

SUMMARY

The possibility of elimination reactions without participation of the positive charge and/or electron deficient centers, in particular the loss of RCOOH, was investigated for molecular and fragment ions. Such processes, which could be referred to as quasi-thermal or quasi-photochemical reactions, were found to be absent or insignificant.

Aus der Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG, Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Siehe z. B. H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, «Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds», Holden-Day, San Francisco 1964.
 [2] F. H. FIELD & J. L. FRANKLIN, «Electron Impact Phenomena», Academic Press Inc., New York 1957, p. 202 ff.
 [3] C. H. DEPUY & R. W. KING, Chem. Reviews 60, 431 (1960).
 [4] P. AUSLOOS, Canad. J. Chemistry 36, 383 (1958).
 [5] W. BENZ & K. BIEMANN, J. Amer. Chem. Soc. 86, 2375 (1964); C. DJERASSI & C. FENSELAU, *ibid.* 87, 5756 (1965).
 [6] Siehe u. a. K. BIEMANN, «Mass Spectrometry», McGraw-Hill Book Co. Inc., New York 1962; F. W. McLAFFERTY, ed., «Mass Spectrometry of Organic Ions», Academic Press Inc., New York 1963; G. SPITELLER, «Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen», Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1966.
 [7] R. H. SHAPIRO, J. M. WILSON & C. DJERASSI, Steroids 7, 1 (1963).

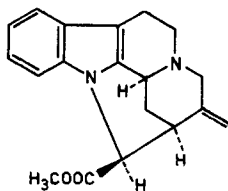
200. Über die Konstitution des Macralstonidins

124. Mitteilung über Alkaloide¹⁾

von E. E. Waldner, M. Hesse, W. I. Taylor und H. Schmid

(5. IX. 67)

Aus der Stammrinde der auf den Philippinen beheimateten Apocynacee *Alstonia macrophylla* WALL. sind bisher die folgenden Alkaloide isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt worden: (–)_M-Alstophyllin²⁾ [2], (+)_{Ch}-Macralstonin [3], (+)_M-Macrosalhin [4] [5], N_(a)-Methyl-2,16-dihydro-akuammicin [4] und (+)_{Ch}-Villalstonin [6] [7].



1, Pleiocarpamin

¹⁾ Um die Übersicht zu erleichtern, erhalten die vom Organisch-chem. Institut der Universität Zürich publizierten Arbeiten über Alkaloide fortlaufende Nummern. 123. Mitteilung: [1].

²⁾ Die Indices bei den Angaben der Drehrichtungen bedeuten: M = Methanol, Ch = Chloroform, P = Pyridin.

Kürzlich haben wir noch (+)_M-Pleiocarpamin (**1**) [8] in der Droge aufgefunden (vgl. exp. Teil). Konstitutionell noch unbekannt oder noch nicht identifizierte Alkaloide aus *A. macrophylla* stellen dar: Macralstonidin [9] [10] [3], Macrophyllin [10] und Alkaloid M [9].

Die vorliegende Arbeit betrifft die Konstitutionsermittlung des Macralstonidins. Das bei 295–300° unter Zersetzung schmelzende, in Chloroform rechtsdrehende Alkaloid besitzt nach SHARP [9] die Summenformel C₄₁H₅₀O₃N₄. Diese Formel ist auf Grund des hochaufgelösten Massenspektrums nun um 2H auf C₄₁H₄₈O₃N₄ zu korrigieren. Das Alkaloid gibt Farbreaktionen mit konzentrierten Säuren und dem GAEBEL-Reagenz [9]. Das UV.-Spektrum der Base (siehe Tabelle 1) zeigt Maxima bei 230 nm (log ε = 4,80) und 285 nm (log ε = 4,26) sowie eine Schulter bei ca. 315 nm (log ε = 3,75). In 0,05N äthanolischer Salzsäure erfahren die Maxima eine Verschiebung von 3–5 nm nach kleineren Wellenlängen, charakteristisch für 1,2,3,4-Tetrahydro-β-carbolin-Systeme [11]. In 0,1–0,5N alkohol. KOH wird keine Verschiebung beobachtet. Die angegebenen Werte zeigen, dass im Macralstonidin (**2**) zwei voneinander unabhängige N-alkylierte Indolchromophore vorkommen. Im Infrarot (KBr oder CDCl₃) erkennt man Banden bei 3610 cm⁻¹ (–OH), 1379 cm⁻¹ (C–CH₃) und eine Gruppe von vier Banden in der Region von 1040–1170 cm⁻¹, die für die Anwesenheit einer Ketal- oder Acetalgruppierung sprechen [12] [13]; es fehlen Banden für Carbonylgruppen, Indolinsysteme und für eine Enoläthergruppierung. Im NMR.-Spektrum (CDCl₃, 100 MHz, siehe exp. Teil) lassen sich folgende Signale zuteilen (vgl. für das 60-MHz-Spektrum [12]): Multiplette von sechs Aromatenprotonen, wovon zwei als AB-System bei 7,12 und 6,70 ppm mit J = 8,5 Hz vorliegen; Quartett (J = 7,5 Hz) eines Vinylprotons bei 5,39 ppm und Dublett (J = 7,5 Hz) einer Methylgruppe in einem

$\begin{array}{c} \diagup \text{C} = \text{C} \begin{array}{l} \diagdown \text{H} \\ \diagup \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$ -Rest; Triplet (J = 12 Hz) bei 4,60 ppm einer $-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{O}-$ oder $-\text{CH}-\overset{|}{\text{C}}\begin{array}{l} \diagup \text{H} \\ \diagdown \text{O} \end{array}$ -Gruppierung; zwei indol. N-CH₃-Singulette bei 3,55 und 3,43 ppm; ein N_(b)-CH₃-Singulett bei 2,27 ppm; Singulett bei 1,36 ppm $\left(\text{CH}_3-\overset{\text{O}^-}{\underset{\text{O}^-}{\text{C}}} \right)$, nicht $\text{CH}_3-\overset{\text{O}^-}{\text{C}} \begin{array}{l} \diagdown \\ \diagup \end{array}$.

Macralstonidin enthält eine primäre Hydroxylgruppe, wie aus der Bildung eines Mono-O-acetyl-Derivates **3** (ν_{C=O} = 1739 cm⁻¹ (CCl₄); im NMR. zusätzliches Methylsingulett bei 1,78 ppm) und durch OPPENAUER-Oxydation zum Aldehyd **4**, C₄₁H₄₆O₃N₄ (ν_{C=O} = 1715 cm⁻¹; gleiche UV.-Absorption wie Macralstonidin), hervorgeht.

Säurekatalysierte Hydrolyse des Macralstonidins lieferte neben Formaldehyd (Nachweis durch die Chromotropsäure-Reaktion) und viel harzartigen Stoffen in kleiner Menge das Macrolin-Derivat **5**³⁾ und N_(a)-Methylsarpagin (**6**). Die Identifizierung des ersteren mit dem authentischen Präparat aus dem «dimeren» Alkaloid Macralstonin [3] erfolgte durch mehrere dünnschichtchromatographische Vergleiche und das Massenspektrum. Auf dieselbe Weise wurde das zweite Spaltprodukt identifiziert. Das Vergleichspräparat **6** hat man durch Hochvakuumpyrolyse des (+)_M/H₂O-N_(a), N_(b)-Dimethylsarpagin-chlorids aus *Pleiocarpa mutica* BENTH. [14] bereitet. Die

³⁾ Aus Substanzmangel konnte keine Drehung gemessen werden.

Charakterisierung dieser Substanz ist im experimentellen Teil angegeben. Dieser rechtsdrehenden Base kommt auf Grund eines Vergleiches der optischen Rotationsdispersionen (ORD.) dieselbe Konfiguration zu, wie dem (+)_M-Sarpagin. In der Fig. 1 sind die ORD.-Kurven von (+)_M-N_(a)-Methylsarpagin und (+)_M-Sarpagin abgebildet. Man erkennt, dass beiden Präparaten dieselbe Konfiguration zukommt. Aus Materialmangel konnte die Spaltbase aus Macralstonidin nicht optisch vermessen werden, so dass deren konfigurative Beziehung zum (+)_M-N_(a)-Methylsarpagin nicht sichergestellt werden konnte. Es ist aber wahrscheinlich, dass die Spaltbase mit dem letzteren auch konfigurativ übereinstimmt. Sarpagin [15] und seine N_(a)-Methylverbindung (exp. Teil) besitzen ähnliche UV.-Spektren wie Tombozin (\equiv Normacusin B) (vgl.[15]). Die absolute Konfiguration des (+)_M-Tombozins ist bekannt [16]. Aus Fig. 1 ist eindeutig zu entnehmen, dass Sarpagin und sein N_(a)-Methyl-Derivat dieselbe absolute Konfiguration besitzen wie (+)_M-Tombozin. In

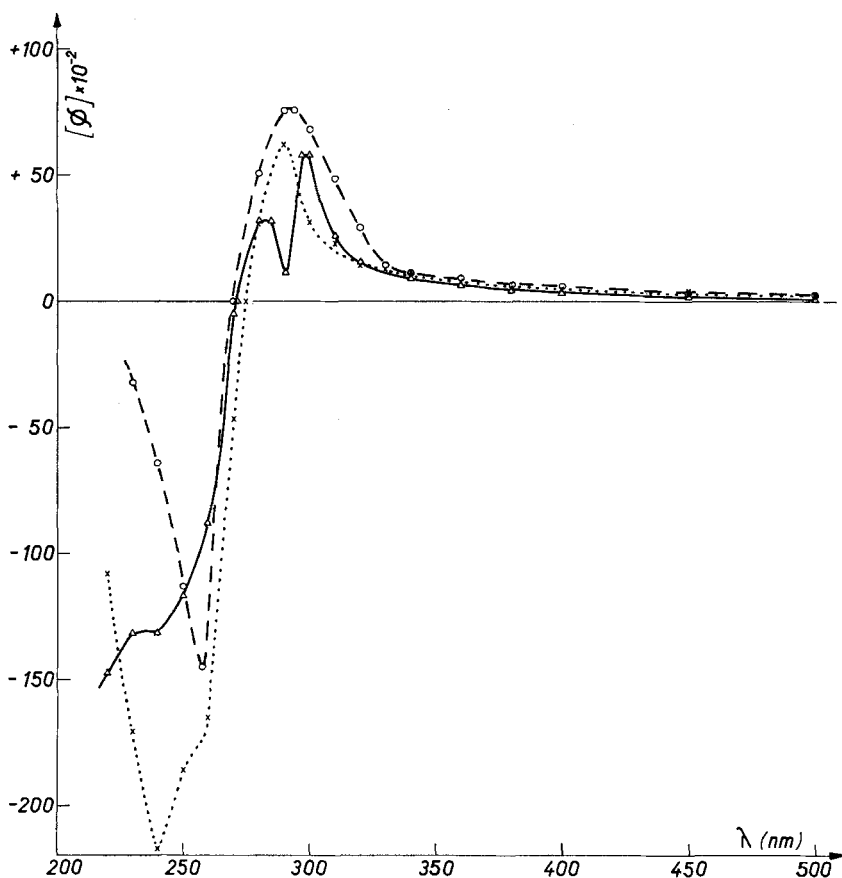
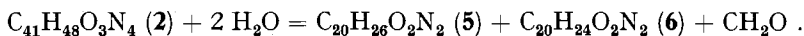


Fig. 1. Optische Rotationsdispersionskurven in Methanol

- = (+)_M-Tombozin (\equiv (+)_M-Normacusin B)
- = (+)_M-Sarpagin
- - - = (+)_M-N_(a)-Methylsarpagin (6)

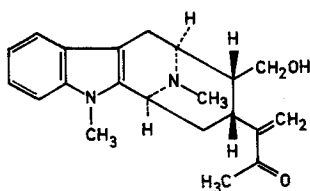
Übereinstimmung mit der α -Konfiguration des C(3)-H zeigen alle drei Verbindungen einen positiven Haupt-COTTON-Effekt zwischen ≤ 235 –260 nm und 280–295 nm (vgl. [17]).

Die säurekatalysierte Hydrolyse von Macralstonidin gehorcht der folgenden Bruttogleichung:



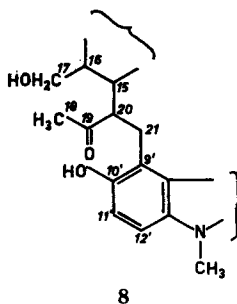
Aus dem UV.-Spektrum von **2** (keine Alkaliverschiebung) und aus dem IR.-Spektrum von **3** (Ar–O–COCH₃-Bande) folgt, dass die phenolische Hydroxylgruppe des Sarpagin-Teiles im «Dimeren» **2** in verätherter Form vorliegt. Wie erwähnt, zeigt Macralstonidin im IR. keine Ketonbande. Es ist *a priori* sehr wahrscheinlich, dass der bei der Säurehydrolyse von **2** resultierende Formaldehyd aus einem C-Atom stammt, das mit C(20) des Ketons **5** verbunden ist. Mit anderen Worten, als Bausteine von **2** nehmen wir neben N_(a)-Methylsarpagin das Macrolin (**7**) an.

Das elektrophile Zentrum 21 des Macrolins hat im quartären Alkaloid Macrosalhin mit seinem eigenen N_(b)-Atom und in den «dimeren» Alkaloiden Villalstonin und Macralstonin mit nucleophilen Zentren einer Pleiocarpamin- bzw. Alstophyllin-Molekel reagiert. Im Falle des Macralstonidins stellt dieses nucleophile Zentrum das



7, Macrolin

zur phenolischen Hydroxylgruppe *ortho*-ständige C-Atom 9' des Sarpagin-Teiles dar, wie aus dem bereits früher diskutierten NMR.-Spektrum von **2** folgt. Die beiden Hälften sind nun so miteinander zu vereinigen, dass zwei zusätzliche Ringe unter Verschwinden der C=O-Doppelbindung ausgebildet werden. Daraus ergibt sich für Macralstonidin der Strukturvorschlag **2**. Die hydrolytische Spaltung in **5**, **6** und Formaldehyd ist durch die Kombination einer Retro-MICHAEL- und einer Retroaldol-Reaktion des zuerst gebildeten Zwischenproduktes **8** zu verstehen.



8

Die Strukturformel **2** für Macralstonidin wird durch die nachfolgenden Experimente gestützt.

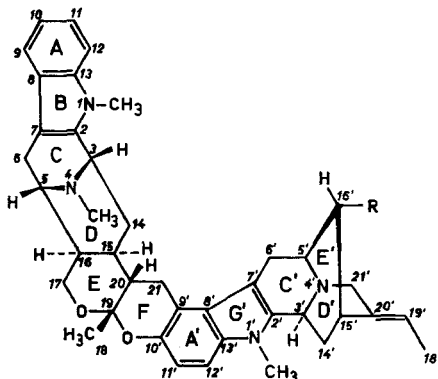
1. Die UV.-Additionsspektren des Ketons **5** mit N-Methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol bzw. N_(a)-Methylsarpagin (**6**) stimmen gut mit dem UV.-Spektrum von Macralstonidin überein, vgl. Tabelle 1.

Tabelle 1. UV.-Spektren in 95-proz. Äthanol

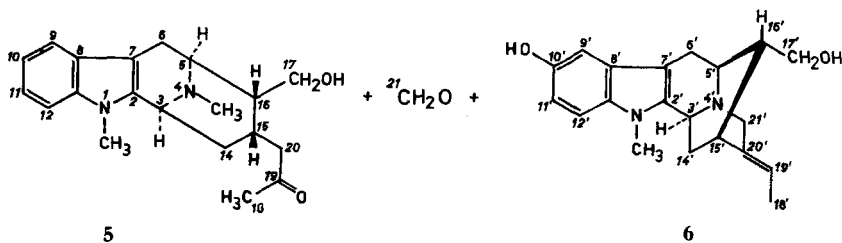
	λ_{max} nm (log ϵ)	λ_{min} nm (log ϵ)
Macralstonidin	230 (4,80) 285 (4,26)	255 (3,66)
Additionsspektrum von N-Methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol und Keton 5	230 (4,85) 284 (4,20)	255 (3,75)
Additionsspektrum von N _(a) -Methylsarpagin (6) und Keton 5	230 (4,90) 284 (4,20)	255 (3,70)

2. Partielle Solvolyse von Macralstonidin mit DCl-D₂O führte nach Auswaschen der an O gebundenen Deuteronen zu 9,10,11,12,18,18,20,20-Nonadeutero-**5** (**5-d₉**), 9,11,12-Trideutero-N_(a)-methyl-sarpagin (**6-d₃**) und 9,10,11,12,18,18,18,20,11',12'-Decadeuteromacralstonidin (**2-d₁₀**). **5-d₉** erwies sich massenspektrometrisch

Formelschema 1

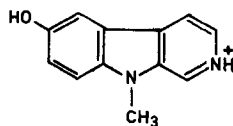


- 2 R = ^{17'}CH₂OH, Macralstonidin
 3 R = CH₂OCOCH₃
 4 R = CHO



identisch mit einem bereits früher beschriebenen und aufgeklärten nonadeutierten **5** ([3], darin Formel Nr. **13**). Die Lokalisation der 3 D im **6-d₃**-Präparat am Benzolkern

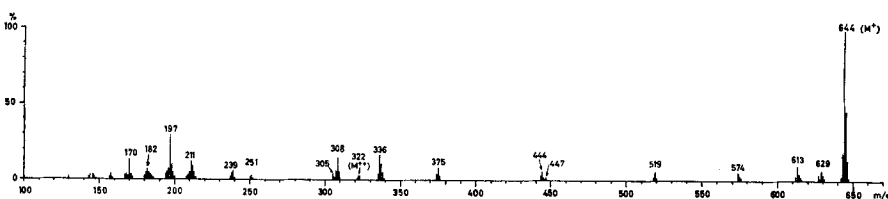
des $N_{(a)}$ -Methylsarpagins folgt aus der Beobachtung, dass alle Fragment-Ionen, namentlich dasjenige der Struktur **a** [18], um 3 u gegenüber den Ionen der undeuterten Verbindung verschoben sind.



a (m/e 199)

Die Deuterierung der zwei monomeren Spaltstücke steht in qualitativer und quantitativer Hinsicht mit der Macralstonidinformel **2** im Einklang. Die Struktur des decadeuterten Macralstonidins entsprechend **2-d₁₀** ergibt sich aus den nachfolgenden massenspektrometrischen Analysen.

3. Die Massenspektren von **2** (Figur 2), **3** und **4** lassen als intensivste Pike diejenigen der Molekular-Ionen erkennen. Die Fragment-Ionen lassen sich auf Grund ihrer Molekularformeln (Tabelle 2) und des Vergleiches der Massenspektren von **2**, **3** und **4** in vier Gruppen **a**, **b**, **c** und **d** einteilen.



Figur 2. Massenspektrum von Macralstonidin (**2**)

Tabelle 2. Gegenüberstellung der wichtigsten Pike in den Massenspektren von Macralstonidin (**2**), *O*-Acetylmacralstonidin (**3**), Macralstonidinal (**4**) und *d*₁₀-Macralstonidin (**2-d₁₀**)

m/e	2 Summenformel	3 m/e	4 m/e	2-d₁₀ m/e	m/e	2 Summenformel	3 m/e	4 m/e	2-d₁₀ m/e
644	$C_{41}H_{48}O_3N_4$	686	642	654	336	$C_{21}H_{24}O_2N_2$	378	334	339
613	$C_{40}H_{45}O_2N_4$	613	613	623					338
574	$C_{37}H_{40}O_3N_3$	616	572	584	308	$C_{20}H_{24}ON_2$	308	308	316
519	$C_{35}H_{35}O_2N_4$	519	519	529	305		305	305	307
486	$C_{36}H_{36}O_3N_3$	528	484	492	239	$C_{16}H_{17}ON$	239	239	247
447	$C_{28}H_{35}O_3N_2$	489	—	453	211	$C_{13}H_{11}ON_2$	211	211	213
444	$C_{28}H_{34}O_2N_3$	486	442	450	197	$C_{13}H_{13}N_2$	197	197	201
375	$C_{24}H_{27}O_2N_2$	417	373	381	182	—	182	182	186
					170	$C_{12}H_{12}N$	170	170	174

a) Ionen entstanden durch Fragmentierung des Macrolin-Teiles: m/e 574, 486, 444, 375, 239, 197, 170.

b) Ionen entstanden durch Fragmentierung des $N_{(a)}$ -Methylsarpagin-Teiles: m/e 613, 519.

c) Ionen entstanden durch «Halbierung» des Molekular-Ions: m/e 336, 308.

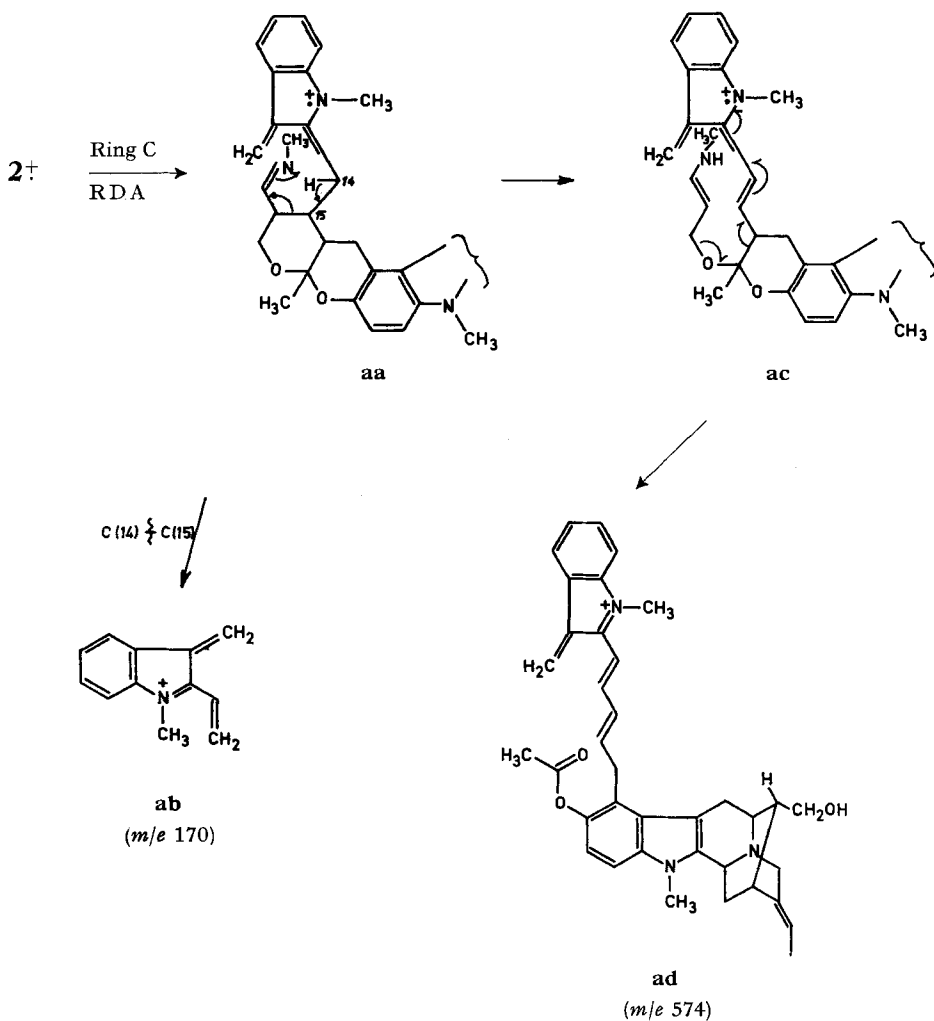
d) Ionen, die im wesentlichen den Sarpagin-Teil enthalten: m/e 305, 211.

m/e 574 und 170 (Formelschema 2): Retro-DIELS-ALDER-Reaktion (RDA) des Molekular-Ions in Ring C führt zum Ion **aa**, das durch allylische Spaltung in das Ion *m/e* 170 (**ab**) übergeht. H-Transfer liefert das isomere Ion **ac**, das zum Ion *m/e* 574 (**ad**) fragmentiert wird. Im Spektrum der Verbindung **2-d₁₀** erscheinen die Fragmente **ab** und **ad** bei *m/e* 174 bzw. 584.

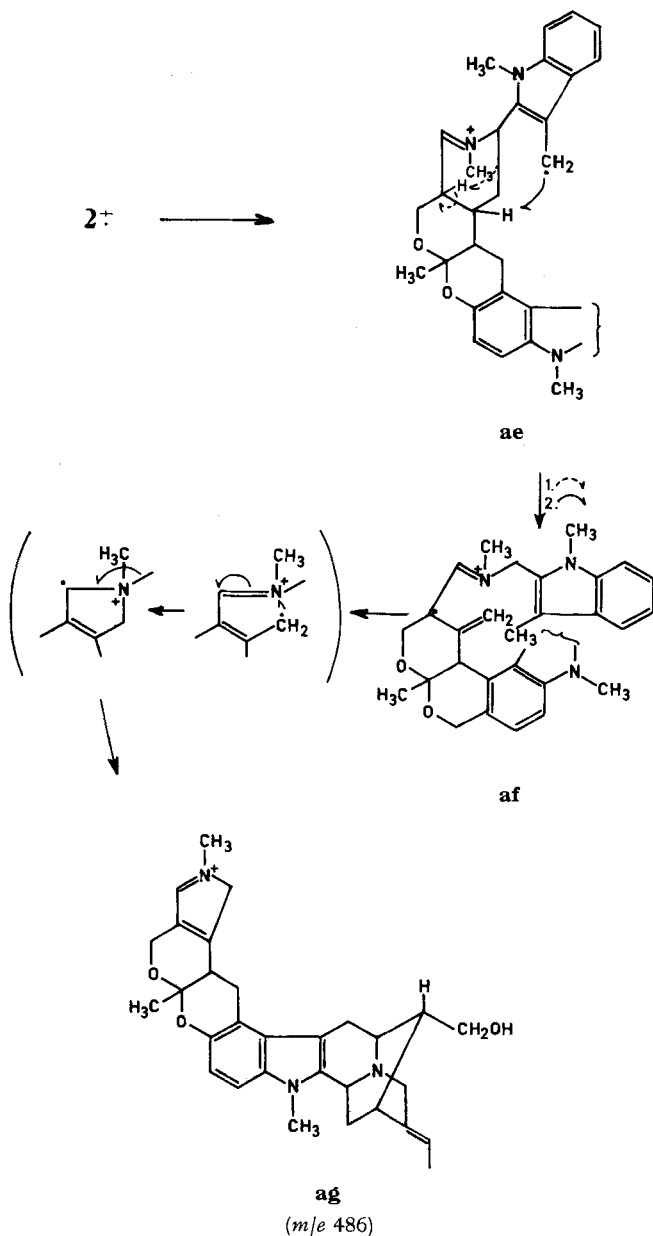
m/e 486 (Formelschema 3): Öffnung der Bindung C(5)–C(6) im Molekular-Ion **2⁺** führt zu **ae**, das durch zwei getrennte H-Verschiebungen in **af** übergeht. **af** stabilisiert sich durch Abspaltung eines benzylicischen Radikals zum Ion *m/e* 486 (**ag**).

m/e 444: Das isomerisierte Molekular-Ion **aa** (Ladung am phenol. Sauerstoff) fragmentiert sich unter Lösung der Bindungen C(19)–O–C(17), C(17)–C(16) und

Formelschema 2

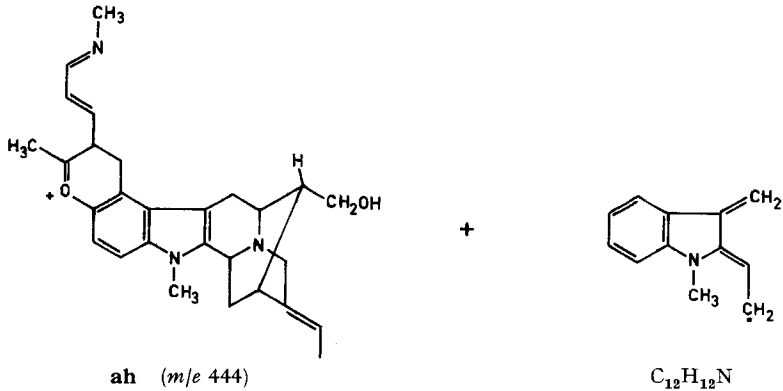


Formelschema 3



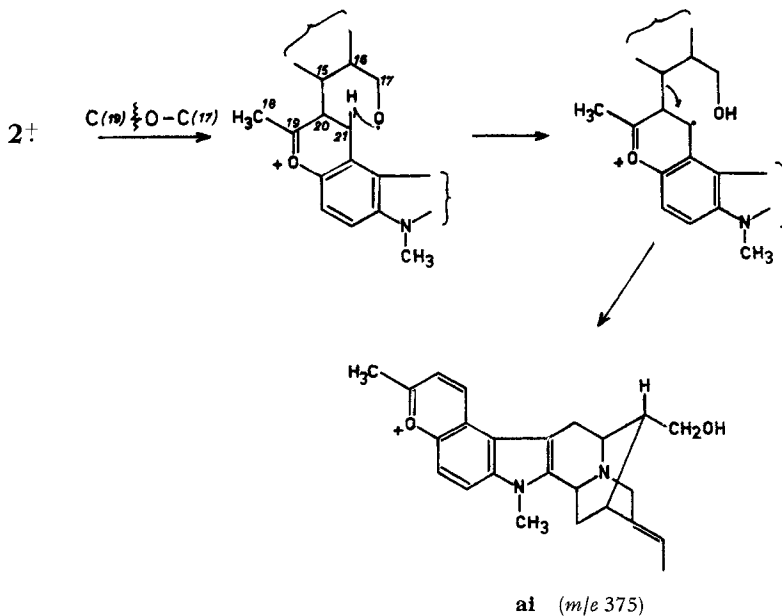
C(15)C(14) zum Ion **ah** (*m/e* 444) und zu den Neutralteilen CH₂O und C₁₂H₁₂N. Das entsprechende Fragment-Ion aus 2-d₁₀ wird bei *m/e* 450 gefunden.

m/e 375 (Formelschema 4): Das Molekular-Ion mit Ladung am phenol. Sauerstoff erleidet eine Spaltung der ketalischen Bindung C(19)–O–C(17), worauf ein H-Transfer



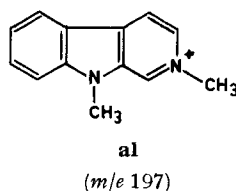
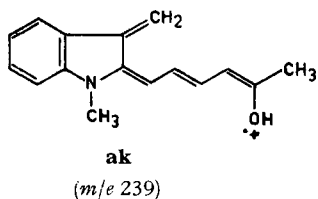
von C(21) an 'O-C(17) erfolgt. Dieses isomerisierte Molekular-Ion geht nun eine Radikalabbruchreaktion ein unter Bildung des Pyrylium-Ions **ai** (*m/e* 375). **2-d₁₀** lässt dieses Ion bei *m/e* 381 erkennen.

Formelschema 4

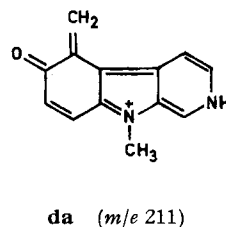
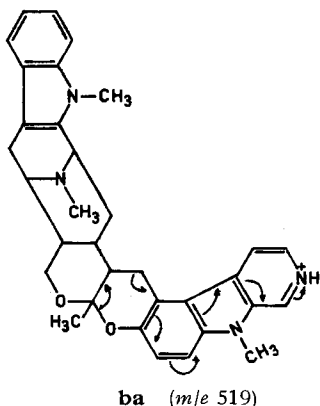


m/e 239 und 197: Diese beiden Ionen bilden sich auf einem Weg, der sehr ähnlich ist der massenspektrometrischen Zerfallsweise von Macrolin [6]. Es sind ihnen die Formeln **ak** und **al** zuzuweisen. (Die entsprechenden Pike von **2-d₁₀** liegen bei *m/e* 247 und 201).

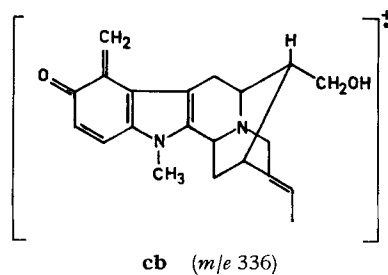
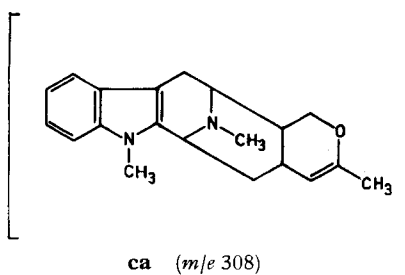
m/e 613 und 519: Wie Sarpagin zeigt auch **2⁺** die für dieses Alkaloid typische Abspaltung von CH₂OH (31 u) und C₈H₁₃O (125 u) unter Bildung der Ionen *m/e* 613 und 519 (**ba**; Formelschema 5).



Formelschema 5



m/e 308: Retro-DIELS-ALDER-Reaktion im Ring F von 2^+ liefert das Ion *m/e* 308, das entsprechend **ca** zu formulieren ist. 2-d_{10} führt zum octadeuterierten Ion **ca-d₈**. Ist der andere Teil aus der RDA geladen, so resultiert *m/e* 336 (**cb**). Neben diesem Pik tritt noch ein relativ intensiver bei *m/e* 337 auf. Das Spektrum von 2-d_{10} lässt in dieser Region Pike bei *m/e* 338, 339 und 340 erkennen. Diese Beobachtung, zusammen



mit Resultaten aus den 14-eV-Spektren machen wahrscheinlich, dass das Ion **cb** nicht nur die obenerwähnte Genese besitzt, sondern auch noch auf Wegen entsteht, die H- bzw. D-Verschiebungen involvieren.

m/e 305 und 211 (**da**): Der erste Pik entspricht *m/e* 336-CH₂OH; die Genese des letzteren ist in Formelschema 5 wiedergegeben.

Das massenspektrometrische Verhalten von Macralstonidin (**2**) und seinen Derivaten lässt sich in Kenntnis des massenspektrometrischen Verhaltens von Sarpagin und Macrolin gut deuten und erlaubt damit eine sichere Strukturzuweisung für diese komplexe Molekel. Auch die Lokalisierung der Deuteronen in 2-d_{10} ist unserer Ansicht

nach eindeutig. Die Tatsache, dass Deuterium unter Säurekatalyse abgesehen von aromatischen Ringen nur an den C-Atomen 19 und 20 eingeführt wird, stützt die vorgeschlagene Macralstonidinformel bestens.

Wir danken Herrn Prof. Dr. W. v. PHILIPSBORN für die NMR.-Spektren, der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE (Basel) für die Benutzung des Massenspektrometers und dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. E. E. W. dankt dem SCHWEIZERISCHEN STIPENDIENFONDS ZUR UNTERSTÜTZUNG VON DOKTORANDEN AUF DEM GEBIETE DER CHEMIE sehr für ein Stipendium. Herrn Dr. F. BURKHARDT (F. HOFFMANN-LA ROCHE, Basel) danken wir bestens für die Aufnahme der ORD.-Kurven.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind unkorrigiert. UV.-Spektren in 95-proz. Äthanol; Angaben in nm ($\log \epsilon$). NMR.-Spektren: bei 60 und 100 MHz in CDCl_3 ; *S* = Singulett, *D* = Dublett, *T* = Triplett, *Q* = Quartett, *M* = Multiplett, chemische Verschiebungen in ppm relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard. Bei *S*, *D*, *T* und *Q* sind die Signalzentren angegeben. Massenspektren (Angaben in *m/e* (%)) mit A.E.L.-Gerät, Typ MS 9; bezüglich der Aufnahmetechnik vgl. [19]. IR.-Spektren: Angaben in cm^{-1} . Dünnschichtchromatogramme, wo nicht anders vermerkt, auf Kieselgel-G-(MERCK)-Platten; präparative Säulenchromatographie an Kieselgel (MERCK 0,05–0,2 mm \varnothing), welches mit 2*N* wässrigem Ammoniak gewaschen und bei 110° getrocknet worden war. Sprühreagentien: Cer(IV)-sulfat-Reagens (CR.) [20] und Kaliumjodoplatinat-Lösung [21]. Abdampfoperationen im Rotationsverdampfer bei 45°/12 Torr. Die Präparate hat man 6–12 Std. im Hochvakuum bei ca. 60° getrocknet.

1. *Macralstonidin (2)* aus *Alstonia macrophylla* WALL.: vgl. [3]. Zersetzungspunkt der aus Äthanol erhaltenen Nadeln: 295–300°. $[\alpha]_D^{25} = +166^\circ$ (CHCl_3). UV.: λ_{max} 230 (4,80), 285 (4,26), 315_S (3,75); λ_{min} 255 (3,66); 0,05*N* äthanol. HCl: λ_{max} 225 (4,85), 282 (4,28); λ_{min} 255 (3,57); 0,1*N* äthanol. KOH: λ_{max} 229 (4,83), 285 (4,22); λ_{min} 254 (3,59). IR. (CDCl_3 oder CHCl_3): 3610 (OH), 1613 (Indol), 1379 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 1167, 1127 (Inflexion), 1112, 1049 (Ketal) [14]; (KBr): 3425, 1610, 1379, 1163, 1122, 1109, 1046. NMR. (100 MHz): 7,5 (dublettartiges *M*; H(12)), 7,4–6,9 (*M*; H(9), H(10), H(11) + *D* bei 7,12; *J* = 8,5 Hz; H(12')); die Region von 7,4–6,9 integriert für 4 Protonen), 6,70 (*D*; *J* = 8,5 Hz; H(11')), 5,39 (*Q* mit Feinaufspaltung; *J* = 7,5 Hz; H(19')), 4,60 (*T*; $J_{\text{H}_a(17\alpha), \text{H}(16)} \approx J_{\text{H}_a(17\alpha), \text{H}_\beta(17\beta)} \approx 12$ Hz; $\text{H}_a(17)$), 4,13 (*D* mit Feinaufspaltung; *J* = 8–10 Hz; 1 H (?)), die Region von ca. 4–1 ppm entspricht 40 ± 2 H. Man erkennt darin die *S* der beiden $\text{N}_{(a)}-\text{CH}_3$ -Gruppen bei 3,55 und 3,43, der $\text{N}_{(b)}-\text{CH}_3$ -Gruppe bei 2,27 und der $\text{CH}_3(19)$ -Gruppe bei 1,36; bei 1,65 (*D*; *J* = 7,5 Hz; $\text{CH}_3(18')$). Massenspektrum: vgl. Figur 2. CR.: schwach violett. Rf-Wert vgl. [3].

$\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{N}_4$ (644,37) Ber. C 76,36 H 7,5% Gef. C 75,00 H 7,5%

Liste der hochaufgelösten Pike im Massenspektrum von *Macralstonidin (2)*

Gef.	Ber.	Summenformel	Gef.	Ber.	Summenformel
644,3719 \pm 40 \cdot 10 ⁻⁴	644,3726	$\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{N}_4$	336,1839 \pm 16 \cdot 10 ⁻⁴	336,1838	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$
613,3551 \pm 37 \cdot 10 ⁻⁴	613,3542	$\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{O}_2\text{N}_4$	308,1899 \pm 30 \cdot 10 ⁻⁴	308,1888	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ON}_2$
574,3070 \pm 34 \cdot 10 ⁻⁴	574,3070	$\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{N}_3$	251,1178 \pm 25 \cdot 10 ⁻⁴	251,1184	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ON}_2$ ca. 55%
519,2761 \pm 26 \cdot 10 ⁻⁴	519,2760	$\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{N}_4$	251,1504 \pm 25 \cdot 10 ⁻⁴	251,1521	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ ca. 45%
486,2766 \pm 24 \cdot 10 ⁻⁴	486,2757	$\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{N}_3$	239,1291 \pm 24 \cdot 10 ⁻⁴	239,1310	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ON}$
447,2645 \pm 22 \cdot 10 ⁻⁴	447,2648	$\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{N}_2$	211,0874 \pm 10 \cdot 10 ⁻⁴	211,0871	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ON}_2$
444,2643 \pm 22 \cdot 10 ⁻⁴	444,2651	$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_3$	197,1071 \pm 10 \cdot 10 ⁻⁴	197,1079	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2$
375,2085 \pm 19 \cdot 10 ⁻⁴	375,2072	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_2$	170,0962 \pm 9 \cdot 10 ⁻⁴	170,0970	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}$

2. *Mono-O-acetyl-macralstonidin (3)*: 10 mg *Macralstonidin (2)* wurden in 2 ml Pyridin und 2 ml Essigsäureanhydrid 12 Std. bei 37° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und die Lösung mit NaHCO_3 basisch gestellt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der nach dem Abdampfen des Chloroforms resultierende farblose Lack

wurde auf einer mit Kieselgel H_{254} beschichteten Platte in Chloroform/Methanol = 50/8 präparativ chromatographiert und das Acetylderivat aus Methanol umkristallisiert. Smp. 205–210° (Zers.). IR. (CCl_4): 1739. UV.: λ_{max} 230 (4,81), 285 (4,25); λ_{min} 255 (3,79). NMR. (60 MHz); 7,7–7,3 (dublettartiges M; H (12)), 7,3–6,9 (M; H (9), H (10), H (11)) + D bei 7,05; J = 9 Hz: H (12'), 6,70 (D; J = 9 Hz; H (11')), 5,41 (Q mit Feinaufspaltung; J \approx 7 Hz; H (19')), 4,63 (Zentrum eines M; H_a (17)), 3,57 und 3,45 (S, S; 2 N_(a)-CH₃), 2,27 (S; N_(b)-CH₃), 1,78 (S; OCOCH₃), 1,60 (D; J = 7 Hz; CH₃ (18')), 1,35 (S; CH₃ (19)). Massenspektrum: 686 (M⁺; 40), 627 (9), 616 (2), 613 (2), 528 (3), 519 (4), 489 (2), 486 (11), 417 (22), 379 (31), 378 (36), 343 (M⁺⁺; 9), 319 (14), 308 (49), 305 (6), 239 (20), 238 (19), 212 (28), 211 (35), 197 (100), 182 (16), 170 (40), 158 (10), 144 (8).

3. OPPENAUER-Oxydation von Macralstonidin (2): 100 mg 2 wurden unter Rückfluss in 60 ml trockenem Benzol in Gegenwart von 135 mg Fluorenol und 42 mg frisch sublimiertem Kalium-*t*-butylat gekocht. Das gekühlte Reaktionsgemisch hat man danach in kalte 2N Schwefelsäure gegossen, die organische Phase abgetrennt und mit 2N Schwefelsäure ausgeschüttelt. Die sauren wässrigen Phasen neutralisierte man mit NH₃ und schüttelte mit Methylchlorid aus. Der organische Auszug wurde getrocknet und eingedampft. Das resultierende Material (80 mg) wurde an Alox (Aktivität III; 13 × 110 mm) chromatographiert. Äther eluierte den rohen Aldehyd 4 (11 mg), während Chloroform unverändertes Ausgangsmaterial erbrachte (59 mg). Der rohe Aldehyd 4 wurde zur Reinigung aus Alkohol umkristallisiert. Smp. >300° (Zers.). UV.: praktisch identisch mit demjenigen von Macralstonidin. IR. (Nujol): 1715 (–CH=O). Massenspektrum: 642 (M⁺; 98), 613 (15), 572 (2), 519 (10), 484 (3), 442 (8), 373 (15), 335 (12), 334 (14), 321 (M⁺⁺; 23), 308 (53), 305 (9), 239 (21), 238 (24), 212 (25), 211 (23), 197 (100), 182 (22), 170 (39).

4. Säurekatalysierte Hydrolyse von Macralstonidin (2). – 4.1. In HCl-H₂O: 10 mg Macralstonidin (2) wurden in einem kleinen Kölbchen in 2 ml konz. HCl gelöst und unter Stickstoff 10 Min. bei 120° gekocht. Das rot gefärbte Gemisch stellte man sofort unter Eiskühlung mit Ammoniak basisch und schüttelte mit Chloroform aus. Der organische Auszug hinterliess nach dem Abdampfen ein Produkt, das durch präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel G mit Benzol/Essigester/Methanol = 2/1/1 aufgetrennt wurde.

Das raschest wandernde Produkt stellte 17-Desoxy-17-chloro-5 dar. Keine CR. Massenspektrum: 346 (³⁷Cl M⁺; 22), 344 (³⁵Cl M⁺; 64), 309 (38), 239 (35), 197 (90), 196 (82), 182 (38), 181 (100), 170 (26).

Die mittlere Zone gab nach der üblichen Aufarbeitung ein amorphes Produkt, das sich auf Grund der Rf-Werte von Dünnschichtchromatographien auf Kieselgel-G- und Alox-FLUKA-G-Platten mit den folgenden vier Lösungsmittelsystemen Benzol/Diäthylamin/Methanol = 8/2/1; Methyläthylketon mit 3% Methanol; Chloroform/Methanol = 25/4; Benzol/Methanol/Essigester = 2/1/1 als identisch mit 5 erwies. Die IR.-Spektren (CHCl₃) und die Massenspektren bestätigten die Identität. Aus Materialmangel konnte die spezifische Drehung nicht bestimmt werden.

Die langsamst wandernde Zone lieferte ein amorphes Produkt mit schwach violetter CR. und UV.-Maxima bei 229 und 282. Auf Grund dieser Daten, der Rf-Werte, des Verhaltens in den acht oben erwähnten dünnschichtchromatographischen Systemen sowie namentlich auch des nachstehend aufgeführten Massenspektrums erwies sich dieses Spaltprodukt als identisch mit N_(a)-Methylsarpagin (6). Materialmangel verbietet die Drehungsbestimmung. Massenspektrum: 324 (M⁺; 100, ber. 324,1837, gef. 324,1815 ± 0,0016 für C₂₀H₂₄O₂N₂), 323 (100, ber. 323,1759, gef. 323,1767 ± 0,0016 für C₂₀H₂₃O₂N₂), 212 (24), 198 (90).

Die säurekatalysierte Hydrolyse des Macralstonidins lieferte höchstens 20–30% des eingesetzten Materials in Form der drei Spaltprodukte 17-Desoxy-17-chloro-5, 5 und 6 zurück; der Rest stellte harzartige Produkte dar. Macralstonidin wurde durch 24stündiges Erhitzen mit 0,5N HCl auf 110° nicht angegriffen; auch mit 2N HCl tritt die Spaltung höchstens sehr langsam ein. Eine 0,6M Lösung von Macralstonidin in 70-proz. Perchlorsäure (Gelbfärbung) wurde 5 Min. auf 60° erhitzt und anschliessend 25 Min. bei 20° stehengelassen. Nach der Aufarbeitung erhielt man neben sehr kleinen Mengen anderer Verbindungen im wesentlichen (65%) unverändertes Macralstonidin zurück.

4.2. Nachweis von Formaldehyd bei der Hydrolyse von Macralstonidin (2): Eine Lösung von 3 mg Macralstonidin in 5 ml 6N Salzsäure wurde in einer kleinen Destillationsapparatur zum Sieden erhitzt. Das abdestillierende Wasser wurde in Fraktionen von 0,5 ml aufgefangen, diese mit zwei Tropfen 70-proz. Schwefelsäure und 1 mg Chromotropsäure versetzt und auf dem siedenden Was-

serbad erhitzt. Die beiden ersten Fraktionen gaben dabei eine intensive rotviolette Farbe. Eine Blindprobe verlief negativ.

4.3. In $DCl-D_2O$: 10 mg Macralstonidin (**2**) wurden in 2 ml einer 38proz. Lösung von DCl in D_2O unter Stickstoff 15 Min. auf 70° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte unter guter Kühlung wie unter 4.1. beschrieben mit protonenhaltigen Lösungsmitteln durch präparative Dünnschichtchromatographie. Die raschest wandernde Zone repräsentierte d_{10} -Macralstonidin (**2-d₁₀**). Die Identifikation erfolgte durch Dünnschichtchromatographie, vgl. 4.1. Massenspektrum: siehe Tabelle 2.

17-Desoxy-17-chloro-5 wurde nicht aufgefunden.

Das gebildete Keton **5** (Identifizierung durch Dünnschichtchromatographie) stellte die Verbindung **5-d₉** dar. Massenspektrum: 335 (M^+ ; 76), 248 (19), 202 (83), 201 (100), 186 (41), 185 (97), 174 (28).

Schliesslich erhielt man als polarstes Produkt d_3 - $N_{(a)}$ -Methylsarpagin (**6-d₃**) (Identifizierung durch Dünnschichtchromatogramm) mit folgendem Massenspektrum: 327 (90), 326 (100), 202 (65), 201 (100).

Tabelle 3. *Optische Rotationsdispersionskurven in Methanol*
(G = Gipfel, T = Tal)

Verbindung	c (%)	$[\alpha]_D^{25}$	Extrema λ (nm)	$[\varnothing]^\circ$	λ bei 0° (nm)	Amplitude $[a \cdot 10^{-2}]^\circ$
Tombozin (\equiv Normacusin B)	0,0532	$+40^\circ \pm 10^\circ$	297–300 290 280–285 *)	$+ 5880 G$ $+ 1180 T$ $+ 3230 G$ *)	271	$+ 47$ $+ ?$
Sarpagin	0,1051	$+52^\circ \pm 5^\circ$	287–293 236–240	$+ 6200 G$ $-21700 T$	275	$+279$
$N_{(a)}$ -Methylsarpagin (6)	0,0565	$+53^\circ \pm 9^\circ$	290–294 256–260	$+ 7780 G$ $-14580 T$	270	$+224$

*) Zweites Extremum des Haupt-COTTON-Effektes wurde nicht erreicht.

5. $N_{(a)}$ -Methylsarpagin (**6**) aus dem quartären $N_{(a)}$, $N_{(b)}$ -Dimethylsarpagin-chlorid: 50 mg $N_{(a)}$, $N_{(b)}$ -Dimethylsarpagin-chlorid [14] wurden in Portionen zu je 5 mg auf Kugelföhrchen verteilt und im Hochvakuum ca. 10 Min. im Metallbad auf $225-260^\circ$ erhitzt. Das Destillat und der Kolbenrückstand wurden in Benzol/Methanol/Essigester = 2/0,5/1 an Kieselgel chromatographiert. Das Hauptprodukt wurde nochmals aus Methanol umkristallisiert. Smp. der farblosen Blättchen $298-300^\circ$ (Zers.). CR.: schwach violett. $[\alpha]_D^{25} = +74^\circ \pm 15^\circ$ ($c = 0,148$; Pyridin). UV.: λ_{max} 229 (4,43), 283–285 (3,92); λ_{min} 254 (3,40). IR. (KBr): 1623, 1582. Massenspektrum: 324 (M^+ ; 100), 323 (70), 293 (37), 199 (54), 198 (58), 184 (22).

SUMMARY

The alkaloid macralstonidine, which was originally isolated from *Alstonia macrophylla* WALL. by T. M. SHARP in 1934, has the molecular formula $C_{41}H_{49}O_3N_4$. The hydrolysis of this dimeric alkaloid yielded the macroline derivative **5**, $N_{(a)}$ -methylsarpagine (**6**) and formaldehyde. Partial acid cleavage under deuterating conditions gave **5-d₉**, **6-d₃** and decadeuterated macralstonidine. On the basis of spectral data, particularly an analysis of the mass spectra of macralstonidine and its decadeutero derivative, structure **2** has been elucidated for this alkaloid.

Organisch-chemisches Institut
der Universität Zürich
Research Department, CIBA,
Pharmaceutical Company, Summit, New Jersey

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. A. GORMAN & H. SCHMID, *Mh. Chem.* 98 (1967), im Druck.
 [2] T. KISHI, M. HESSE, C. W. GEMENDEN, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, *Helv.* 48, 1349 (1965).
 [3] T. KISHI, M. HESSE, W. VETTER, C. W. GEMENDEN, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, *Helv.* 49, 946 (1966).
 [4] Z. M. KHAN, M. HESSE & H. SCHMID, *Helv.* 50, 1002 (1967).
 [5] H. WOLF & A. NIGGLI, *Helv.* 50, 1011 (1967).
 [6] M. HESSE, H. HÜRZELER, C. W. GEMENDEN, B. S. JOSHI, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, *Helv.* 48, 689 (1965).
 [7] M. HESSE, F. BODMER, C. W. GEMENDEN, B. S. JOSHI, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, *Helv.* 49, 1173 (1966); C. E. NORDMAN & S. K. KUMRA, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 2059 (1965).
 [8] M. HESSE, W. VON PHILIPSBORN, D. SCHUMANN, G. SPITELLER, M. SPITELLER-FRIEDMANN, W. I. TAYLOR, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 47, 878 (1964).
 [9] T. M. SHARP, *J. chem. Soc.* 1934, 1227.
 [10] F. MANAS-SANTOS & A. C. SANTOS, *Bull. Univ. Phil. Nat. Appl. Sci.* 5, 153 (1936), *Chem. Abstr.* 1937, 6243.
 [11] W. ARNOLD, W. VON PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 40, 705 (1957).
 [12] S. GHOSAL, G. GANGULI & A. CHATTERJEE, *Science & Culture (Calcutta)* 27, 406 (1961).
 [13] E. D. BERGMANN & S. PINCHAS, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 71, 161 (1952); H. TSCHAMLER & R. LEUTNER, *Mh. Chem.* 83, 1502 (1952).
 [14] Z. M. KHAN, M. HESSE & H. SCHMID, *Helv.* 48, 1957 (1965), 50, 625 (1967).
 [15] M. HESSE, «Indolalkaloide in Tabellen», Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964; *Ergänzungsband im Druck.*
 [16] A. R. BATTERSBY & D. A. YEOWELL, *Proc. chem. Soc.* 1961, 17; A. R. BATTERSBY, R. BINKS, H. F. HODSON & D. A. YEOWELL, *J. chem. Soc.* 1960, 1848; M. F. BARTLETT, R. SKLAR, W. I. TAYLOR, E. SCHLITTLER, R. L. S. AMAI, P. BEAK, N. V. BRINGI & E. WENKERT, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 622 (1962).
 [17] W. KLYNE, R. J. SWAN, N. J. DASTOOR, A. A. GORMAN & H. SCHMID, *Helv.* 50, 115 (1967).
 [18] H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, «Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry». Volume I: Alkaloids, Holden-Day Inc., San Francisco 1964.
 [19] M. HESSE, W. VETTER & H. SCHMID, *Helv.* 48, 674 (1965).
 [20] P. KARRER & H. SCHMID, *Helv.* 29, 1853 (1946); H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 33, 512 (1950).
 [21] E. SCHLITTLER & J. HOHL, *Helv.* 35, 29 (1952).

201. Über die Struktur des Callichilins¹⁾125. Mitteilung über Alkaloide²⁾

von V. Agwada, A. A. Gorman, M. Hesse und H. Schmid

(1. IX. 67)

Aus *Callichilia subsessilis* STAPP, einer in Ostafrika vorkommenden Apocynacee, haben GOUTAREL, RASSAT, PLAT & POISSON [2] im Jahre 1959 die beiden hinsichtlich der UV.-Absorptionen einander ähnlichen Alkaloide Vobtusin (1) und Callichilin (2) isoliert. Für das «dimere» Indolalkaloid Vobtusin, C₄₃H₅₀O₆N₄, wurde von POISSON, PLAT, BUDZIKIEWICZ, DURHAM & DJERASSI eine Partialformel mit einer vincadiforminartigen und einer aspidospermidinartigen Hälfte vorgeschlagen [3]. Diese Partialformel wurde durch eine Arbeit aus unserem Laboratorium [4] zur Formel 1 erweitert,

1) Teil der Dissertation von V. AGWADA.

2) 124. Mitteilung: [1].