	↓
3 (10-Methoxy-dihydro-corynantheol)	79% \rightleftharpoons 21%	11 (3- <i>epi</i> -10-Methoxydihydro-corynantheol)
↘		12 (3- <i>epi</i> -10-Methoxy-corynantheidol)
7 (10-Methoxy-corynantheidol)	27% \rightleftharpoons 73%	
4 (Geissoschizol)	20% \rightleftharpoons 80%	9 (3- <i>epi</i> -Geissoschizol)
↓ H ₂ /Pd		↓ H ₂ /Pd
80–85%	15–20%	90%
↓	↓	↓
13 (Dihydrocorynantheol)	80% \rightleftharpoons 20%	15 (3- <i>epi</i> -Dihydrocorynantheol)
↘		16 (3- <i>epi</i> -Corynantheidol)
14 (Corynantheidol)	27% \rightleftharpoons 73%	

Ein Vergleich der Molekularrotationen (Tabelle 2), der Lage der Epimerisierungs-gleichgewichte, der Natur und der Ausbeuten an Hydrierungsprodukten (Tabelle 3) der methoxylhaltigen und methoxylfreien Alkaloide zeigt zwingend, dass AD-IV (3) sowohl in seiner relativen wie absoluten Konfiguration dem Dihydrocorynantheol¹⁰⁾ entspricht. Das andere Hydrierungsprodukt von **1**, nämlich **7**, muss dann 10-Methoxy-corynantheidol repräsentieren.

Die Konfiguration des Zentrums 3 aller in dieser Arbeit erwähnten Corynanthean-Derivate ist ferner durch ORD.-Messungen bestätigt worden [14].

Konformation der Corynanthean-Alkaloide

1. *Geissoschizol (4) und seine Derivate 1, 9 und 5*: Eine Ermittlung der Konformation der oben erwähnten Alkaloide erfordert vorgängig eine Diskussion der Geometrie der Äthylidenseitenkette. Die C(19)-Methylgruppe kann in *cis*- oder in *trans*-Stellung zum Zentrum 15 angeordnet sein. Soweit bisher untersucht, ist in den natürlich vorkommenden Indolalkaloiden nur die *cis*-Geometrie angetroffen worden. Das trifft zunächst für eine grössere Zahl von Alkaloiden der Sarpagin-Serie zu, die mit Akuammidin und Macusin-A korreliert worden sind [15]; die Geometrie der Äthyliden-Seitenkette in den beiden letztgenannten Alkaloiden ist röntgenographisch ermittelt worden [16]. Dieselbe Orientierung liegt im Akuammicin [17], nor-Fluorocurarin [18] und anderen mit dem Strychnin verknüpften Basen vor [19]. Auch das Erinin [20] besitzt die *cis*-Anordnung, wie aus dem NMR.-Vergleich mit Iso-erinin [21] hervorgeht. Wir nehmen deshalb an, dass auch Geissoschizol (4) und seine Derivate die C(15)-*cis*-Geometrie besitzen.

Die Konformation des Ringes C beeinflusst kaum die Geometrie des restlichen Molekelteiles; wir nehmen deshalb für Ring C eine «Halbsessel»-Konformation an.

Wie erwähnt lassen sich die Indolalkaloide vom Yohimban-Corynanthean-Typ durch Erhitzen in Eisessig (130°, ca. 18 Std.) bis zur Gleichgewichtseinstellung an C(3) epimerisieren. In dem genannten Medium sind diese Basen mit pK_{MCS}^* -Werten von 6,70 bis 7,31 praktisch vollständig am N(b) protoniert und liegen weitgehendst in der Form von undissoziierten Ionenpaaren vor¹¹⁾. Die räumliche Struktur dieser Trialkylammonium-Ionen und die in den Ionenpaaren zweifellos bestehende H-Brücke $R_3N^+-H \cdots O_2CCH_3$ bewirken eine spezifische Anordnung des Anions im räumlichen Sektor der N-H-Bindung. In diesen Ionenpaaren trägt das N(b)-Atom somit einen vierten *quasi*-Substituenten, der grösser ist als H.

Beim Erhitzen mit Eisessig wird die primäre Hydroxylgruppe der C(15)-ständigen Hydroxyäthylseitenkette vollständig acetyliert. Die in Tabelle 4 aufgeführten Gleichgewichtskonstanten bzw. ΔG -Werte beziehen sich somit auf die O-acetylierten, spezifisch orientierten Ionenpaare.

3 α -Serie (Geissoschizol (4) und AD-VI (1)): Von den möglichen Konformationen scheidet wir diejenige mit Ring-C/D-*trans*-Verknüpfung und Ring D in Sessel-Konfor-

¹⁰⁾ Herr Dr. Y. K. SAWA, Shionogi Research Laboratory, Fukushima-Ku, Osaka, Japan, informierte uns im Mai 1966 brieflich, dass er 10-Methoxy-dihydrocorynantheol (\equiv AD-IV) partialsynthetisch aus Dihydrochinin bereitet hat.

¹¹⁾ BRUCKENSTEIN & KOLTHOFF [22] haben für Pyridin ($pK_{MCS}^* = 3,7$) in Eisessig bei 25° die folgenden Konstanten erhalten: K_i (Ionisationskonstante) = $[PyH^+ \cdot AcO^-]/[Py] = 5,37$, K_d (Ionenpaardissoziationskonstante) = $[PyH^+][AcO^-]/[PyH^+ \cdot AcO^-] = 9,4 \times 10^{-7}$ und K_{Py} (Gesamtdissoziationskonstante) = $[PyH^+][AcO^-]/([Py] + [PyH^+ \cdot AcO^-]) = 7,9 \times 10^{-7}$.

mation aus, weil in ihr eine starke Interaktion zwischen der Methylgruppe an C(19) und der äquatorialen Hydroxyäthylseitenkette, die zueinander nahezu ekliptisch angeordnet sind, besteht¹²). Ausserdem zeigen im IR. weder **1** und **4** (KBr), noch **2** (in CCl₄) *trans*-Banden [24] [25]. Die Alkaloide werden auch nicht mit Hg(OAc)₂ dehydriert [24]¹³).

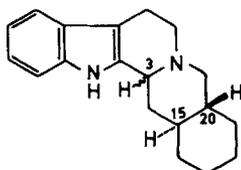
Tabelle 4. Gleichgewichtskonstanten und Freie-Energie-Differenzen von an C(3) epimeren Alkaloiden

Ausgangsmaterial	Gleichgewichtskonstante (K)	ΔG (Kcal/Mol)
1 (10-Methoxygeissoschizol)	0,25	1,12
4 (Geissoschizol)	0,24	1,15
3 (10-Methoxy-dihydrocorynantheol)	3,76	-1,07
13 (Dihydrocorynantheol)	4,02	-1,12
7 (10-Methoxycorynantheidol)	0,37	0,80
14 (Corynantheidol)	0,37	0,80

Übrig bleibt eine Ring-C/D-*trans*-Konformation mit Ring D in «twist»-Form und eine solche mit Ring-C/D-*cis*-Verknüpfung und in bezug auf Ring D axialer Stellung des Indolrestes und der Hydroxyäthylseitenkette. Zumindest von letzterer würde man weder *trans*-Banden noch einen positiven Hg(OAc)₂-Test erwarten¹⁴).

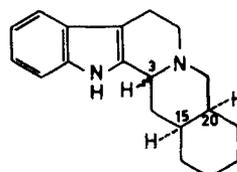
3β-Serie (9 und 5): Die günstigste Konformation dieser Alkaloide ist zweifellos diejenige mit C/D-*trans*-Verknüpfung und axialer Stellung der Hydroxyäthylseitenkette (Ring D in Sesselform); diese Konformation ist stabiler als jede der möglichen Konformationen der Alkaloide der α-Serie. In Übereinstimmung mit der Erwartung zeigen die Alkaloide **9** und **5** *trans*-Banden und einen positiven Hg(OAc)₂-Test; sie sind in Form der O-acetylierten Acetat-Ionenpaare thermodynamisch stabiler als die entsprechenden 3-α-Ionenpaare.

2. Dihydrocorynantheol (13) und seine Derivate 15, 3 und 11. – 3α-Serie (13 und 3): Diese Verbindungen entsprechen konfiguratív und konformatív dem Yohimban (**17**) (C/D *trans*, Ring D in Sesselform und beide Seitenketten äquatorial). Die Alkaloide zeigen in KBr und in CHCl₃ *trans*-Banden; sie werden mit Hg(OAc)₂ leicht dehydriert.



17 α-C(3)-H

18 β-C(3)-H



19 α-C(3)-H

20 β-C(3)-H

¹²) Die Distanz zwischen C(16) und C(18) in den Alkaloiden ist kleiner als diejenige zwischen den Methyl-C-Atomen des diaxialen 1,3-Dimethylcyclohexans, in dem die diaxiale Methyl-Methyl-Interaktion 3,7 Kcal/Mol beträgt; cf. [23].

¹³) Der diagnostische Wert dieses Testes, der mit dem Übergangszustand und nicht mit dem Grundzustand zusammenhängt, ist umstritten; cf. [26].

¹⁴) Die Beobachtung, dass die Alkaloide der α-Serie etwas stärker basisch sind als die der β-Serie, sowie der negative Hg(OAc)₂-Test lassen uns die C/D-*cis*-Konformation bevorzugen.

3 β -Serie (15 und 11): Die Alkaloide entsprechen konfiguratив dem ψ -Yohimban (**18**), das eine C/D-*cis*-Verknüpfung besitzen muss [27]. Da **15** und **11** weder *trans*-Banden zeigen noch einen positiven Hg(OAc)₂-Test geben, darf ihnen dieselbe Konformation wie dem ψ -Yohimban zugeschrieben werden. Die grössere thermodynamische Stabilität der Vertreter der 3 α -Serie (als Acetat-Ionenpaare) (Tabelle 4) im Vergleich zu den 3 β -Verbindungen entspricht der Erwartung.

3. Corynantheidol (14) und seine Derivate 16, 7 und 12. – 3 α -Serie (14 und 7): Die Konformation des *allo*-Yohimbans (**19**; C/D *trans*, Ring-D-Sessel, cf. [24]) gilt offenbar auch für **14** und **7** in Form der freien Basen (*trans*-Banden, positiver Hg(OAc)₂-Test). In Eisessig-Lösung könnte statt oder neben dieser Konformation diejenige mit C/D-*cis*-Verknüpfung auch populiert sein.

3 β -Serie (16 und 12): Die offensichtlich stabilste Konformation für diese dem 3-*epi-allo*-Yohimban (**20**) [24] entsprechenden Alkaloide ist diejenige mit C/D-*trans*- und Ring-D-Sessel-Anordnung. Dies trifft für die freien Basen wie für die Acetat-Ionenpaare zu. **16** und **12** zeigen *trans*-Banden; anomal ist hingegen ihr Verhalten Hg(OAc)₂ gegenüber (keine rasche Dehydrierung, vgl. [24] [26]).

Die Alkaloide mit 3 β -Konfiguration sind stärker basisch als die der 3 α -Serie ($\Delta pK_{MCS}^* = 0,39$). Dasselbe gilt auch für **20** und **19** ($\Delta pK_{MCS}^* = 0,37$ [9d]). Die 3 β -Alkaloide sind in Eisessig erwartungsgemäss stabiler als die 3 α -Basen (ΔG für **16**, **12/14**, **7** $\approx -0,8$ Kcal/Mol; **20/19** $\approx -0,9$ Kcal/Mol¹⁵)).

Das Alkaloid AD-V, Smp. 194–195°, C₂₀H₂₈O₂N₂, ist isomer mit 10-Methoxydihydrocorynantheol (AD-IV, **3**). Sein UV.-Spektrum mit $\lambda_{max} = 223$ (4,39), 278 (3,95) und $\lambda_{min} = 248$ (3,44); Inflexion bei ca. 291 (3,86), das auf Alkalizusatz keine Rotverschiebung erleidet, spricht für das Vorliegen einer 6- oder 8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-Gruppierung. Das Massenspektrum von AD-V mit Spitzen bei *m/e* 328 (*M*⁺, 99%), 327 (100%), 309 (17%), 297 (17%), 281 (95%), 255 (17%), 251 (27%), 214 (9%), 200 (30%), 199 (22%), 186 (16%) ist ähnlich demjenigen von **3** und seinen Isomeren. Der Hauptunterschied besteht im intensiven Pik bei *m/e* 281 (95%), der im Spektrum von **3** und seinen Isomeren bei *m/e* 283 (6–9%) vorkommt. Es scheint, dass AD-V das Corynanthean-Skelett mit einer Methoxylgruppe in Stellung 10 oder 12 besitzt. Materialmangel verbot weitere Untersuchungen.

Das Genus *Aspidosperma* lässt sich nach WOODSON [28] in 9 Serien einteilen. Die Serie *Nitida* enthält 14 Species, von denen bisher nur 6 phytochemisch mehr oder weniger gründlich untersucht worden sind¹⁶). Die bisherigen Untersuchungen weisen in der Richtung, dass für die *Nitida*-Serie Basen mit Corynanthean-Yohimban-Skelett charakteristisch sind (vgl. [1] [30] [32]); Alkaloide von anderen Typen treten nur in kleinen Mengen auf. Unklar bei dieser chemotaxonomischen Wertung ist jedoch die Stellung von *A. eburneum* F. ALLEM. ex SALD. und der mit *A. eburneum* möglicherweise synonymen *A. compactinervium* KUHLMANN [30].

Wir danken den Herren Prof. G. MARIZ (Recife) für die Sammlung der Droge, Dr. J. SCHMUTZ (WANDER AG, Bern) für die Überlassung des Pflanzenmaterials und wertvolle Diskussionen, Prof. F. MARKGRAF (Zürich) für zahlreiche Diskussionen, den Herren Proff. A. BERTHO (München),

¹⁵) Aus den in [9d] angegebenen Daten für eine Temperatur von 100° berechnet.

¹⁶) *A. carapanauba* M. PICHON [28]; *A. margravianum* WOODSON, *spec. nov.* [29]; *A. eburneum* F. ALLEM. ex SALD. [30]; *A. oblongum* A. DC. [30] [31]; *A. discolor* A. DC. [1] [32]; *A. auriculatum* MGF. [30].

M. P. CAVA (Detroit), C. DJERASSI (Stanford), M.-M. JANOT (Gif-sur-Yvette), F. PUISIEUX (Paris), P. KARRER (Zürich) sowie den Herren Drs. A. HOFMANN (SANDOZ AG, Basel), J. MÜLLER (CIBA AG, Basel) und W. I. TAYLOR (CIBA PHARMACEUTICAL COMPANY, Summit, New Jersey) für Proben von Alkaloiden, und den Herren Prof. C. A. GROB (Basel), Prof. W. VON PHILIPSBORN, PD Dr. M. HESSE und H. FROHOFER für Spektren und Analysen.

N. J. D. dankt der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel für ein Stipendium und dem PARSY TRUST FUNDS, Bombay, für finanzielle Unterstützung. A. A. G. dankt dem SCIENCE RESEARCH COUNCIL, Grossbritannien für ein Stipendium. Schliesslich haben wir wieder dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für die Unterstützung dieser Arbeit zu danken.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: Smp. auf dem KOFLER-Block. UV.-Spektren, wenn nicht anders angegeben, in 95-proz. Äthanol, Angaben in nm (log ϵ). Bei IR.-Spektren Angaben in cm⁻¹. NMR.-Spektren bei 60 MHz, chemische Verschiebungen in ppm relativ zu internem Tetramethylsilan; S = Singulett, D = Dublett, T = Triplett, Q = Quartett, M = Multiplett. Massenspektren (MS) auf ATLAS-CH-4-Gerät oder A. E. I.-MS-9-Gerät bei 70 eV mit Direkteinlass. Dünnschichtchromatogramme an Kieselgel G (MERCK) mit Chloroform/Methanol (22/3 und 22/5), Aceton/Pentan (2/1), Chloroform/Aceton/Diäthylamin (5/4/1), *n*-Butanol/Essigsäure/Wasser (3/1/1). Präparative Chromatographie an Silicagel (MERCK, 0,05–0,2 mm) und Aluminiumoxid (WOELM, neutral Aktivität IV). In der Regel wurde die 30fache Menge Adsorbens verwendet. Farbreaktionen mit Kaliumjodoplatinat-Lösung [33] und Cer(IV)-sulfat [34]. Abdampfoperationen im Rotationsverdampfer bei 40–50°/14 Torr. Die Analysenpräparate wurden 10 Std. bei 70–80°/Hochvakuum getrocknet, wenn nicht anders angegeben. Die modifizierten KUHN-ROTH-Bestimmungen (KR.) wurden entsprechend der Literatur [7] ausgeführt. Molekulargewichte massenspektrometrisch.

1. Isolierung der Alkaloide aus *Aspidosperma discolor* A. D. C.

Die Droge wurde von Prof. G. MARIZ (Recife) in den Wäldern von Dois Irmãos, Recife (Brasilien), gesammelt und botanisch bestimmt. Prof. F. MARKGRAF (Universität Zürich) konnte die botanische Zuordnung auf Grund des zur Verfügung stehenden Herbarmaterials bestätigen. Die Droge wurde uns von Dr. J. SCHMUTZ (Bern) zur Bearbeitung überlassen.

2,5 kg fein gepulverte Stammrinde wurden 6mal mit je 6 l 2-proz. methanolischer Essigsäure perkoliert. Die eingedampften vereinigten Perkolate wurden mit 2 l 5-proz. wässriger Weinsäure ausgezogen, vom Unlöslichen (34 g) abgetrennt und letzteres solange mit der Weinsäure-Lösung gewaschen, bis der Test mit MAYER's-Reagens [35] negativ ausfiel. Die vereinigten wässrigen

Tabelle 5. *Alkaloide aus A. discolor* A. D. C.

Alkaloid	Ausbeute (%)	R _{AD-IV} -Werte		Cer(IV)-sulfat-Reaktion nach Erhitzen
		Laufmittel		
		1	2	
AD-I (Isoreserpilin)	0,153	2,05	1,54	schwach gelborange
AD-II (Reserpilin)	0,1	1,89	0,95	schwach orange
AD-III (Isoreserpilin- <i>ip</i> -indoxyl)	Spuren	1,96	1,27	orange
AD-IV (10-Methoxy-dihydro-corynantheol (3))	0,608	1,00	1,00	grünbraun
AD-V	Spuren	0,33	0,00	grün
AD-VI (10-Methoxygeissoschizol (1))	0,372	0,44	0,18	grünbraun
AD-VII (Yohimbin)	0,403	1,23	1,13	grün
AD-VIII ((+)-Haplocidin)	Spuren	1,92	1,37	rotviolett
AD-IX (β -Yohimbin)	Spuren	0,97	1,13	grün
AD-X ((-)-Demethoxy-aspidospermin)	Spuren	1,87	1,15	orange
AD-XI ((+)-Desmethyl-aspidospermin)	Spuren	1,87	1,44	rotviolett

R_{AD-IV}-Werte = Laufstrecke der Substanz/Laufstrecke des AD-IV. Träger: Kieselgel G (MERCK). Laufmittel 1: Chloroform/Methanol (22/3). Laufmittel 2: Aceton/Pentan (2/1). *t* = 21–22°.

Auszüge (3 l) wurden nun mit Petroläther gewaschen, der 0,7 g Material aufnahm (A); Äther entzog der wässrigen Phase 0,3 g Material (B). Weder A noch B enthielten Alkaloide. Der Chloroformauszug hingegen gab 17 g alkaloidhaltiges Material (C). Die wässrige Phase wurde nun mit Ammoniak auf pH 6–7 gestellt und neuerdings mit Chloroform extrahiert (Extrakt D, 11 g). Hierauf brachte man auf pH 8–9 und extrahierte weiter; der Chloroform-Extrakt (E) enthielt 55 g Material. Der Extrakt aus der auf pH 9–10 gestellten Lösung gab 3,7 g Material (F). Ein Chloroform/Methanol-(2/1)-Auszug lieferte noch 10 g Material (G). Die wässrige Lösung wurde nun mit Salzsäure auf pH 7 gestellt und eingeeengt; dann wurden bei pH 5 mit Ammoniumreineckat-Lösung die Reineckate gefällt (H, 14,8 g). Auf Grund von Dünnschichtchromatogrammen wurden einerseits C und D (= **a**, 28 g) sowie andererseits E, F und G (= **b**, 68,3 g) vereinigt.

a wurde an 2 kg Kieselgel mit Chloroform/Methanol (24/1) chromatographiert, wobei 4 Hauptfraktionen erhalten wurden: a_1 (7,5 g), a_2 (1,7 g), a_3 (10,2 g) und a_4 (3,2 g, Methanoleluat). Weitere Chromatographien von a_1 an Kieselgel mit Chloroform und Chloroform/Methanol gaben die Alkaloide AD-I, AD-II, AD-III und AD-XI; aus a_2 wurde AD-VIII, AD-X und AD-XI isoliert; die beiden letztgenannten Alkaloide mussten durch präparative Dünnschichtchromatographie voneinander getrennt werden. Die beiden viel Harze enthaltenden Fraktionen a_3 und a_4 gaben noch wenig der bereits erwähnten Alkaloide.

In ähnlicher Weise – zur Hauptsache mittels Chromatographien an Kieselgel mit Chloroform/Methanol-Gemischen (bis zu 5-proz. Methanolgehalt) – wurde **b** aufgetrennt. Die Hauptalkaloide AD-IV und AD-VI werden am besten durch Chromatographie an neutralem Alox mit Äther und Äther/Chloroform-Gemischen getrennt. Das Spurenalkaloid AD-V wurde aus den Mutterlaugen von AD-IV durch Alox-Chromatographie mit Chloroform/Äther-Gemischen isoliert. Neben diesen Alkaloiden hat man aus **b** die Alkaloide AD-VII und AD-IX gewonnen. In der Tabelle 5 sind die aus den isolierten Alkaloidmengen und der dünnschichtchromatographischen Analyse von Mischfraktionen, Mutterlaugen usw. roh geschätzten Gesamtmengen wiedergegeben. Die Tabelle enthält ferner auf das Alkaloid AD-IV bezogene Rf-Werte.

2. Charakterisierung der einzelnen Alkaloide

2.1. *Isoreserpilin* (AD-I): Smp. nach zweimaligem Umlösen aus Methanol/Wasser 211–214° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = -84^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,16$; Pyridin). – UV.: λ_{max} 230 (4,59), 300 (4,10); λ_{min} 289 (4,07). – NMR. (CDCl₃): 8,03 (NH), 7,52 (S; 1H an C(17)), 6,82 und 6,70 (2S; je 1H an C(9) und C(12)), 3,88, 3,86 und 3,70 (3S; 3 OCH₃-Gruppen), 1,36 (D; $J \approx 6,5$ Hz; CH₃ an C(19)), Gesamtprotonenzahl 28.

$C_{23}H_{28}O_5N_2$	Ber. C 66,97	H 6,84	N 6,79	3 OCH ₃ 22,56%
(412,47)	Gef. „ 67,07	„ 6,93	„ 7,13	„ 20,36%

Das Hydrochlorid (aus Methanol/Äther) schmolz unscharf bei 250–260° (Zers.), das Oxalat (aus Äther) bei 240–242° (Zers.). Das Alkaloid erwies sich auf Grund dieser Daten sowie des Misch-Smp. und übereinstimmender IR.-Spektren als identisch mit Isoreserpilin.

2.2. *Reserpilin* (AD-II): Die amorphe Base wurde in das *Pikrat* umgewandelt und dieses aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Smp. 167–170° (Zers.).

$C_{29}H_{31}O_{12}N_5$ (641,57) Ber. C 54,30 H 4,87 N 10,92% Gef. C 53,89 H 4,99 N 10,77%

Aus dem Pikrat erhielt man die amorphe *Base*, die bei 180–185°/10⁻² Torr (Metallbad) destilliert wurde. $[\alpha]_D^{25} = -69^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,884$; Methanol). – UV.: λ_{max} 227 (4,47), 304 (3,93); λ_{min} 276 (3,78). – MG 412.

$C_{23}H_{28}O_5N_2$	Ber. C 66,97	H 6,84	N 6,79	3 OCH ₃ 22,56%
(412,47)	Gef. „ 66,97	„ 7,01	„ 6,71	„ 20,35%

Smp. des Hydrochlorids (aus Äthanol) 220–223° (Zers.), des Oxalats (aus Methanol) 243–245° (Zers.) und des Styphnates (aus Aceton/Äther) 168–172° (Zers.). Das Oxalat gab auf die Summenformel $C_{23}H_{28}O_5N_2 \cdot C_2H_2O_4$, das Styphnat auf die Formel $C_{29}H_{35}O_{12}N_5$ stimmende Analysen. AD-II erwies sich auf Grund dieser Eigenschaften sowie der UV.- und MS.-Spektren als identisch mit Reserpilin; auch die IR.-Spektren der Hydrochloride und der Oxalate waren identisch.

2.3. *Isoreserpilin- ψ -indoxyl* (AD-III): Smp. nach dem Umlösen aus Aceton/Pentan 250–253° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = -280^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,108$; Chloroform). – UV.: λ_{max} 226 (4,36), 251 (4,46), 282 (4,07), 400 (3,73); λ_{min} 234 (4,31), 271 (4,00), 330 (2,41). – MG. 428.

$C_{23}H_{28}O_6N_2$ (428,47) Ber. C 64,47 H 6,59 N 6,54% Gef. C 64,66 H 6,87 N 5,96%

AD-III erwies sich auf Grund des Misch-Smp., der IR.- und der Massen-Spektren als identisch mit Isoreserpinin- ψ -indoxyl.

2.4. *10-Methoxy-dihydro-corynantheol* (AD-IV, **3**): Die Base wurde aus Aceton, Aceton/Äther und Methanol umkristallisiert, Smp. 167–168° (Zers.). Bei 150–155°/10⁻² Torr (Metallbad) lässt sie sich unzersetzt sublimieren. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -16,3^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,55$; Pyridin); $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = -1,4^{\circ} \pm 0,8^{\circ}$ ($c = 1,48$; Chloroform). $pK_{\text{MCS}}^* = 6,92$. – UV.: λ_{max} 227 (4,43), 280 (3,93); λ_{min} 251 (3,37); Inflexion bei 296 (3,88); keine Veränderung auf Zusatz von Alkali; in 0,05N alkohol. Salzsäure: λ_{max} 223 (4,44), 273 (3,95); λ_{min} 245 (3,37); Inflexion bei ca. 292 (3,74). – IR. (CHCl₃): 3472, 3300 (OH, NH), 2857, 2747 (*trans*-Banden), 1626, 1597 (Methoxyindol); in 4 × 10⁻³M-Lösung: 3627 (OH), 3483 (NH); (KBr): 2849, 2825, 2807, 2755 (*trans*-Banden). – NMR. (CDCl₃): 8,20 (S; NH), 7,13 (D mit Feinstruktur; $J = 8,5$ Hz; 1H an C(12)), 6,90 (S mit Feinstruktur; 1H an C(9)), 6,77 (D mit Feinstruktur; $J \approx 8,5$ Hz; 1H an C(11)), 3,79 (S; OCH₃), ca. 3,65 (M; –CH₂–CH₂–OH); die Region 4,0–3,4 entspricht 5H; 1,0–0,7 (triplettartiges M; ca. 3H; –CH₂–CH₃). – MS. (ATLAS CH-4): 328 (M⁺, 100%), 327 (90%), 283 (9%), 281 (4%), 255 (14%), 214 (6%), 200 (17%), 199 (12%), 186 (8%). – KR.: Propionsäure und Essigsäure.

C ₂₀ H ₂₈ O ₂ N ₂	Ber. C 73,13	H 8,59	N 8,53	1 OCH ₃ 9,42	1 (C)CH ₃ 4,57%
(328,44)	Gef. „ 73,02;	„ 8,74;	„ 8,58;	„ 9,44;	„ 5,75%;
	72,97	8,84	8,57	9,22	3,12%

Das aus Methanol/Äther gefällte *Pikrat* wurde mehrmals aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Smp. 145–147° (Zers.).

C₂₆H₃₁O₉N₅ (557,55) Ber. C 56,01 H 5,60 N 12,56% Gef. C 55,82 H 5,79 N 12,12%

Durch Ionenaustausch des in Aceton gelösten Pikrates an Amberlite JRA-400 (Chloridform) erhielt man das *Hydrochlorid*, das nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Äther bei 256–261° (Zers.) schmolz.

C₂₀H₂₉O₂N₂Cl (364,89) Ber. C 65,83 H 8,01 N 7,68% Gef. C 65,84 H 8,08 N 7,53%

O-Acetyl-10-methoxy-dihydrocorynantheol (**10**): Das in üblicher Weise durch Behandlung mit Pyridin/Essigsäureanhydrid bei 50° während 24 Std. bereitete rohe O-Acetyl-Derivat wurde zunächst in ätherischer Lösung über eine kleine Alox(neutral)-Säule filtriert und das eingedampfte Eluat (90% Ausbeute) aus Äther/Pentan und Methanol/Wasser umgelöst. Smp. 55–70° (Solvat). Zur Analyse wurde bei 170–180°/10⁻² Torr (Metallbad) als Lack destilliert. – IR. (CCl₄): 3497, 3378 (NH), 2817, 2747 (in CS₂: 2793, 2740) (*trans*-Banden), 1739 (OCOCH₃), 1629, 1600 (Methoxyindol). – NMR. (CDCl₃): 7,88 (NH), 7,17 (D mit Feinstruktur; $J \approx 9$ Hz; 1H an C(12)), 6,91 (S mit Feinstruktur; 1H an C(9)), 6,78 (D mit Feinstruktur; $J \approx 9$ Hz; 1H an C(11)), 4,15 (Zentrum eines tripplettartigen M; 2H; –CH₂–CH₂–OAc), 3,85 (S; OCH₃), 2,08 (S; OCOCH₃), ca. 0,90 (M; –CH₂–CH₃), Gesamtprotonenzahl 30. – MS. (ATLAS CH-4): 370 (M⁺, 5%), 310 (14%), 281 (100%), 253 (15%).

C₂₂H₃₀O₃N₂ (370,48) Ber. C 71,32 H 8,16 N 7,56% Gef. C 71,03 H 8,26 N 7,47%

Das *Methojodid* von **3** wurde durch Lösung des Alkaloids in Benzol/Methanol (3/1) und Methyljodid und 4stündiges Kochen hergestellt, wonach das Material kristallin war. Aus Methanol/Äther Kristalle vom Smp. 263–266° (Zers.).

C₂₁H₃₁O₂N₂J (470,38) Ber. C 53,62 H 6,65 N 5,96% Gef. C 53,62 H 6,89 N 5,83%

2.5. *AD-V*: Nach zwei Kristallisationen aus Methanol/Äther. Smp. 194–195° (Zers.). – UV.: λ_{max} 223 (4,39), 278 (3,95); λ_{min} 248 (3,44); Inflexion bei ca. 291 (3,86); in 4N alkohol. KOH nur geringe Verschiebung (ca. 3 nm) nach längeren Wellen. – IR. (KBr): 1626, 1595 (Methoxyindol). – MS. (ATLAS CH-4): 328 (M⁺, 99%), 327 (100%), 309 (17%), 297 (17%), 281 (95%), 255 (17%), 251 (27%), 214 (9%), 200 (30%), 199 (22%), 186 (16%).

Zum Vergleich seien noch die UV.-Spektren von 4- und 7-Hydroxy-indol aufgeführt: 4-Hydroxy-indol: λ_{max} 265 (3,68), 280 (3,55), 290 (3,47); λ_{min} 236 (3,28), 278 (3,54), 288 (3,41); in 4N alkohol. KOH: λ_{max} 272 (3,57), 297 (3,58); λ_{min} 252 (3,46), 283 (3,48). 7-Hydroxy-indol: λ_{max} 287 (4,27); λ_{min} 222 (2,73); in 4N alkohol. KOH: λ_{max} 309 (4,30); λ_{min} 245 (3,19).

2.6. *10-Methoxygeissoschizol* (AD-VI, **1**): Das aus Methanol/Äther und Aceton/Pentan umkristallisierte Alkaloid schmolz bei 184–185° (Zers.); es lässt sich bei 135–140°/10⁻² Torr (Metallbad) unzersetzt sublimieren. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -64,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,916$; Pyridin). $pK_{\text{MCS}}^* = 7,31$. – UV.:

λ_{max} 224 (4,45), 281 (3,96); λ_{min} 251 (3,42); Inflexion bei 289 (3,93); keine Verschiebung in 0,05 N alkohol. KOH; in 0,05 N alkohol. Salzsäure: λ_{max} 218 (4,47), 273 (3,95); λ_{min} 246 (3,40); Inflexion bei 294 (3,73). – IR. (CHCl_3 , 10^{-3}M): 3629 (OH), 3482 (NH); (Nujol): 3436, 3226, 3125 (OH, NH), 1631, 1585 (Methoxyindol und >C=C<); (KBr): 3428, 3330 (OH, NH), 2888, 2846, 2830 (CH). – NMR. (CDCl_3 mit 1 Tropfen $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): 10,60 (S; NH), 7,26 (D mit Feinstruktur; $J \approx 9$ Hz; 1H an C(12)), 6,80 (D mit Feinstruktur; $J \approx 8,5$ Hz; 1 H an C(11)), 6,73 (S mit Feinstruktur; 1H an C(9)), 5,63 (Q; $J \approx 7$ Hz; 1H an C(19)), 5,27 (M; 1H an C(3)), 4,90–1,90 (mehrere M und S des OCH_3 bei 3,80; 14–15H), 1,50 (D; $J \approx 7$ Hz; >C=CH-CH_3), Gesamtprotonenzahl 25–26. – MS- (ATLAS CH-4): 326 (M^+ , 100%), 325 (87%), 281 (29%), 267 (12%), 253 (7%), 200 (25%), 199 (30%), 186 (23%). – KR.: Essigsäure.

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$ Ber. C 73,59 H 8,03 N 8,58 1 OCH_3 9,51 1 (C) CH_3 3,66%
(326,42) Gef. „ 73,58; 73,09 „ 8,28; 8,18 „ 8,47; 8,43 „ 9,64 „ 3,52%

Das aus Methanol/Wasser umkristallisierte *Pikrat* schmolz bei 186–194° (Zers.).

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_9\text{N}_5$ (555,53) Ber. C 56,21 H 5,26 N 12,61% Gef. C 56,27 H 5,44 N 12,68%

Das aus Methanol/Äther und Aceton/Wasser umkristallisierte *Styphnat* zersetzte sich beim Erhitzen zwischen 153–155°.

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_{10}\text{N}_5$ (571,53) Ber. C 54,64 H 5,11 N 12,25% Gef. C 54,65 H 5,34 N 12,34%

Das wie unter 2.4 beschrieben hergestellte *Methojodid* von **1** wurde nur als amorphes Pulver erhalten.

O-Acetyl-10-methoxy-geissoschizol (**2**): Unter Kühlung auf -8° liess man 53 mg **1** mit 1 ml Essigsäureanhydrid und 1 ml Pyridin 14 Std. stehen¹⁷⁾. Anschliessend wurde bei 20° im Hochvakuum eingedampft und der Rückstand mit Äther und Natriumhydrogencarbonatlösung aufgearbeitet. Der Ätherextrakt wurde über eine kleine Silicagelsäule filtriert. Man erhielt 54 mg amorphes *O-Acetyl*derivat. – IR. (CHCl_3): 3497 (NH), 1727 (OCOCH_3), 1626, 1592 (Methoxyindol). – NMR. (CDCl_3): 8,13 (S; NH), 7,18 (D; $J \approx 9$ Hz; 1H an C(12)), 6,93 (S mit Feinstruktur; 1H an C(9)), 6,78 (Q; $J_1 \approx 9$ Hz, $J_2 \approx 2,5$ Hz; 1H an C(11)); die Region von 6,65–7,06 integriert für 2H; 5,52 (Q; $J \approx 7$ Hz; 1H an C(19)); die Region 4,35–0,70 integriert für 26–27H mit S des OCH_3 -Restes bei 3,86 und S des OCOCH_3 -Restes bei 2,03 sowie dem D ($J \approx 7$ Hz) der >C=CH-CH_3 -Gruppe bei 1,61; Gesamtprotonenzahl 31–32.

Das in absolutem Äther gelöste *Acetyl*derivat gab beim Durchleiten von trockenem HCl ein *Hydrochlorid*, das nach zweimaligem Umlösen aus Methanol/Äther bei 197–200° (Zers.) schmolz.

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}$ (392,91) Ber. C 64,32 H 7,45% Gef. C 64,45 H 7,32%

2.7. *Yohimbin* (AD-VII): Das Material wurde aus Aceton/Äther und Methanol/Äther umkristallisiert. Smp. und Misch-Smp. mit authentischem Yohimbin 230–232° (Zers.). Auch in der spez. Drehung ($[\alpha]_D^{20} = +102 \pm 1^\circ$ ($c = 1,10$; Pyridin)), dem UV.-Spektrum (λ_{max} 226 (4,56), 281 (3,90); λ_{min} 246 (3,31); Inflexion bei 289 (3,82)), dem IR.-Spektrum (KBr) und der Analyse stimmten die beiden Präparate überein. Das in üblicher Weise bereitete Hydrochlorid schmolz bei 278–280° (Zers.) (aus Methanol/Äther); keine Smp.-Erniedrigung mit dem Vergleichspräparat; Analyse korrekt.

2.8. (+)-*Haplocidin* (AD-VIII): Die Base wurde aus Methanol/Äther umkristallisiert. Smp. zwischen 184–189°. $[\alpha]_D^{20} = +214^\circ \pm 7^\circ$ ($c = 0,354$; Chloroform). – UV.: λ_{max} 221 (4,37), 259 (3,89), 292 (3,51); λ_{min} 242 (3,67), 292 (3,51); in 0,05 N alkohol. KOH: λ_{max} 231 (4,42), 311 (3,78); λ_{min} 283 (3,31); Inflexion bei 258 (3,82). – IR. (CHCl_3): 1631 (chel. >NCOCH_3), 1605, 1577 (Aromatenbande). – MS. (MS-9): 354 (M^+ , 70%), 326 (74%), 311 (32%), 310 (89%), 309 (45%), 160 (31%), 146 (13%), 138 (100%); metastabile Pike für folgende Übergänge: 354 \rightarrow 326; ber. 300,1, gef. 300; 354 \rightarrow 310; ber. 271,4, gef. 271,5; 326 \rightarrow 138; ber. 58,4, gef. 58,5. In allen diesen Eigenschaften, sowie auf Grund des direkten Vergleichs (Rf-Werte, Misch-Smp. und IR.-Spektrum) erwies sich AD-VIII als identisch mit (+)-Haplocidin.

2.9. β -*Yohimbin* (AD-IX): Smp. nach Umlösen aus Methanol/Äther und Methanol und Sublimation bei 170–190°/10⁻²Torr (Metallbad) 236–237° (Zers.). $[\alpha]_D^{22,6^\circ} = -43^\circ \pm 9^\circ$ ($c = 0,230$; Pyridin). – UV.: λ_{max} 226 (4,54), 282 (3,89), 290 (3,81); λ_{min} 247 (3,32), 289 (3,81). – IR. (CHCl_3):

¹⁷⁾ Bei höherer Temperatur (50°) resultierte noch eine weitere Verbindung, vermutlich ein N,O-Diacetylderivat.

2874, 2825, 2770 (*trans*-Banden), 1730 (COOCH₃). Die Identifikation mit β -Yohimbin erfolgte an Hand dieser Daten und durch direkten Vergleich (Rf-Werte, Misch-Smp. und IR.-Spektrum).

2.10. *Demethoxy-aspidospermin (AD-X)*: Smp. nach Umkristallisationen aus Äther/Hexan und Äther 103–105°. $[\alpha]_D^{25} = -15 \pm 2^\circ$ ($c = 1,08$; Chloroform). – UV.: λ_{max} 254 (4,31); λ_{min} 228 (3,59); Schulter 282 (3,73). – IR. (CDCl₃): 2786, 2762 (*trans*-Banden), 1642 (>NCOCH₃), 1597 (Acylindolin). – MS. (MS-9): 324 (M⁺, 19%), 296 (12%), 152 (7%), 144 (7%), 130 (7%), 125 (11%), 124 (100%).

Das in üblicher Weise gewonnene *Perchlorat* schmolz nach dem Umlösen aus Methanol/Äther bei 164–170° (Zers.).

Auf Grund dieser Eigenschaften und des direkten Vergleiches der Perchlorate (Misch-Smp., IR.-Spektren in KBr) erwies sich AD-X als identisch mit (–)-Demethoxy-aspidospermin.

2.11. (+)-*Desmethylassidospermin (AD-XI)*: Smp. nach Umlösen aus Äther/Hexan und Hexan 114–116°. $[\alpha]_D^{25} = +120 \pm 10^\circ$ ($c = 0,22$; Chloroform). – UV.: λ_{max} 222 (4,39), 260 (3,93), 290 (3,54); λ_{min} 241 (3,68), 283 (3,53); in 0,1N alkohol. KOH: λ_{max} 308 (3,77); λ_{min} 282 (3,30); Schulter 254 (3,86). – IR. (CDCl₃): die Banden entsprechen den in der Literatur angegebenen [36]. – MS. (MS-9): 340 (M⁺, 17%), 339 (19%), 312 (4%), 311 (4%), 152 (6%), 146 (4%), 124 (100%).

Das in üblicher Weise bereitete *Perchlorat* wurde aus Methanol/Äther und Methanol umkristallisiert. Die Kristallstruktur verschwand bei 172–174°. – Die Substanz wurde an Hand von Dünnschichtchromatogrammen und durch den Misch-Smp. der Perchlorate identifiziert.

3. Chemische Reaktionen

3.1. *Allgemeine Verfahren*: Bei der Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung (QD.) wurden 0,015 M Lösungen der Alkaloide in 5-proz. Essigsäure mit 4 Äquivalenten Hg(OAc)₂ unter Rühren bei 60–65° (Badtemperatur) umgesetzt. Die Zeit bis zum Auftreten eines deutlichen Niederschlages wurde notiert.

Epimerisierungen an C(3): 0,0305–0,0307 M Lösungen der Alkaloide in Eisessig wurden in Röhrchen, die im Hochvakuum abgeschmolzen worden waren, 18 Std. auf 130° ± 3° erhitzt. Anschliessend wurde eingedampft und die Mischung der gebildeten O-Acetylderivate mit 0,5 N KOH in 80-proz. Methanol (2 ml pro 10 mg eingesetztem Alkaloid) im Vakuum 1/2 Std. auf 60–65° erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingengt und mit Äther aufgearbeitet. Das erhaltene Produkt wurde bei 80°/Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Der Prozentgehalt an den C(3)-Epimeren wurde aus Dünnschichtchromatogrammen abgeschätzt bzw. an Hand der spez. Drehung in Pyridin ermittelt. Kontrolleexperimente zeigten, dass unter den angegebenen Bedingungen das Gleichgewicht erreicht wurde; qualitativ wurde auch noch die Gleichgewichtseinstellung ausgehend von den 3-*epi*-Verbindungen überprüft. Die Resultate sind in Tabelle 6 wiedergegeben.

3.2. *Untersuchung der einzelnen Alkaloide*. – 3.2.1. *10-Methoxygeissoschizol (AD-VI, 1)*: Bei der Perhydrierung von 5,5 mg Alkaloid mit 61 mg Platinoxid in 4 ml 2 N wässriger H₂SO₄ wurden bei 20° innerhalb von 2 Std. 5,74 Mol.-Äqu. Wasserstoff aufgenommen.

EMDE-Abbau von *10-Methoxygeissoschizol-methojodid*: 44 mg Substanz wurden mit 70 mg Platinoxid in 25 ml 80-proz. Alkohol bei 25° bis zur Konstanz (1,8 Mol.-Äqu., ca. 1 Std.) hydriert. Nach Filtrieren und Eindampfen wurde mit verd. KOH und Methylchlorid aufgearbeitet und die rohe EMDE-Base (25 mg) mit Benzol/Äther-Gemischen an Alox (BROCKMANN) chromatographiert. Die aus Äther/Hexan umgelöste EMDE-Base 6 (18 mg) schmolz bei 107–109° (Zers.). Auf Grund von Misch-Smp., Rf-Werten in 5 Systemen und IR.-Spektren (Nujol)¹⁸⁾ erwies sich die Verbindung als identisch mit dem EMDE-Produkt von phenol. O-Methylhuntrabrin-chlorid [8]. – MS. (MS-9): 344 (M⁺, 1%), 216 (15%), 215 (100%), 200 (5%), 187 (5%), 174 (5%), 172 (6%), 108 (6%)¹⁹⁾.

¹⁸⁾ Herrn Dr. W. I. TAYLOR, CIBA PHARMACEUTICAL COMPANY, Summit, N. J. danken wir sehr für den Vergleich. Kleine Unterschiede bei 1198 und 740 cm⁻¹ sind nach der Auffassung von Dr. TAYLOR auf etwas verschiedene Reinheitsgrade der Vergleichspräparate zurückzuführen.

¹⁹⁾ Ein uns am 13. 1. 1964 von Prof. C. DJERASSI übersandtes Präparat schmolz unscharf zwischen 115–121°; Misch-Smp. ohne Depression. Auf Grund der Dünnschichtchromatogramme und des MS.-Spektrums scheinen beide Präparate miteinander identisch zu sein.

EMDE-Abbau von 10-Methoxygeissoschizol (**1**): 21 mg **1** in 7 ml Alkohol wurden mit 7,7 mg Platinoxid bei 23° bis zur Konstanz (50 Min., 1,13 Mol.-Äqu.) hydriert. Das rohe Hydrierungsprodukt (18,5 mg) stellte ein Gemisch von mindestens 3 Verbindungen dar. Durch Chromatographie an Silicagel mit Aceton/Pentan (1/2) erhielt man 1,3 mg 10-Methoxycorynantheidol (**7**) (Identifikation durch Dünnschichtchromatographie und IR.-Spektren (CHCl₃)), 7,6 mg einer Mischung von mindestens zwei Komponenten und schliesslich 9,6 mg Desmethyl-EMDE-Produkt **8**. Letzteres schmolz nach dem Umlösen aus Aceton/Pentan und Äther/Hexan bei 110–113°. $[\alpha]_D^{23} = -71^\circ \pm 7^\circ$ ($c = 0,151$; Pyridin). – MS. (MS-9): 330 (M^+ , 1%), 312 (30%), 311 (4%), 253 (6%), 202 (18%), 201 (100%), 186 (11%), 160 (3%), 158 (5%).

Tabelle 6. Gleichgewichtskonstanten und Freie-Energie-Differenzen von C(3)-epimeren Alkaloiden

Ausgangsmaterial	$[\alpha]_D^{23-25}$ (c in Pyridin) beim Gleichgewicht	Ausgangs- material (%)	C(3)- Epimeres (%)	Gleich- gewichts- konstante (K)	ΔG (Kcal/Mol)
1 (10-Methoxygeissoschizol)	+103° (0,956)	19,8	80,2	0,25	1,12
4 (Geissoschizol)	+106° (0,844) +113° (0,703) +109° *)	19,6	80,4	0,24	1,15
3 (10-Methoxy-dihydro- corynantheol)	+12° (1,10)	79,0	21,0	3,76	-1,07
13 (Dihydrocorynantheol)	+14° (0,744)	80,1	19,9	4,02	-1,12
7 (10-Methoxycorynantheidol)	+56° (1,48)	26,9	73,1	0,37	0,80
14 (Corynantheidol)	+66° (0,855) +70° (0,964) +68° *)	27,1	72,9	0,37	0,80

*) Mittelwert.

3.2.2. Epimerisierung von 10-Methoxygeissoschizol (**1**) zu 3-epi-10-Methoxygeissoschizol (**5**): 308 mg **1** in 18,5 ml Eisessig wurden in einem zugeschmolzenen Rohr 15 Std. auf 125–130° erhitzt. Nach dem Eindampfen liess man den Rückstand 1/2 Std. mit 10 ml 1,0 N KOH in 80-proz. Methanol bei 70° stehen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt (285 mg) an Kieselgel mit Chloroform/Methanol (bis zu 3% Methanol) chromatographiert. Zuerst wurden 217 mg praktisch reines 3-epi-10-Methoxygeissoschizol (**5**), dann 13 mg Mischfraktionen und schliesslich 55 mg Ausgangsmaterial eluiert, welches an Hand des Misch-Smp. und des IR.-Spektrums identifiziert wurde. Das Epimerisierungsprodukt schmolz nach Umlösen aus Methanol/Äther und Aceton/Pentan bei 212–214° (Zers.). $[\alpha]_D^{23} = +144^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,407$; Pyridin), $pK_{MCS}^* = 6,96$. – UV.: 226 (4,49), 281 (3,97); λ_{min} 251 (3,47); Inflexion bei ca. 299 (3,89). – IR. (KBr): 3425, 3247 (OH, NH), 2825, 2785, 2762, 2750 (*trans*-Banden), 1629, 1600 (Methoxyindol). – MS. (ATLAS CH-4): 326 (M^+ , 100%), 325 (80%), 281 (23%), 267 (9%), 253 (5%), 200 (17%), 199 (24%), 186 (16%).



Das Alkaloid gab ein amorphes O-Acetylderivat.

Die Base **5** gab bei der QD. innerhalb von 45 Min. eine deutliche Fällung, während **1** erst nach ca. 4 Std. einen geringen Niederschlag zeigte.

3.2.3. Katalytische Hydrierung von 10-Methoxygeissoschizol (**1**) zu 10-Methoxycorynantheidol (**7**) und 10-Methoxy-dihydrocorynantheol (**3**): 184 mg **1** in 45 ml Alkohol wurden mit 145 mg Pd-Mohr bei 23° hydriert; die Aufnahme betrug nach 1,5 Std. 1,0 Mol.-Äqu. Wasserstoff (Endwert). Das Produkt gab nach Chromatographie an Kieselgel mit Aceton/Hexan (1/2) 138 mg 10-Methoxycorynantheidol (**7**), 3 mg Gemisch und schliesslich 35 mg 10-Methoxy-dihydrocorynantheol (**3**) neben kleinen Mengen anderer Produkte. **3** wurde auf Grund von Dünnschichtchromatogrammen, dem Misch-Smp., der spez. Drehung ($[\alpha]_D^{24} = -16,5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,604$; Pyridin)), der IR.- und

MS.-Spektren und dem Misch-Smp. der Pikrate mit dem unter 2.4. beschriebenen 10-Methoxydihydrocorynantheol identifiziert.

7 wurde aus Äther mit wenig Aceton umgelöst. Smp. 118–119°. $[\alpha]_D^{25} = -47 \pm 2^\circ$ ($c = 1,10$; Chloroform), $[\alpha]_D^{25} = -52 \pm 2^\circ$ ($c = 0,866$; Pyridin). – UV.: λ_{max} 226 (4,45), 280 (3,94); λ_{min} 251 (3,47); Schulter bei 295 (3,91). – IR. (KBr): 3300 (OH, NH), 2870, 2805, 2745 (*trans*-Banden), 1623, 1590 (Methoxyindol); (CHCl₃): 2809, 2763 (*trans*-Banden). – NMR. (CDCl₃): 8,23 (S; NH); 7,13 (D mit Feinstruktur; $J \approx 9$ Hz; 1H an C(12)), 6,90 (M; 1H an C(9)), 6,75 (D mit Feinstruktur; $J \approx 9$ Hz; 1H an C(11)), 3,80 (S; OCH₃), ca. 3,7 (M; –CH₂–CH₂–OH); die Region von 4,00–3,40 entspricht 5H; 0,60–1,10 (triplettartiges M; ca. 3H; –CH₂CH₃), Gesamtprotonenzahl 29. – MS. (ATLAS CH-4): 328 (M⁺, 100%), 327 (87%), 283 (8%), 281 (3%), 255 (11%), 214 (13%), 200 (27%), 199 (17%), 186 (11%). – KR.: Propionsäure und Essigsäure.

Das *Pikrat* schmolz nach Umlösen aus Aceton/Äther und Methanol/Aceton/Äther bei 208–212° (Zers.). C₂₆H₃₁O₉N₅ (557,55) Ber. C 56,01 H 5,60% Gef. C 56,28 H 5,80%

Bei der Hydrierung von 122 mg **1** mit 164 mg Pd-Mohr in 25 ml *Eisessig* bei 22° wurde nach 3,75 Std. 1 Mol.-Äqu. Wasserstoff aufgenommen. Nach der Aufarbeitung durch Chromatographie erhielt man 46 mg (38%) des Alkaloids **3** und 51 mg (41%) des Alkaloids **7**. Die Alkaloide wurden in üblicher Weise identifiziert, **3** noch durch seine Drehung $[\alpha]_D^{25} = -16 \pm 3^\circ$ ($c = 0,713$; Pyridin).

3.2.4. *Epimerisierung von 10-Methoxycorynantheidol (7) zu 3-epi-10-Methoxycorynantheidol (12)*: 158 mg **7** wurden, wie früher beschrieben, mit *Eisessig* erhitzt. Das Rohprodukt (151 mg) wurde mit Aceton/Pentan (1/2) an Kieselgel chromatographiert. Man erhielt zunächst 42 mg (26,5%) unverändertes **7** (Rf-Werte, IR.-Spektren und Misch-Smp. der Pikrate) und dann 107 mg (68%) 3-*epi*-10-Methoxycorynantheidol (**12**). Dieses Alkaloid schmolz nach Umkristallisation aus Äther/Hexan bei 113–115°. $[\alpha]_D^{25} = +96 \pm 4^\circ$ ($c = 0,619$; Pyridin). $pK_{MCS}^* = 7,09$. – UV.: λ_{max} 226 (4,45), 281 (3,95); λ_{min} 251 (3,39); Schulter bei 295 (3,90). – IR. (KBr): 2870, 2820, 2760 (*trans*-Banden); (CHCl₃): 3497, 3247 (OH, NH), 2833, 2770 (*trans*-Banden), 1626, 1597 (Methoxyndol). – MS. (ATLAS CH-4): 328 (M⁺, 100%), 327 (79%), 283 (6%), 281 (2%), 255 (9%), 214 (8%), 200 (15%), 199 (9%), 186 (5%).

Pikrat: Smp. 166–167° (Zers.) (aus Methanol/Äther).

C₂₆H₃₁O₉N₅ (557,55) Ber. C 56,01 H 5,60% Gef. C 55,71 H 5,71%

Die Base **7** gab bei der QD. innerhalb 45 Min. im Gegensatz zu **12**, eine deutliche Fällung.

3.2.5. *Katalytische Hydrierung von 3-epi-10-Methoxygeissoschizol (5) zu 3-epi-10-Methoxydihydrocorynantheol (11)*: 105 mg **5** in 30 ml Alkohol wurden mit 192 mg Pd-Mohr bei 23° bis zur Konstanz (1,0 Mol.-Äqu. Wasserstoff in 1,5 Std.) hydriert. Das Hydrierungsprodukt wurde an Kieselgel mit Chloroform und Chloroform/Methanol-Gemischen chromatographiert. Zunächst wurden 14 mg eines uneinheitlichen Materials eluiert, darauf folgten 89 mg (79%) 3-*epi*-10-Methoxydihydrocorynantheol (**11**). Das amorphe Produkt wurde in das *Pikrat* umgewandelt und dieses aus Methanol/Äther umkristallisiert. Smp. 214–215° (Zers., Kristallstrukturänderung bei 148–149°).

C₂₆H₃₁O₉N₅ (557,55) Ber. C 56,01 H 5,60% Gef. C 56,06 H 5,51%

Durch Filtration der acetonischen Lösung des Pikrates über eine kleine Alox-Säule und Eindampfen des Eluates erhielt man die Base **11** in amorphem Zustand. $[\alpha]_D^{25} = +115 \pm 3^\circ$ ($c = 0,608$; Pyridin). $pK_{MCS}^* = 6,98$. – IR. (KBr): 2825, 2795, 2760 (*trans*-Banden?); (CHCl₃): 3472, 3279 (OH, NH), keine deutlichen *trans*-Banden, 1626, 1592 (Methoxyindol). – MS. (ATLAS CH-4): 328 (M⁺, 100%), 327 (86%), 283 (8%), 281 (4%), 255 (9%), 214 (4%), 200 (11%), 199 (8%), 186 (5%).

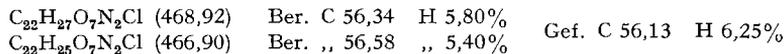
Bei der Hydrierung von **5** (13 mg) in 10 ml *Eisessig* mit 25 mg Pd-Mohr wurden bei 22° innerhalb 8 Std. 0,93 Mol.-Äqu. Wasserstoff aufgenommen. Chromatographie an Kieselgel mit Aceton/Pentan (1/1) lieferte 5,7 mg 3-*epi*-10-Methoxycorynantheidol (**12**), das nach Kristallisation aus Äther/Hexan bei 113–115° schmolz; Misch-Smp. mit authentischem **12** ohne Erniedrigung, identisch waren auch IR.-Spektren und Rf-Werte. Nach einer Mischfraktion wurden 4,8 mg 3-*epi*-10-Methoxydihydrocorynantheol (**11**) eluiert. Die Identifikation erfolgte auf Grund der Rf-Werte (3 Systeme) und der IR.-Spektren (CHCl₃).

3.2.6. *10-Methoxydihydrocorynantheol (AD-IV, 3)*: Bei der wie unter 3.2.1 ausgeführten Perhydrierung mit Platinoxid in 2N H₂SO₄ wurden innerhalb 1,75 Std. 5,06 Mol.-Äqu. Wasserstoff

aufgenommen; vermutlich trat hierbei ausser der Hydrierung des Indolkernes noch eine Hydrogenolyse ein.

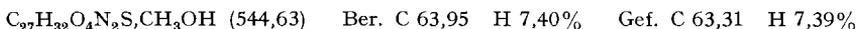
Bei der QD. gab **3** nach $\frac{1}{2}$ Std. eine deutliche Fällung, im Gegensatz zu seinem C(3)-Epimeren **11**.

74 mg **3**, 293 mg Hg(OAc)₂ in 4,5 ml 5-proz. Essigsäure hat man 6 Std. auf 50–58° erhitzt. Vom Unlöslichen wurde abfiltriert (83 mg), zum Filtrat eine Lösung von 80 mg Thioacetamid zugefügt und das Ganze $\frac{1}{2}$ Std. auf 50° erwärmt. Vom Niederschlag wurde abgetrennt, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und die Lösung mit Perchlorsäure versetzt. Das ausgefallene, dunkelgefärbte Perchlorat wurde nach dem Trocknen in Methanol gelöst, die Lösung sorgfältig filtriert und anschliessend das Perchlorat aus Methanol/Äther und Methanol umkristallisiert. Smp. 227–231° (Zers.) (16 mg). Das Präparat stellte auf Grund des Massenspektrums eine Mischung von O-Acetyl-di- und tetra-dehydro-10-methoxy-dihydro-corynantheol dar, in der ersteres überwiegt. – MS. (MS-9): 368 (*M*⁺, 4%), 366 (3%), 327 (17%), 326 (17%), 297 (8%), 281 (100%), 251 (16%).



2,5 mg des beschriebenen Perchlorat-Präparates wurden mit 18 mg Pd-Mohr in Alkohol bis zum Stillstand der Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Nach der Aufarbeitung und Hydrolyse der O-Acetylgruppe erhielt man **3**, das durch Dünnschichtchromatographie und IR.-Spektren (CHCl₃) identifiziert wurde.

3.2.7. *10-Methoxy-dihydrocorynantheol-tosylat*: 27 mg **3** liess man bei –8° mit überschüssigem, frisch destilliertem Tosylchlorid in 0,7 ml trockenem Pyridin 16 Std. stehen. Anschliessend wurde bei 20°/Vakuum eingedampft und der Rückstand mehrmals mit Äther gewaschen und dann dreimal mit Benzol abgedampft. Das mehrere Std. im Hochvakuum getrocknete Rohprodukt, das im Dünnschichtchromatogramm rascher wanderte als **3**, wurde zweimal aus Methanol/Wasser umkristallisiert (27 mg, 61%). Smp. 235–240° (Zers.). – IR. (KBr): 1629, 1597 (Methoxyindol), 1175, 1122, 1032, 1008. – MS. (MS-9): kein *M*⁺-Pik, 310 (67%), 309 (81%), 214 (60%), 200 (39%), 199 (28%), 186 (36%), 172 (53%), 91 (100%).



52 mg des oben erwähnten Tosylates wurden mit 4 ml Collidin unter Stickstoff 1 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Eindampfen und Trocknen wurde der Rückstand zweimal aus Methanol umkristallisiert, Ausbeute 21 mg; keine Wanderung auf Dünnschichtplatten. Smp. 294–297° (Zers.). – IR. (KBr): 1629, 1597 (Methoxyindol), 1175, 1122, 1032, 1010 (Tosylation cf. [37]). Das instabile MS. (MS-9) zeigte der HOFMANN-Base (C₂₀H₂₆ON₂) entsprechende Pike bei 310 (*M*⁺), 295 (*M*⁺-CH₃), 281 (*M*⁺-C₂H₅), 253.

3.2.8. *Epimerisierung von 10-Methoxy-dihydrocorynantheol (3) zu 3-epi-10-Methoxy-dihydrocorynantheol (11)*: Die Epimerisierung mit 412 mg **3** wurde wie unter 3.2.2 ausgeführt. Das Rohprodukt (nach Verseifung 401 mg) wurde an Kieselgel mit Chloroform und Chloroform/Methanol (bis zu 4% Methanol) chromatographiert. Zuerst wurden 310 mg (75%) unverändertes **3**, dann 23 mg Mischfraktionen und schliesslich 65,5 mg (16%) **11** eluiert. **3** und **11** wurden durch Rf-Werte, IR.-Spektren (CHCl₃) und Smp. und Misch-Smp. der krist. Pikrate identifiziert.

4. Untersuchung der methoxyfreien Alkaloide

4.1. *Geissoschizol (4)*: Das Alkaloid wurde aus Geissospermin nach Angaben der Literatur [38] [39] bereitet und aus Methanol/Äther umkristallisiert. Smp. 224–226° (Zers.). $pK_{MCS}^* = 7,31$. – IR. (KBr): keine deutlichen *trans*-Banden. – MS. (MS-9): 296 (*M*⁺, 96%), 295 (100%), 251 (30%), 237 (14%), 223 (10%), 170 (20%), 169 (40%), 156 (17%).

4.1.1. *Epimerisierung von 4 zu 3-epi-Geissoschizol (9)*: Die Rreaktion wurde mit 68 mg **4** wie früher beschrieben (3.2.2.) ausgeführt. Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Methanol (2%) gab zunächst 14 mg **9**, dann wurden Mischfraktionen und schliesslich 10,5 mg unverändertes **4** eluiert. *3-epi-Geissoschizol (9)* wurde zweimal aus Methanol/Äther umgelöst. Smp. 240–242° (Zers.). $[\alpha]_D^{23} = +153 \pm 3^\circ$ ($c = 0,861$; Pyridin). – IR. (KBr): 2825, 2790, 2762, 2738 (*trans*-Banden). – MS. (MS-9): 296 (*M*⁺, 98%), 295 (100%), 251 (36%), 237 (20%), 223 (15%), 170 (36%), 169 (69%), 156 (36%).

4.1.2. *Hydrierung von Geissoschizol (4) zu Corynantheidol (14) und Dihydrocorynantheol (13)*: 22 mg **4** wurden mit 51 mg Pd-Mohr in 15 ml Alkohol bei 20° hydriert; Aufnahme 1,1 Mol.-Äqu. Wasserstoff. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das hydrierte Produkt, das zu ca. 80% aus **14** und ca. 20% aus **13** bestand, an Kieselgel mit Aceton/Pentan (1/2) chromatographiert. Zunächst wurden 16 mg (73%) Corynantheidol (**14**) eluiert und nach Umlösen aus Aceton/Pentan durch den Misch-Smp. (Smp. 195–196°), IR.-Spektren, Rf-Werte und $[\alpha]_D^{23} = -104 \pm 6^\circ$ ($c = 0,366$; Pyridin) identifiziert. Schliesslich wurden aus dem Chromatogramm Mischfraktionen und ca. 3 mg Dihydrocorynantheol (**13**) erhalten. **13** wurde an Hand von Dünnschichtchromatogrammen in 2 Systemen und des Massenspektrums identifiziert.

4.1.3. *Hydrierung von 3-epi-Geissoschizol (9) zu 3-epi-Dihydrocorynantheol (15)*: 24 mg **9** wurden wie früher beschrieben, hydriert (1,05 Mol.-Äqu. Wasserstoff). Durch Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Methanol (24/1) wurden als Hauptprodukt 17,2 mg (71,5%) **15** isoliert. Die Identifikation mit dem authentischen Material (siehe 4.3.1) erfolgte durch Smp. und Misch-Smp. des aus Aceton/Pentan und Aceton/Äther umgelösten Produktes (173–175°, Zers.), Rf-Werte, IR.- und Massenspektren. Daneben entstanden noch in kleiner Menge zwei andere vom Ausgangsmaterial verschiedene Stoffe mit MG. = 298, die aber nicht weiter untersucht wurden.

4.2. *Corynantheidol (14)*: Das Alkaloid wurde aus Corynantheidin hergestellt [38] [40]. Das aus Aceton/Pentan umgelöste Alkaloid schmolz bei 195–196° (Zers.). $[\alpha]_D^{23} = -102 \pm 2^\circ$ ($c = 1,11$; Pyridin). $pK_{MCS}^* = 6,70$. – IR. (KBr): 2820, 2806, 2765 (*trans*-Banden). – MS. (MS-9): 298 (M^+ , 81%), 297 (100%), 253 (10%), 225 (18%), 184 (16%), 170 (38%), 169 (31%), 156 (18%).

4.2.1. *Epimerisierung von Corynantheidol (14) zu 3-epi-Corynantheidol (16)*: Die Isomerisierung, mit 128 mg **14** ausgeführt, gab nach Chromatographie an Kieselgel mit Aceton/Pentan (1/2) zunächst 54 mg Ausgangsmaterial und dann 59 mg 3-*epi*-Corynantheidol (**16**). Letzteres schmolz nach Umlösen aus Aceton/Äther bei 125–126° (Zers.). $[\alpha]_D^{23} = +138 \pm 8^\circ$ ($c = 0,154$; Pyridin). $pK_{MCS}^* = 7,02$. – IR. (KBr): 2865, 2802, 2762 (*trans*-Banden). – MS. (MS-9): 298 (M^+ , 87%), 297 (100%), 253 (10%), 225 (17%), 184 (15%), 170 (33%), 169 (27%), 156 (15%). Die Base **14** gab bei der QD., im Gegensatz zu **16**, innerhalb 45 Min. eine deutliche Fällung.

4.3. *Dihydrocorynantheol (13)*: Das aus Corynanthein bereitete Alkaloid [12] [40] wurde aus Äther/Hexan und Aceton umkristallisiert. Smp. 185–187°. $[\alpha]_D^{23} = -37 \pm 2^\circ$ ($c = 0,938$; Pyridin). $pK_{MCS}^* = 6,91$. – IR. (KBr): 2850, 2820, 2750 (*trans*-Banden); (CHCl₃): 2817, 2755 (*trans*-Banden). – MS. (MS-9): 298 (M^+ , 82%), 297 (100%), 253 (11%), 225 (20%), 184 (9%), 170 (26%), 169 (24%), 156 (14%).

4.3.1. *Epimerisierung von Dihydrocorynantheol (13) zu 3-epi-Dihydrocorynantheol (15)*: 51 mg **13** wurden, wie unter 4.2.1 beschrieben, epimerisiert (Chromatographie mit Aceton/Pentan (2/3)). Neben 34 mg Ausgangsmaterial wurden 8,5 mg **15** erhalten. Smp. nach Umkristallisation aus Äther/Aceton 173–175° (Zers.). $[\alpha]_D^{23} = +128 \pm 4^\circ$ ($c = 0,685$; Pyridin). – IR. (KBr): 2868, 2805, 2754 (*trans*-Banden). – MS. (MS-9): 298 (M^+ , 80%), 297 (100%), 253 (12%), 225 (21%), 184 (10%), 170 (31%), 169 (28%), 156 (20%).

SUMMARY

From the stem bark of *Aspidosperma discolor* A. DC. (–)-reserpiline, (–)-iso-reserpiline, (+)-yohimbine, (–)-10-methoxy-geissoschizol and (–)-10-methoxy-dihydrocorynantheol (major alkaloids) and (–)-isoreserpiline- ψ -indoxyl, AD-V, (–)- β -yohimbine, (+)-haplocidine, (+)-desmethylasspidospermine and (–)-demethoxy-asspidospermine (minor alkaloids) have been isolated.

The constitution and stereochemistry of the previously unknown bases 10-methoxy-geissoschizol and 10-methoxy-dihydrocorynantheol have been established from spectral data, their chemical reactions, and by comparison with the corresponding methoxyl free alkaloids, geissoschizol and dihydrocorynantheol.

By hydrogenation of geissoschizol, 10-methoxy-geissoschizol and their C(3)-epimers prepared by acid equilibration, and similar equilibration of the hydrogenation products, all possible C(3) and C(20) (for hydrogenation products) stereoisomers have

been prepared and characterised. Using acid-equilibrium constants, IR.-spectra and reactivity towards mercuric acetate, a conformational analysis of these twelve bases has been carried out.

Organisch-Chemisches Institut
der Universität Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] N. DASTOOR & H. SCHMID, *Experientia* **19**, 297, 552 (1963).
- [2] M. HESSE, «Indolalkaloide in Tabellen», Springer-Verlag, Heidelberg 1964.
- [3] M. P. CAVA, S. K. TALAPATRA, K. NOMURA, J. A. WEISBACH, D. DOUGLAS & E. C. SHOOP, *Chemistry & Ind.* **1963**, 1242; M. P. CAVA, K. NOMURA & S. K. TALAPATRA, *Tetrahedron* **20**, 581 (1964).
- [4] J. R. CHALMERS, H. T. OPENSHAW & G. F. SMITH, *J. chem. Soc.* **1957**, 1115.
- [5] E. SCHLITTLER, C. A. BURCKHARDT & E. GELLERT, *Helv.* **36**, 1337 (1953).
- [6] W. ARNOLD, W. VON PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **40**, 705 (1957).
- [7] H. BICKEL, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **38**, 649 (1955).
- [8] M. F. BARTLETT, B. KORZUM, R. SKLAR, A. F. SMITH & W. I. TAYLOR, *J. org. Chemistry* **28**, 1445 (1963).
- [9] a) H. B. MACPHILLAMY, C. F. HUEBNER, E. SCHLITTLER, A. F. ST. ANDRÉ & P. R. ULSHAFFER, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 4335 (1955). – b) R. B. WOODWARD, F. E. BADER, H. BICKEL, A. J. FREY & R. W. KIERSTAD, *Tetrahedron* **2**, 1 (1958). – c) R. SALKIN, N. HOSANSKY & R. JARET, *J. Pharmaceut. Sci.* **50**, 1038 (1961). – d) E. WENKERT & L. H. LIU, *Experientia* **11**, 302 (1955). – e) E. WENKERT & B. WICKBERG, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 1580 (1965).
- [10] M.-M. JANOT, *Tetrahedron* **14**, 113 (1961); F. PUISIEUX, R. GOUTAREL, M.-M. JANOT & A. LETTIR, *C. r. hebd. séances Acad. Sci.* **249**, 1369 (1959).
- [11] L. M. JACKMAN, «Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry», S. 55, Pergamon Press, London 1959.
- [12] C. VAMVACAS, W. VON PHILIPSBORN, E. SCHLITTLER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **40**, 1793 (1957).
- [13] H. RAPOPORT, R. J. WINDGASSEN, JR., N. A. HUGHES & T. P. ONAK, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 4404 (1960).
- [14] W. KLYNE, R. J. SWAN, N. J. DASTOOR, A. A. GORMAN & H. SCHMID, *Helv.* **50**, 115 (1967).
- [15] W. I. TAYLOR in R. H. F. Manske, «The Alkaloids», Vol. VIII, S. 785, Academic Press, New York 1965.
- [16] S. SILVER & A. TULINSKY, *Tetrahedron Letters* **1962**, 339; A. T. McPHAIL, J. M. ROBERTSON, G. A. SIM, A. R. BATTERSBY, H. F. HODSON & D. A. YEOWELL, *Proc. chem. Soc.* **1961**, 223.
- [17] K. BERNAUER, W. ARNOLD, CH. WEISSMANN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **43**, 717 (1960); K. LÉVY, J. LE MEN & M.-M. JANOT, *Bull. Soc. chim. France* **1960**, 979; P. N. EDWARDS & G. F. SMITH, *J. chem. Soc.* **1961**, 152.
- [18] D. STAUFFACHER, *Helv.* **44**, 2006 (1961); W. VON PHILIPSBORN, H. MEYER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **41**, 1257 (1958); H. FRITZ, E. BESCH & TH. WIELAND, *Angew. Chem.* **71**, 126 (1959).
- [19] A. R. BATTERSBY & H. F. HODSON in R. H. F. Manske, «The Alkaloids», Vol. VIII, S. 515, Academic Press, New York 1965; G. F. SMITH, *ibid.*, S. 592.
- [20] B. W. BYCROFT, M. HESSE & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 1598 (1965).
- [21] Y. MORITA *et al.*, Zürich, noch unveröffentlicht.
- [22] S. BRUCKENSTEIN & I. M. KOLTHOFF, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 10 (1956).
- [23] E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL & G. MORRISON, «Conformational Analysis», S. 52, Interscience Publishers, New York 1965.
- [24] Cf. [23], S. 251 ff. und S. 326 ff.
- [25] W. E. ROSEN, *Tetrahedron Letters* **1961**, 481.
- [26] E. WENKERT & D. K. ROYCHAUDHURI, *J. org. Chemistry* **21**, 1315 (1956).
- [27] E. WENKERT & D. K. ROYCHAUDHURI, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 6417 (1956).
- [28] B. GILBERT, J. A. BRISSELESE, N. FINCH, W. I. TAYLOR, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1523 (1963).

- [29] B. GILBERT, L. D. ANTONACCIO & C. DJERASSI, *J. org. Chemistry* **27**, 4702 (1962).
 [30] B. GILBERT, A. P. DUARTE, Y. NAKAGAWA, J. A. JOULE, S. E. FLORES, J. A. BRISSOLESE, J. CAMPELLO, E. P. CARRAZZONI, R. J. OWELLEN, E. C. BLOSSEY, K. S. BROWN & C. DJERASSI, *Tetrahedron* **21**, 1141 (1965).
 [31] G. SPITELLER & M. FRIEDMANN-SPITELLER, *Mh. Chem.* **94**, 779 (1963); **93**, 795 (1962).
 [32] J. M. FERREIRA, B. GILBERT, R. J. OWELLEN & C. DJERASSI, *Experientia* **19**, 585 (1963).
 [33] E. SCHLITTLER & J. HOHL, *Helv.* **35**, 29 (1952).
 [34] H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **29**, 1853 (1946); **33**, 512 (1950).
 [35] K. PAECH & M. V. TRUCEY, «Moderne Methoden der Pflanzenanalyse», Band IV, S. 373, Springer-Verlag, Berlin 1955.
 [36] B. WITKOP & J. B. PATRIK, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5603 (1954).
 [37] P. A. DIASSI, F. L. WEISENBORN, C. M. DYLIION & O. WINTERSTEINER, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 4687 (1955).
 [38] M.-M. JANOT, *Tetrahedron* **14**, 113 (1961).
 [39] A. BERTHO, M. KOLL & M. I. FEROSIE, *Chem. Ber.* **91**, 2581 (1958).
 [40] M.-M. JANOT & R. GOUTAREL, *Bull. Soc. chim. France* **1951**, 588.

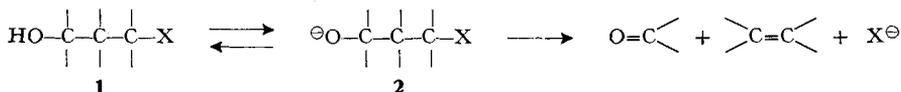
28. Die sterischen Bedingungen der Fragmentierungsreaktion II. Teil. Stereoisomere 3-Aminocyclohexyl-*p*-toluolsulfonate

Fragmentierungsreaktionen, 15. Mitteilung

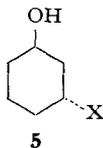
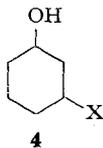
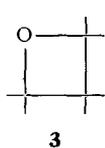
von U. Burckhardt, C. A. Grob und H. R. Kiefer

(2. XII. 66)

Unter den Verbindungsklassen, welche zur heterolytischen Fragmentierung befähigt sind, nehmen 1,3-Diolderivate **1** (Nucleofug $X = \text{OH}_2^+$, Halogen, RSO_3 usw.) einen prominenten Platz ein¹⁾.



Die wichtigste Variante dieser Reaktion ist Basen-induziert und verläuft über das Alkoholat-Ion **2**. Sie wird daher meistens von Nebenreaktionen, wie nucleophile Substitution von X, Elimination von HX sowie von der Ringschlussreaktion zu einem Oxetan **3** begleitet.



- a) $X = p\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3$
- b) $X = p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3$
- c) $X = \text{NH}_2$
- d) $X = \text{N}\equiv\text{N}^+$
- e) $X = \text{N}(\text{CH}_3)_3^+\text{OH}^-$

Eingehender untersucht wurde bisher die Fragmentierung von *cis*- und *trans*-Cyclohexan-1,3-diol-Derivaten, nämlich die Mono-*p*-brombenzolsulfonate **4a** und **5a** [2], die Mono-*p*-toluolsulfonate **4b** und **5b** [3], die 3-Aminocyclohexanole **4c** und **5c** in Form ihrer Diazonium-Salze **4d** und **5d** [4] und schliesslich *cis*-3-Hydroxycyclohexyl-

¹⁾ Vgl. die Übersicht heterolytischer Fragmentierungsreaktionen [1].