

SUMMARY

N,N-dialkyl carbamates decompose in strongly acidic media to carbon dioxide, olefin, alkyl halide and alcohol, the rate of reaction of the secondary esters closely following the acidity function. This fact, together with the variation in rate of hydrolysis of carbamates of cyclic alcohols with the ring size, shows that, unlike the solvolyses of the corresponding chloroformates which lead to carboxonium ions⁽⁺⁾ (R-O-C=O), these reactions involve the intermediate formation of carbonium ions.

Cyanamid European Research Institute,
1223 Cologny/Genève, Suisse

BIBLIOGRAPHIE

- [1] R. F. HUDSON & E. W. CRUNDEN, J. chem. Soc. 1961, 3748; M. GREEN & R. F. HUDSON, *ibid.* 1962, 1076.
- [2] D. H. KEVILL & G. H. JOHNSON, Chem. Comm. 1966, 235; J. Amer. chem. Soc. 87, 928 (1965); R. BOSCHAN, *ibid.* 81, 3341 (1959).
- [3] F. A. LONG & M. A. PAUL, Chem. Rev. 57, 935 (1957).
- [4] A. J. KRESGE, G. W. BARRY, K. R. CHARLES & Y. CHIANG, J. Amer. chem. Soc. 84, 4343 (1962); W. M. SCHUBERT & R. M. QUACCHIA, *ibid.* 84, 3778 (1962).
- [5] V. PRELOG, J. chem. Soc. 1950, 420; H. C. BROWN & K. ICHIHAWA, Tetrahedron 1, 221 (1957).
- [6] J. D. ROBERTS & V. C. CHAMBERS, J. Amer. chem. Soc. 73, 5034 (1951); H. C. BROWN & G. HAM, *ibid.* 78, 2735 (1956).
- [7] H. C. BROWN, R. S. FLETCHER & R. B. JOHANNESSEN, J. Amer. chem. Soc. 73, 212 (1951); H. C. BROWN & M. BORKOWSKI, *ibid.* 74, 1894 (1952).
- [8] M. KREEVOY, C. R. MORGAN & R. W. TAFT, J. Amer. chem. Soc. 82, 3064 (1960).
- [9] P. J. C. FIERENS & P. VERSCHULDEN, Bull. Soc. chim. belges, 61, 427, 609 (1952).
- [10] M. S. NEWMANN, «Steric Effects in Organic Chemistry», Wiley, New York 1956, chapitres 1 et 2.
- [11] C. A. BUNTON, A. KONASIEWICZ & D. R. LLEWELLYN, J. chem. Soc. 1955, 604.

99. Die Struktur des quartären Alkaloides Macrosalhin¹⁾

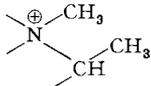
von **Zaheer M. Khan**, **M. Hesse** und **H. Schmid**

(15. III. 67)

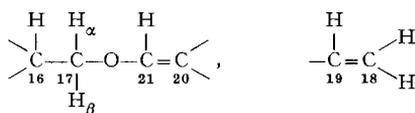
Aus der Fraktion der quartären Alkaloide der Rinde von *Alstonia macrophylla* WALL. isolierte man in kleiner Menge als kristallisiertes Chlorid, Rhodanid und Bromid Macrosalhin, C₂₁H₂₇O₂N₂[⊕]. Aus derselben Droge wurden früher die «dimeren» Indolalkaloide Villalstonin [2] [3] [4], Macralstonin [5] und Macralstonidin [6] [7] [8] und die «monomeren» Alkaloide Alstophyllin [6] und Pleiocarpamin [8] [9] gewonnen; massenspektrometrisch liess sich ferner die Anwesenheit von N_(a)-Methyl-2,16-dihydroakuammicin nachweisen [8], vgl. [10]. Macrosalhin-chlorid, für das hiermit die Konstitution **1a** abgeleitet wird, zeigt [α]_D = +27° (Methanol) und im Ultraviolett Maxima bei 274 nm (log ε = 3,85) und 282 nm (log ε = 3,85), die einem N_(a)-Alkyl-

¹⁾ 7. Mitteilung über das massenspektrometrische Verhalten quartärer Stickstoffverbindungen; 6. Mitteilung, vgl. [1].

1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolinium-Chromophor entsprechen, vgl. [9] [11]. Im IR. fehlen Absorptionen von Carbonylgruppen. Im 100-MHz-NMR.-Spektrum (D_2O)²⁾ lassen sich zwischen 7,7 und 6,7 ppm 4 Aromatenprotonen, bei 5,37 ppm das breite Singulett des acetalischen H an C(21), bei 4,83 ppm das Zentrum eines breiten Dubletts (H an C(3)) und bei 3,58 und 2,87 ppm die Singulette der $N_{(a)}$ - bzw. der $N_{(b)}$ -Methylgruppe³⁾ erkennen. Die Zentren der aufgespaltenen Dublette der beiden Protonen an C(17) liegen bei 3,8 bzw. 3,4 ppm. Die Methylgruppe an C(19) erscheint als Dublett. Das für die Aufspaltung verantwortliche, benachbarte Proton ist – wie Entkoppelungsexperimente zeigen – bei 4,2 ppm lokalisiert. Dieses Proton ist auf Grund des grossen δ -Wertes an einem mit dem quartären Stickstoff verbundenen

Kohlenstoffatom zu plazieren, woraus für **1** die Partialstruktur  resultiert. Die angenommene Halbacetalgruppierung steht mit dem IR.-Spektrum im Einklang (keine Carbonylabsorption).

Bei der Massenspektrometrie von Macrosalhin-chlorid (**1a**) resultiert im Spektrometer durch thermischen HOFMANN-Abbau [12] aus dem quartären Alkaloid die tertiäre Base **2**, $C_{21}H_{26}O_2N_2$ ³⁾, die isomer ist mit dem Macrolin (**3**), einem Abbau-produkt des *Alstonia*-Alkaloides Villalstonin [2] [3]. – Macrosalhin-chlorid lieferte beim kurzzeitigen Erhitzen im Kugelrohr auf 240–330° im Hochvakuum ein Produkt, aus dem sich durch Chromatographie in kleiner Menge das amorphe Anhydromacrosalhin-methin (**4**), $C_{21}H_{24}ON_2$, $[\alpha]_D = -32^\circ$ (Chloroform), gewinnen liess. Das UV.-Spektrum entspricht weitgehend demjenigen von Macrolin. Im IR. lässt **4** ein einer Enoläther-Gruppierung zuzuordnendes Maximum bei 1637 cm^{-1} erkennen. Im NMR.-Spektrum (100 MHz, $CDCl_3$)⁴⁾ sind folgende Signale von Bedeutung: Singulett bei 6,46 ppm (H an C(21)), 5,88 ppm (Quartett, $J_{trans} \approx 17$ Hz, $J_{cis} \approx 11$ Hz, H an C(19)), 4,95 ppm (Triplet, $J_{17\alpha, 16} \approx J_{17\alpha, 17\beta} = 12-13$ Hz, H_α an C(17)), 4,70 ppm (breites Singulett, H an C(3)), 4,63 ppm (Dublett, $J_{cis} \approx 11$ Hz, H an C(18)), 4,36 ppm (Dublett, $J_{trans} \approx 17$ Hz, H an C(18)), 4,02 ppm (Quartett, $J_{17\beta, \alpha} = 12-13$ Hz, $J_{17\beta, 16} = 2-3$ Hz, H_β an C(17)). Die Singulette der $N_{(a)}$ - und $N_{(b)}$ -Methylgruppen liegen bei 3,70 bzw. 2,79 ppm. IR.- und NMR.-Spektren sprechen somit für das Vorliegen der folgenden Partialgruppierungen in **4**:



Neben **4** entstand noch ein Produkt $C_{42}H_{48}O_2N_4$ (**5**), bei dem es sich formelmässig um ein Dimerisierungsprodukt von **4** handelt⁵⁾.

Macrosalhin-rhodanid (**1b**) lieferte mit Natrium in siedendem Methanol in kleiner Menge ein scheinbar einheitliches, amorphes, tertiäres Produkt (**6**), das im

²⁾ Chemische Verschiebungen relativ zu externem Tetramethylsilan in CCl_4 ; gesondertes Probenröhrchen; δ von $\geq N-CH_3$ ist ungewöhnlich klein.

³⁾ Sämtliche Molekularformeln wurden durch hochauflösende Massenspektrometrie bestimmt.

⁴⁾ Chemische Verschiebungen relativ zu internem Tetramethylsilan.

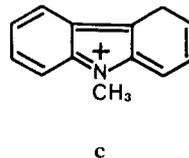
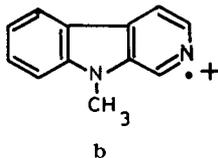
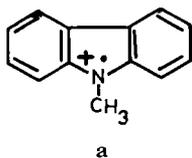
⁵⁾ Das Molekular-Ion von **5** wird auch beobachtet, wenn **1a** bei hoher Temperatur im Massenspektrum pyrolysiert wird, vgl. auch [12].

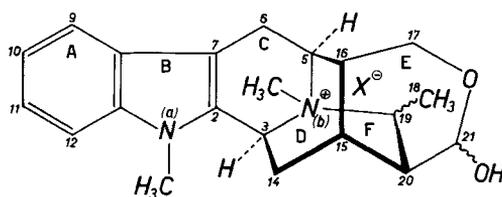
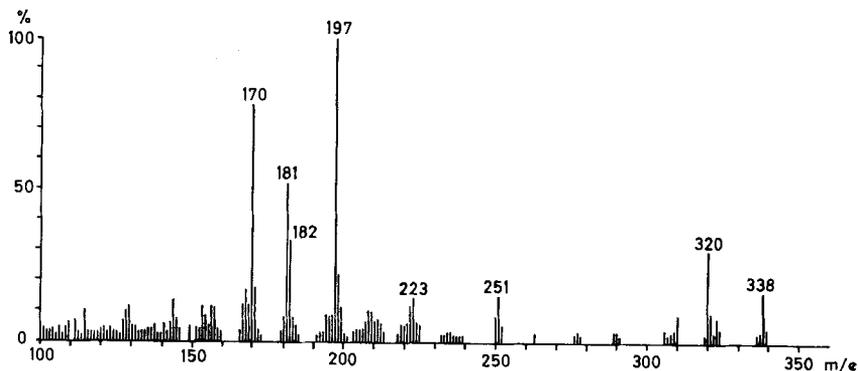
UV. Indolabsorption und im IR. keine Carbonylabsorption zeigt. Der Stoff besitzt die Molekularformel $C_{21}H_{26}O_2N_2$, stellt also formal die EMDE-Base von **1** dar. Das 100-MHz-NMR.-Spektrum ($CDCl_3$)⁴⁾ ist gekennzeichnet durch die Abwesenheit von Absorptionen eines Vinylprotons und eines acetalischen Protons. Die $N_{(a)}$ - CH_3 - und $N_{(b)}$ - CH_3 -Singulette liegen bei 3,61 und 2,31 ppm. Die im Bereich von 1,2 ppm auftretenden Signale können derart interpretiert werden, dass einem Multiplett 2 Methyl-dublette ($J \approx 7-8$ Hz) mit Zentren bei 1,22 und 1,17 ppm und das Singulett einer primären alkoholischen OH-Gruppe bei 1,22 ppm überlagert sind. Für dieses Produkt, ein Gemisch von zwei Stereoisomeren, ist die Formel **6** wahrscheinlich (siehe auch später).

Die bisher gebrachten Befunde erlauben zusammen mit den im folgenden näher diskutierten Massenspektren von **1a** und **4** die Aufstellung der Konstitutionsformel **1** für Macrosalhin. Wie erwähnt liefert **1a** im Massenspektrometer das Molekular-Ion $C_{21}H_{26}O_2N_2$ der Base **2**. Die sich davon ableitenden Fragment-Ionen geben ein Spektrum (Figur), das weitgehend demjenigen von Macrolin (**3**) entspricht (vgl. Fig. 2 in [2]). Die aromatischen Pike m/e 197, 182⁶⁾, 181 und 170 entsprechen bruttoformelmässig und sicher auch konstitutionell den entsprechenden Piken von **3**. Da diese Pike von den Skelett-Atomen 1–15 stammen, ist zu schliessen, dass sie in **2** dieselbe relative Anordnung besitzen wie in Macrolin. Die Fragmente m/e 338, 320 und 251 müssen ausser dem aromatischen Teil noch die fehlenden aliphatischen C-Atome enthalten. Sie entsprechen hinsichtlich der Bruttoformeln den aus dem Macrolin entstehenden Fragment-Ionen, können aber auf Grund der Nicht-Identität von **2** mit **3** nicht dieselbe Konstitution besitzen. Das Auftreten des Piks m/e 251 (**g**) erfordert ein macrolinähnliches Skelett mit einem ungesättigten Ring E. Für die Bildung des Fragment-Ions ist nämlich eine zweifache Retro-DIELS-ALDER-Reaktion in den Ringen C und E erforderlich, vgl. [5] [6]. Eine alternative Möglichkeit für die Bildung des Fragmentes m/e 251 ($C_{17}H_{17}ON$) bestünde darin, dass **2** eine Konstitution besitzen würde mit geöffnetem Ring D, wobei dann die aus den C-Atomen 15–21 bestehende Gruppierung 2 Doppelbindungen ($C=C$, $C=C$ oder $C=C$, $C=O$) enthalten müsste. Die letzte Möglichkeit wird unter anderem durch den Nachweis einer Halb-acetal-Gruppierung in **1**, bzw. einer cyclischen Enoläther-Gruppierung in **4**, unwahrscheinlich gemacht.

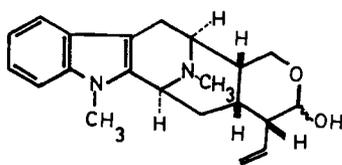
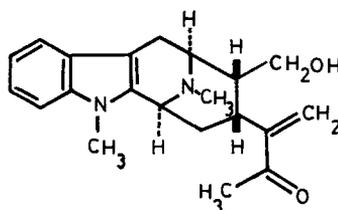
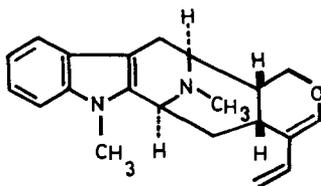
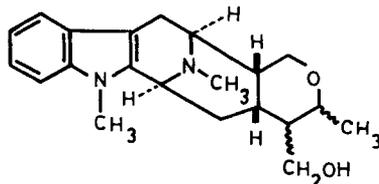
Das Fragment-Ion m/e 251 aus Macrolin ist gemäss **d** zu formulieren. Unter Abspaltung von $CH_3CO\cdot$ entsteht daraus das Fragment-Ion m/e 208 (**e**) [2]. Das Ion 251 aus **2** hingegen verliert kein $CH_3CO\cdot$, sondern ein $H\cdot$ (**h**) sowie CO (m/e 223).

⁶⁾ Die Hochauflösung des Piks m/e 182 hat ergeben, dass er ein Triplet darstellt bestehend aus dem ^{13}C -Isotopenpek des Fragmentes **a** (m/e 181), dem Ion **b** und dem Ion **c**. Korrespondierende Triplette wurden auch in den Massenspektren der Verbindungen Macrolon [8], Villalstonin, Desoxo-desmethyl-alstophyllin u. a. beobachtet.



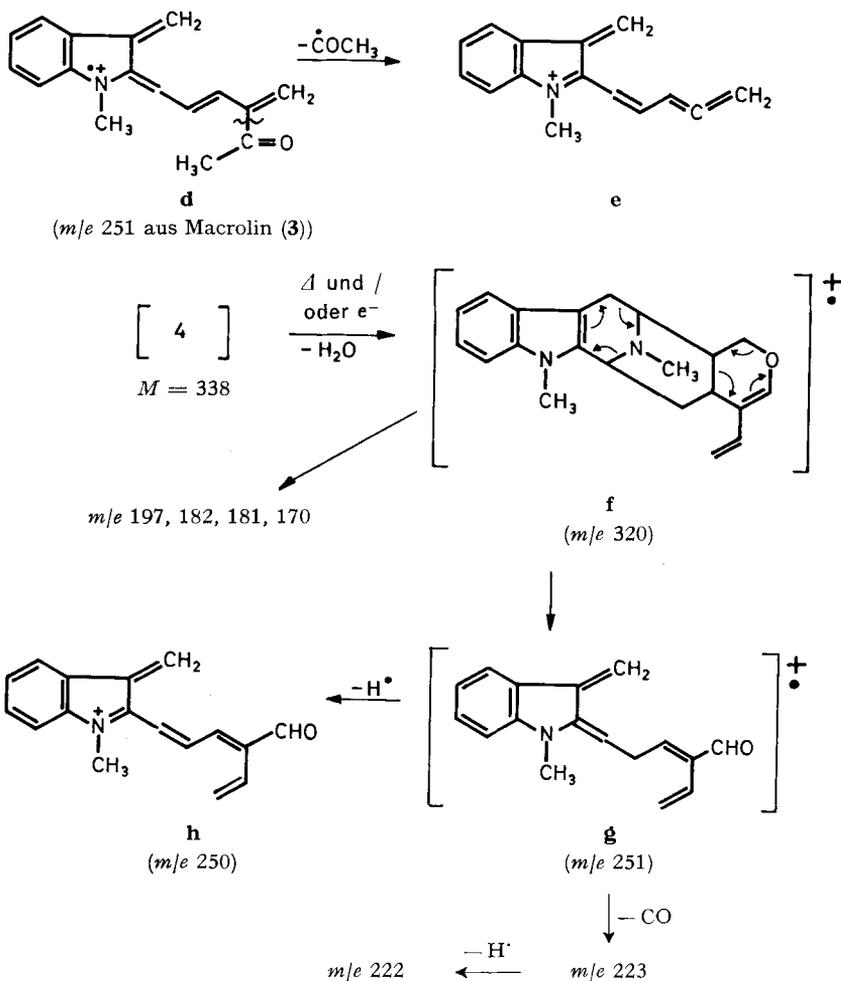
Massenspektrum von Macrosalhin-chlorid (**1a**)

- 1** a X = Cl
 (Macrosalhin) b X = SCN
 c X = Br

**2****3**
(Macrolin)**4****5**

Das Massenspektrum von **2** zeigt ferner einen intensiven ($M - H_2O$)-Pik bei m/e 320. Die Wasserabspaltung kann auch einen rein thermischen Prozess darstellen.

Das Massenspektrum von Anhydromacrosalhin-methin (**4**, $M^+ = 320$) ist praktisch identisch mit demjenigen von **2**. Die dem Fragment-Ion m/e 251 zugeschriebene Konstitution erfährt damit eine Stütze.

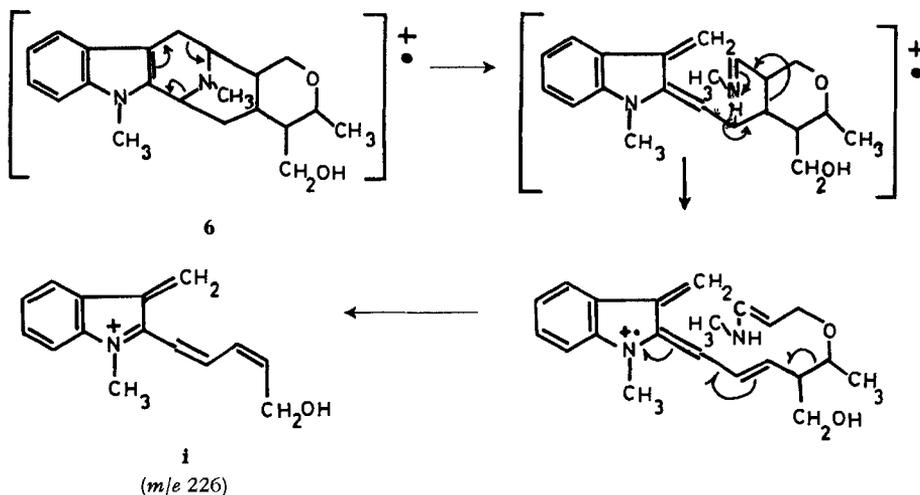


Das erwähnte Stereoisomeren-Gemisch **6** lässt im Massenspektrum den ($M^+ - \text{CH}_3$)- und den ($M^+ - \text{CH}_2\text{OH}$)-Pik erkennen. Ferner treten die für **2**, **3** und **4** charakteristischen Pike m/e 197, 182, 181 und 170 auch im Spektrum von **6** auf. Von Interesse ist noch der Pik m/e 226 (**i**) ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ON}$), dessen Genese nachfolgend dargestellt ist; ein Pik bei m/e 251 oder 253 tritt nicht auf. **6** leitet sich offenbar von dem im Ring E geöffneten Macrosalhin ab.

Macrosalhin repräsentiert einen neuen Typ von quartären Indolalkaloiden. Die relative Stereochemie der chiralen Zentren 3, 4, 5, 15, 16 und 20 ergibt sich aus der hexacyclischen Struktur des Alkaloides.

Die bisher in *A. macrophylla* aufgefundenen Alkaloide leiten sich vom Pleiocarpamin- und Sarpagin-Typ ab. Zum letzteren gehört auch Macrosalhin. Vielleicht erfolgt seine Biosynthese durch Verknüpfung des C-Atoms 19 mit dem $\text{N}_{(b)}$ -Atom eines in der Seitenkette geeignet umfunktionalisierten Macrolins. Die Norbase des Macrosalhins ist bisher nicht im Pflanzenreich angetroffen worden.

Die von uns vorgeschlagene Konstitutionsformel **1** für Macrosalhin ist von HANNELORE WULF und A. NIGGLI [13] durch RÖNTGEN-Strukturanalyse des Bromids bestätigt und ergänzt worden.



Der eine von uns (Z.M.K.) dankt der EIDGENÖSSISCHEN STIPENDIENKOMMISSION für ein Stipendium. Ferner danken wir den Herren Dr. W. I. TAYLOR (CIBA, Summit, N.J.) für die Beschaffung der Droge, Prof. W. v. PHILIPSBORN für NMR.-Spektren und dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Smp. auf KOFLER-Block (nicht korrigiert). UV.-Spektren in 95-proz. Äthanol, Angaben in nm ($\log \epsilon$). IR.: Angaben in cm^{-1} . NMR. (100 MHz): chemische Verschiebungen in ppm, *S* = Singulett, *D* = Dublett, *T* = Triplett, *Q* = Quartett, *M* = Multipllett; bei den Spektren in D_2O diente Tetramethylsilan (TMS) in Tetrachlorkohlenstoff in extra Röhrchen als externer Standard; bei den Spektren in CDCl_3 diente Tetramethylsilan als interner Standard. Massenspektren wurden auf einem CEC-Gerät Typ 21-110B (Direkteinlass, 70 eV) aufgenommen. Papierchromatogramme auf WHATMAN-Papier Nr. 1; für die präparative Chromatographie verwendeten wir WHATMAN Standard Grade Cellulose Powder. Sprühreagenzien: Cer(IV)-sulfat-Reagenz [14] und Kaliumjodoplatinat-Lösung [15]. Eluiert wurde mit dem Lösungsmittelgemisch «C» (wassergesättigtes Methyläthylketon + 3% Methanol) [16]. Präparative Chromatogramme an Kieselgel (MERCK), 0,05–0,20 mm \varnothing , das vorher mit verdünntem Ammoniak und Wasser gewaschen und bei 140° getrocknet worden war. Abdampfoperationen mit Dünnschichtverdampfer bei maximal 45° Badtemperatur. Zur Analyse hat man die Substanzen mindestens 48 Std. bei 20–50° im Hochvakuum über P_2O_5 und KOH getrocknet.

1) **Isolierung.** 2 kg pulverisierte, getrocknete Rinde (Stammrinde)⁷⁾ von *Alstonia macrophylla* WALL. wurden fünfmal mit je 3 l Methanol, welches 2% Essigsäure enthielt, extrahiert. Der Extrakt gab nach Eindampfen (30–40°) im Vakuum 235 g Trockensubstanz. Diese wurde in 4,5 l einer Methanol-Wasser-Mischung (1:20) aufgenommen, die Lösung vom pH \approx 3 fünfmal mit je 1 l Äther extrahiert. Der so erhaltene Ätherauszug ergab 23,8 g «schwache Basen I». 27,2 g «schwache Basen II» erhielt man nach Extraktion der wässrigen Phase mit 3 l Chloroform. Nachdem man die ursprüngliche Lösung mit NH_3 auf pH 8–9 gebracht hatte, wurde erneut mit Chloroform (5 \times 1 l) ausgezogen, wonach man nach Verdampfen des Lösungsmittels 103 g «starke

⁷⁾ Auch die anderen Extraktionen wurden mit der Stammrinde von *A. macrophylla* WALL. ausgeführt [2] [3] [5] [6] [8].

Basen» erhielt. Beim Herausblasen des Ammoniaks mit Stickstoff fielen bei $\text{pH} \approx 7$ feste Bestandteile aus, die abfiltriert und getrocknet wurden (18,9 g). Nach Zusatz einer gesättigten wässrigen Ammoniumreineckat-Lösung (20 g in 2 l) erhielt man einen Niederschlag, der abfiltriert, mit Eiswasser gewaschen und bei 50° getrocknet, 46,5 g Alkaloidreineckate ergab. Diese Reineckate extrahierte man mit 2,5 l trockenem Aceton. Der Extrakt (25,9 g Trockensubstanz) wurde wie üblich mit AgNO_3 und BaCl_2 in die Rohchloride verwandelt [17], welche nach dem Trocknen 8,3 g wogen. Zur Entfernung von Verunreinigungen hat man die in absolutem Äthanol löslichen Rohchloride über die Pikrate gereinigt [18]. Ausbeute an so gereinigten Chloriden: 1,9 g. Durch eine erneute Extraktion von 10 kg Rinde von *A. macrophylla* erhielt man weitere 4,3 g Chloride.

In einem anderen Experiment wurde die feinverteilte Droge mit 4 l einer 2,5-proz. wässrigen Ammoniak-Lösung mehrmals ausgezogen. Die wässrigen Extrakte wurden mit Chloroform ausgeschüttelt und anschliessend nach Ausblasen des überschüssigen Ammoniaks mit Ammoniumreineckat die Reineckate gefällt. Die getrockneten Reineckate (90 g) wurden mit Essigsäure-äthylester ausgekocht, der Auszug eingedampft und der Rückstand anschliessend mit siedendem Aceton ausgezogen. Anschliessend wurde wie vorher beschrieben verfahren, wobei man ca. 4 g vorgereinigte Chloride erhielt.

2) *Chromatographie*. Die Chromatographie an Cellulose-Pulver (WHATMAN Standard Grade) wurde portionenweise durchgeführt. 1,08 g Chloride gab man auf eine 500 g Adsorbens enthaltende Säule. Es wurde mit C-Gemisch (wassergesättigtes Methyläthylketon mit 1,5% Methanol) eluiert. Insgesamt erhielt man 5 Fraktionen mit insgesamt 940 mg Material. Unter diesen konnte nur in einer (Nr. 4, 335 mg) definiertes, alkaloidisches Material nachgewiesen werden. Die betreffende Fraktion gab aus absolutem Äthanol nach längerem Stehen bei 8° einen farblosen Niederschlag, der durch dreimalige Umkristallisation aus Äthanol 50,2 mg reines Macrosalhin-chlorid (**1a**) ergab. Bei den späteren Aufarbeitungen hat man die Macrosalhin enthaltenden Fraktionen in wenig Wasser gelöst, durch Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumrhodanid-Lösung das Rhodanid gefällt und dieses nach dem Waschen mit Eiswasser im Hochvakuum getrocknet. Das Rhodanid wurde durch mehrmalige Umkristallisation aus absolutem Äthanol gereinigt.

Insgesamt erhielt man aus ca. 6 g vorgereinigten Chloriden 66 mg Macrosalhin als Chlorid und 208 mg als Rhodanid. Ein anderes quartäres Alkaloid liess sich aus dieser Droge nicht isolieren.

3) *Macrosalhin-chlorid (1a)*. Smp. $284\text{--}286^\circ$ (Zers.). $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +27 \pm 6^\circ$ ($c = 0,467$; Methanol). – UV.: λ_{max} 274 (3,85), 282 (3,85); λ_{min} 245 (3,46), 279 (3,82); Schulter bei ca. 292 (3,73); keine signifikante Verschiebung der Lagen der Extremwerte in 0,1N äthanolischer Natronlauge und 0,1N äthanolischer HCl. – IR. (KBr): 1618 (Indol), 1475, 1499 (Aromat), 742 (*o*-disubstituiertes Benzol); keine Carbonyl- oder Indolin-Banden. – NMR. (100 MHz, D_2O): 7,7–7,18 (Aromatenmultiplett, 2H), 7,18–6,7 (Aromatenmultiplett, 2H), 5,37 (breites S, 1H an C(21)), 4,83 (Zentrum eines breiten D, $J \approx 10$ Hz; 1H an C(3)), (4,71 HOD-S)⁸⁾; die Region 4,5–3,15 entspricht 7–8H, bei 4,21 liegt das Zentrum des Multipletts des H an C(19), bei ca. 3,78 bzw. 3,38 ($J \approx 11\text{--}12$ Hz) liegen die Zentren der aufgespaltenen AB-Dublette der beiden Protonen an C(17), 3,58 (S, $\text{N}_{(\text{a})}\text{-CH}_3$); die Region 3,15–2,5 entspricht 5H, sie enthält bei 2,87 das S der $\geq \text{N}_{(\text{b})}^+\text{-CH}_3$ -Gruppierung und den AB-Teil der 2H an C(6) (?); die Region 2,5–2,0 entspricht 3H, sie enthält mindestens eines der beiden H-Atome an C(14); die Region 2,0–1,35 entspricht 4H, sie enthält das Methylmultiplett ($J \approx 7$ Hz) der C(19)- CH_3 bei 1,64; ca. 1,13 (breites M des durch den Indolkern abgeschirmten Protons an C(16), 1H). Durch Entkoppelungsexperimente mit $\Delta\nu = -258$ cps wurde die Koppelung der Protonen der C(19)-Methylgruppe mit einem H, dessen Multiplett bei 4,21 lokalisiert ist (C(19)-H), gezeigt. – Massenspektrum: vgl. Figur. – R_C -Wert: 3,07 (C-Gemisch); 2,81 (D-Gemisch)⁹⁾.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$ (373,492)	Ber. C 67,24	H 7,26	N 7,47	O 8,56	Cl 9,47%
	Gef. „ 67,16	„ 7,39	„ 7,22	„ 8,79	„ 9,44%

⁸⁾ Durch Erwärmen verschiebbar nach 4,55 ppm.

⁹⁾ R_C -Wert = $\frac{\text{Wanderungsstrecke des Alkaloid-chlorides}}{\text{Wanderungsstrecke von C-Curarin-I-dichlorid}}$.

Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum:

Gef.	Ber.	Summenformel	
338,1962 ± 0,0034	338,1994	C ₂₁ H ₂₆ O ₂ N ₂	
320,1894 ± 0,0016	320,1889	C ₂₁ H ₂₄ ON ₂	
305,1657 ± 0,0015	305,1654	C ₂₀ H ₂₁ ON ₂	
251,1314 ± 0,0013	251,1310	C ₁₇ H ₁₇ ON	
223,1369 ± 0,0022	223,1361	C ₁₆ H ₁₇ N	
222,1296 ± 0,0022	222,1283	C ₁₆ H ₁₆ N	
197,1071 ± 0,0010	197,1079	C ₁₃ H ₁₃ N ₂	
182,0964 ± 0,0009	182,0970	C ₁₃ H ₁₂ N	ca. 25%
182,0919 ± 0,0009	182,0927	C ₁₂ ¹³ C ₁ H ₁₁ N	ca. 25%
182,0847 ± 0,0009	182,0844	C ₁₂ H ₁₀ N ₂	ca. 50%
181,0893 ± 0,0009	181,0891	C ₁₃ H ₁₁ N	
170,0974 ± 0,0008	170,0970	C ₁₂ H ₁₂ N	

4) *Macrosalhin-rhodanid (1b)*. Smp. > 300°. $[\alpha]_D^{25} = +27,6^\circ \pm 10^\circ$ ($c = 0,284$; Methanol). – UV.: λ_{max} 223 (4,50), 274 (3,86), 282 (3,85); λ_{min} 242 (3,21), 277 (3,83). – IR. (KBr): 2066 (SCN), 1616 (Indol), 1473, 1451 (Aromat), 743 (*o*-disubst. Benzol). – NMR. (0,7% in CD₃OD, TMS interner Standard): ca. 7,7–6,9 (Aromatenmultiplett), 5,35 (breites S, H an C(21)), 4,98 (*D*, $J \approx 8-9$ Hz; H an C(3)), 4,84 (CD₃OH), 3,73 (S, N_(a)-CH₃), 3,05 (S, $\geq N_{(b)}^+$ -CH₃), 1,75 (*D*, $J \approx 7$ Hz; C(19)-CH₃). – Massenspektrum: keine signifikanten Unterschiede gegenüber demjenigen von Macrosalhin-chlorid.

Ein durch Ionenaustausch an IRA 400 AG (Chloridform Aceton/H₂O = 1/1-Lösung) erhaltenes Chlorid wurde aus abs. Äthanol umkristallisiert; es erwies sich auf Grund von Papierchromatogrammen, der NMR- und Massenspektren als identisch mit dem authentischen Chlorid.

5) *Macrosalhin-bromid (1c)*. Eine kalte Lösung von 11 mg Macrosalhin-rhodanid in 6 ml Wasser wurde allmählich mit überschüssiger, wässriger, gesättigter Natriumbromid-Lösung versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Eiswasser gewaschen und dann in 1,5 ml heissem Wasser gelöst. Durch sehr langsames Abkühlen (DEWAR-Gefäss) erhielt man lange Nadeln, die noch zweimal auf diese Weise umkristallisiert wurden und zur RÖNTGEN-Strukturanalyse über P₂O₅ und fester KOH bei 20° und Normaldruck getrocknet wurden. – Massenspektrum: *m/e* 338 (*M*⁺ der HOFMANN-Base: 14%), 324 (*M*⁺ der Demethylierungsbase: 24%), 323 (38%), 320 (19%), 251 (14%), 223 (19%), 222 (12%), 221 (17%), 197 (100%), 183 (32%), 182 (39%), 181 (47%), 170 (84%), 144 (18%).

Auf analoge Weise liess sich *Macrosalhin-jodid* bereiten.

6) *Pyrolyse von Macrosalhin-chlorid (1a)*. 30 mg Macrosalhin-chlorid wurden auf drei Kugelhörchen verteilt und im Hochvakuum während 4–5 Min. auf 240–330° (Metallbad) erhitzt. Das Destillat (25 mg) wurde mit Benzol/Essigester/Methanol 2:2:1 an Silicagel (0,05–0,20, MERCK; 30 × 0,8 cm) chromatographiert. Nach mehrmaliger Chromatographie erhielt man schliesslich 6 mg Anhydromacrosalhin-methin (4) und 10 mg der dimeren Base C₄₂H₄₈O₂N₄ (5). 4 liess sich bisher nicht kristallisieren.

Die *Base 4* zeigte folgende Eigenschaften: $[\alpha]_D^{25} = -32^\circ \pm 10^\circ$ ($c = 0,238$; Chloroform). – UV.: λ_{max} 230 (4,52), 283 (3,68), 292 (3,64); λ_{min} 254 (3,19), 289 (3,62). – IR. (CHCl₃): 1637 (Enoläther). – NMR. (100 MHz, CDCl₃): 7,65–6,9 (aromat. *M*), 6,46 (S, H an C(21)), 5,88 (*Q*, $J_{trans} \approx 17$ Hz, $J_{cis} \approx 11$ Hz; H an C(19)), 4,95 (*T*, $J_{17\alpha, 16}$, $J_{17\alpha, 17\beta} \approx 12-13$ Hz; H an C(17)), 4,70 (breites S, H an C(3)), 4,63 (*D*, $J_{cis} \approx 11$ Hz; H an C(18)), 4,36 (*D*, $J_{trans} \approx 17$ Hz; H an C(18)), 4,02 (*Q*, $J_{17\beta, 17\alpha} \approx 12-13$ Hz, $J_{17\beta, 16} \approx 2-3$ Hz; H_(β) an C(17)), 3,70 (S, N_(a)-CH₃), 2,79 (S, N_(b)-CH₃). – Massenspektrum: *m/e* 320 (*M*⁺, 64%), 251 (16%), 250 (15%), 197 (89%), 182 (29%), 181 (29%), 170 (100%).

Das aus *n*-Hexan umkristallisierte *Material 5* schmolz bei 223–224° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = -21^\circ \pm 10^\circ$ ($c = 0,295$; Chloroform). – UV.: λ_{max} 231 (5,06), 283 (4,17), 293 (4,15); λ_{min} 255 (3,61), 290 (4,14). – IR. (CHCl₃): Banden bei 1642 und 1618. – Massenspektrum: *m/e* 640 (*M*⁺, 23%), 625 (2%), 571 (2%), 440 (2%), 333 (3%), 320 (*M*⁺⁺, 4%), 212 (10%), 197 (100%), 182 (15%), 170 (82%), 158 (11%), 144 (10%). Möglicherweise handelt es sich bei 5 um ein durch eine Diensynthese oder

eine ähnliche Reaktion aus **4** entstandenes Dimeres, dessen Struktur jedoch nicht näher untersucht werden konnte. Hochaufgelöster Molekularionenpik: Gef. m/e 640,3757 \pm 0,0032, ber. für $C_{42}H_{48}O_2N_4$: 640,3778.

7) *Reduktion von Macrosalhin-rhodanid mit Natrium in Methanol.* Zu einer Lösung von 38 mg des Rhodanids **1b** in 40 ml siedenden Methanols gab man in Portionen 100 mg Natriummetall. Nach beendeter Reaktion wurde im Vakuum eingengt, mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Der eingedampfte Chloroformauszug gab nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Chloroform 1:1 13 mg eines *scheinbar einheitlichen amorphen Materials (6)*, das folgende Eigenschaften zeigte: $[\alpha]_D^{25} = -39^\circ \pm 8^\circ$ ($c = 0,517$; Chloroform). – UV.: λ_{max} 231 (4,54), 282 (3,69), 292 (3,65); λ_{min} 254 (3,11), 290 (3,64). – IR. ($CHCl_3$): keine Carbonylabsorption, 1600 (Indolin-Bande). – NMR. ($CDCl_3$): 7,6-7,45 (doublettartiges Multiplett, C(9)-H), 7,45-7,0 (3 arom. H), 7,0-4,2: keine Absorptionen, 3,61 (S, $N_{(a)}$ - CH_3), 2,31 (S, $N_{(b)}$ - CH_3), 1,22 und 1,17 (zwei sich überlagernde Dublette mit $J \approx 7-8$ Hz, Intensitätsverhältnis ca. 1:1, C(19)- CH_3), sowie 1,22 (S des alkoholischen Protons). – Massenspektrum: m/e 340 (M^+ , 63%), 325 (8%), 309 (7%), 226 (20%), 197 (100%), 183 (34%), 182 (33%), 170 (20%), 158 (17%), 144 (15%). Hochaufgelöste Massenpik: m/e 340,2151 (gef. 340,2141 \pm 0,0017, $C_{21}H_{28}O_2N_2$), m/e 226,1232 (gef. 226,1239 \pm 0,0011, $C_{15}H_{16}ON$).

SUMMARY

From the stem bark of *Alstonia macrophylla* WALL. a new quaternary alkaloid macrosalhin, $C_{21}H_{27}O_2N_2^+$, has been isolated in small amounts as chloride or thiocyanate. On the basis of its chemical transformations and particularly its spectral properties (NMR., mass) the structure **1** has been proposed for it. Macrosalhin therefore represents a new skeletal type in the alkaloid field.

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] N. BILD, M. HESSE & H. SCHMID, *Helv.* **50**, 808 (1967).
- [2] M. HESSE, H. HÜRZELER, C. W. GEMENDEN, B. S. JOSHI, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 689 (1965).
- [3] M. HESSE, F. BODMER, C. W. GEMENDEN, B. S. JOSHI, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, *Helv.* **49**, 1173 (1966).
- [4] C. E. NORDMAN & S. K. KUMRA, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 2059 (1965).
- [5] T. KISHI, M. HESSE, W. VETTER, C. W. GEMENDEN, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, *Helv.* **49**, 946 (1966).
- [6] T. KISHI, M. HESSE, C. W. GEMENDEN, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 1349 (1965).
- [7] M. HESSE, Symposium über die Chemie und Stereochemie der Steroid- und Indolalkaloide, Smoleniče (ČSSR) 14.–18. IX. 1965.
- [8] E. E. WALDNER, M. HESSE, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, *Helv.*, in Vorbereitung.
- [9] M. HESSE, W. v. PHILIPSBORN, D. SCHUMANN, G. SPITELLER, M. SPITELLER-FRIEDMANN, W. I. TAYLOR, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **47**, 878 (1964).
- [10] H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, «Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry», Volume I, Alkaloids, Holden-Day Inc., San Francisco 1964, S. 137.
- [11] H. BICKEL, E. GIESBRECHT, J. KEBRLE, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **37**, 553 (1954); H. BICKEL, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **38**, 649 (1955).
- [12] M. HESSE, W. VETTER & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 673 (1965).
- [13] H. WULF & A. NIGGLI, *Helv.* **50**, 1011 (1967).
- [14] P. KARRER & H. SCHMID, *Helv.* **29**, 1853 (1946); H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **33**, 512 (1950).
- [15] E. SCHLITTLER & J. HOHL, *Helv.* **35**, 29 (1952).
- [16] H. SCHMID, J. KEBRLE & P. KARRER, *Helv.* **35**, 1864 (1952).
- [17] Z. M. KHAN, M. HESSE & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 1957 (1965).
- [18] H. ASMIS, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **37**, 1983 (1954).