

DIE ISOLIERUNG VON EMETIN, CEPHAELIN UND PSYCHOTRIN AUS *ALANGIUM LAMARCKII* UND DIE IDENTIFIZIERUNG VON ALMARCKINE MIT N-METHYLCEPHAELIN

DISKUSSION DER MASSENSPEKTREN VON IPECACUANHA-ALKALOIDEN¹

H. BUDZIKIEWICZ, S. C. PAKRASHI und H. VORBRÜGGEN
Department of Chemistry, Stanford University, Stanford, Calif., and Indian Institute
for Biochemistry and Experimental Medicine, Calcutta

(Received 16 September 1963)

Zusammenfassung—Aus der Alangiaceen-Art *Alangium Lamarcki* Thw. wurden Emetin, Cephaelin und Psychotrin isoliert. Das früher beschriebene Alkaloid Alamarckin konnte mit N-Methylcephaelin identifiziert werden. Dies stellt den ersten Nachweis von Ipecacuanha-Alkaloiden ausserhalb der Familie der Rubiaceen dar.

Das Fragmentierungsverhalten von Ipecacuanha-Alkaloiden im Massenspektrometer, das es erlaubt, Basen dieser Klasse leicht zu erkennen und zu identifizieren, wird diskutiert.

Isolierung und Charakterisierung der Alkaloide

SEIT der Isolierung eines blutdrucksenkenden Prinzips aus der Wurzelrinde von *Alangium Lamarckii* Thw. (Alangiaceae)² ist über das Vorkommen einer Reihe von Alkaloiden in dieser Pflanze berichtet worden,³ jedoch liegen bisher keine Strukturvorschläge vor.⁴ Unter anderem erhielten Subbaratham und Siddiqui⁵ aus den Samenkörnern durch N-Methylierung der amorphen Gesamtalkaloide eine farblose ditertiäre Base, Alamarckin, die von uns nun näher untersucht wurde.

Die genannten Autoren⁵ haben Alamarckin als eine ditertiäre Phenolbase mit einer N-Methyl und drei O-Methylgruppen sowie zwei hydrierbaren Doppelbindungen beschrieben und auf Grund der Analyse eine Bruttoformel von $C_{28}H_{38}N_2O_4$ angenommen. Neuerlich durchgeführte Analysen sowie massenspektroskopische Bestimmung des Molekulargewichtes des Monomethyläthers (494; ber. 494) führten zu einer Revision der Summenformel zu $C_{29}H_{40}N_2O_4$. Die Angaben über die Hydrierbarkeit von Alamarckin konnten nicht bestätigt werden. Genaueres Studium der Massenspektren von Alamarckine und seinem Methyläther, besonders unter Verwendung

¹ Studies on Indian Medicinal Plants, VIII. VII Mitt. siehe: H. Vorbrüggen, S. C. Pakrashi und C. Djerassi, *Liebigs Ann.*, **668**, 57 (1963).

² R. N. Chopra und J. S. Chowhan, *Indian J. Med. Res.* **21**, 507 (1934).

³ Für eine Zusammenstellung der bisherigen Ergebnisse siehe H. -G. Boit, *Ergebnisse der Alkaloidchemie bis 1960*, pp 993f und 1015, Akademie-Verlag, Berlin (1961) sowie N. K. Basu und K. D. Gode, *J. Indian Chem. Soc.* **34**, 629 (1957).

⁴ Die Angabe, dass es sich bei einer der Basen, Alangin A, um 3-Anisyl-2-piperidyl-n-propanol handle (D. S. Bhakuni, M. M. Dhar und M. L. Dhar, *J. Sci. Ind. Res.* **19B**, 8 (1960)), konnte durch Synthese widerlegt werden (S. C. Pakrashi und S. K. Roy, *J. Indian Chem. Soc.* **38**, 923 (1961)).

⁵ A. V. Subbaratnam und S. Siddiqui, *J. Sci. Ind. Res. (India)* **15B**, 432 (1956).

der bei β -Carbolin-Alkaloiden gewonnenen Informationen⁶ (siehe zweiten Teil dieser Arbeit) führte zu der Arbeitshypothese, dass es sich hier um ein Ipecacuanha-Alkaloid handle. Vergleich der Konstanten mit den in der Literatur angegebenen Werten⁷ für N-Methylcephalin (IIIb) ergab gute Uebereinstimmung. Authentisches Cephalin (IIIa) wurde daher aus seinem Hydrochlorid regeneriert und mit Formaldehyd-Ameisensäure N-methyliert. Die Identität von Alamarckin mit dem so bereiteten N-Methylcephalin konnte durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt (191–192°) sowie durch die Uebereinstimmung der IR-Spektren bewiesen werden. Der Name "Alamarckin" sollte daher aus der Literatur entfernt werden.

Dieses Vorkommen eines Ipecacuanha-Alkaloids in *A. Lamarckii* rechtfertigte eine eingehendere Untersuchung des Samenmaterials. Das rohe Alkaloidgemisch (siehe Exp. Teil) wurde daher nicht wie bisher⁵ N-methyliert sondern direkt an Kieselsäure chromatographiert. Als erste Fraktion erhielten wir Emetin (IIIc), das durch Vergleich der IR- und Massenspektren mit denen eines authentischen Präparates charakterisiert werden konnte. Die zweite Fraktion ergab Cephalin (IIIa). Die IR und Massenspektren waren identisch mit denen eines authentischen Präparates. N-Methylierung mit Formaldehyd-Ameisensäure führte zu N-Methylcephalin, dessen Charakteristika (Mischschmelzpunkt, IR-Spektrum) in allen Belangen mit denen eines synthetischen Präparates sowie von Alamarckin (siehe oben) übereinstimmen. Aus der letzten Fraktion konnte schliesslich ein Alkaloid isoliert werden, bei dem es sich auf Grund des Schmelzpunktes (108–112°), der Drehung ($[\alpha]_D + 47.5^\circ$) sowie des Massenspektrums (Mol.-Gew. 464) um Psychotrin (Ia) (als Tetrahydrat?) handelte. Methylierung mit Diazomethan ergab das erwartete O-Methylpsychotrin (Ib) (Mol.-Gew. 478).

Bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung der Mutterlaugen konnte noch das Vorhandensein einiger Spurenalkaloide festgestellt werden, jedoch gestattete die zu geringe zu Verfügung Menge an Ausgangsmaterial nicht deren Isolierung und Reinigung.

Ipecacuanha-Alkaloide sind bisher nur aus einer Reihe von Rubiaceen-Arten isoliert worden,⁸ wenn man von einer zweifelhaften Angabe über das Vorkommen von Emetin in *Hybanthus dentata* R. Br. (Violaceae)⁹ absieht. Die Rubiaceae gehören systemmässig zu den Gentianales und sind in der Nähe der Longianaceae einzureihen, während die Alangiaceae mit den Cornaceae nahe verwandt und damit zu den Cornales zu rechnen sind.¹⁰ Gentianales und Cornales sind zwar miteinander verwandt, aber stehen einander doch nicht so nahe, dass man die gleichen Inhaltsstoffe erwarten sollte. Besonders das Vorkommen der bisher nur in Rubiaceen gefundenen Ipecacuanha-Alkaloide in *A. Lamarckii* macht es wünschenswert, eine mögliche Zugehörigkeit von *Alangium* zu den Rubiaceen neu zu untersuchen, wenn man nicht

⁶ L. D. Antonaccio, N. A. Periera, B. Gilbert, H. Vorbrüggen, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, L. J. Durham und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, 2161 (1962).

⁷ M.-M. Janot in *The Alkaloids* (Edited by R. H. F. Manske) Bd. 3; S. 363. Academic Press, New York (1953). F. H. Carr und T. L. Pyman, *J. Chem. Soc.* **105**, 1591 (1914).

⁸ *Alkaloid-bearing Plants and their Contained Alkaloids* Technical Bulletin No. 1234, Agricultural Research Service, U.S. Dept. of Agriculture, Washington, D.C. (1961).

⁹ V. S. Sokolov, *Alkaloid Pflanzen der UdSSR*, Akademie der Wissenschaften, Moskau (1952), zitiert bei 8.

¹⁰ Wir möchten Herrn Dr. R. F. Thorne, Rancho Santa Ana Botanic Garden, Claremont, Calif., für diese Auskunft danken.

annehmen will, dass diese Alkaloide doch weiter verbreitet sind als bisher angenommen und, wie im Falle des Alamarckins, nicht vermutet und daher nicht erkannt worden sind.

Diskussion der Massenspektren

Massenspektroskopie ist in den letzten Jahren mit grossem Erfolg bei der Strukturaufklärung von Naturstoffen verwendet worden,¹¹ im Alkaloidsektor liegen jedoch in der Hauptsache nur Arbeiten über Verbindungen mit einem Indolkern^{11,12} vor und erst kürzlich wurden die Untersuchungen auch auf andere Alkaloidklassen ausgedehnt.¹³ Die vorliegende Arbeit soll nun einen Ueberblick über das Fragmentierungsverhalten von Ipecacuanha-Alkaloiden geben.¹⁴

Von Alamarckinmethylläther (N-Methylemetin, IIIId) konnte unter Verwendung eines Glaseinlasssystems (260°) ein Massenspektrum erhalten und auf Grund des Molekulargewichtes und des allgemeinen Fragmentierungsverhaltens, besonders unter Verwendung der bei β -Carbolinalkaloiden erhaltenen Ergebnisse,⁸ vorgeschlagen werden, dass es sich hierbei um ein Ipecacuanha-Alkaloid handle. Jedoch schon bei dieser Verbindung zeigten sich bedeutende Zersetzungerscheinungen und von dem weniger flüchtigen Alamarckin (N-Methylcephaelin, IIIb) selbst war es nicht mehr möglich, ein Molekülion zu erhalten. Diese Schwierigkeit konnte erst durch Konstruktion eines direkten Einlasssystems¹⁵ umgangen werden, bei dem die thermische Zersetzung auf ein Minimum herabgedrückt ist.

Die bisher bekannten Ipecacuanha-Alkaloide leiten sich von drei Grundtypen (I, II und III) ab, die sich durch den Sättigungsgrad von Ring D voneinander unterscheiden. Den Spektren aller dieser Verbindungen ist gemeinsam, dass sie ein deutlich erkennbares Molekülion sowie mehr oder weniger ausgeprägten Verlust der Seitenkette (M-15, M-29) aufweisen. Die weitere Fragmentierung ist jedoch stark beeinflusst von der Struktur von Ring D, sodass eine eindeutige Zuordnung zu I, II oder III möglich ist. Da die meisten Fragmentierungsprozesse zwei Bruchstücke geben, die in vergleichbarem Ausmass sowohl ein Radikal als auch eine positive Ladung stabilisieren können, scheinen gewöhnlich beide im Massenspektrum also Kationen auf. In den folgenden Formelbildern soll daher die Angabe einer positiven Ladung in beiden durch einen spezifischen Fragmentierungsprozess entstandenen Bruchstücken andeuten, dass beide im Massenspektrum aufgefunden werden können.

¹¹ K. Biemann, *Mass Spectrometry*, McGraw Hill, New York, (1962); C. Djerassi, *Pure Appl. Chem.* **6**, 575 (1963).

¹² C. Djerassi, H. Budzikiewicz, R. J. Owellen, J. M. Wilson, W. G. Kump, D. J. LeCount, A. R. Battersby und H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **46**, 742 (1963).

¹³ Aporphin- und verwandte Alkaloide: M. Ohashi, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, M. Shamma, W. A. Slusarchyk und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 2807 (1963).

Cochicin-Alkaloide: J. M. Wilson, M. Ohashi, H. Budzikiewicz, F. Santavy und C. Djerassi, *Tetrahedron* im Druck.

Tropan-Alkaloide: E. C. Blossy, H. Budzikiewicz, M. Ohashi, G. Fodor und C. Djerassi, *Tetrahedron* im Druck.

Chinolin- und Isochinolin-Alkaloide: (siehe Ref. 14).

Chinazolon-Alkaloide: S. C. Pakrashi, J. Bhattacharyya, L. F. Johnson und H. Budzikiewicz *Tetrahedron* **19**, 1011 (1963).

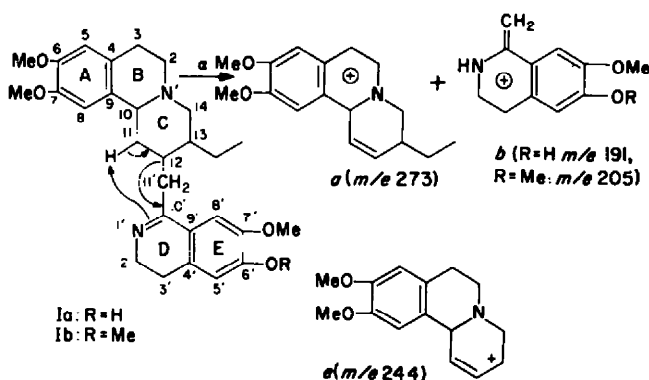
¹⁴ Nach Fertigstellung unserer Untersuchungen ist eine Arbeit von G. Spitteller und M. Spitteller-Friedmann erschienen (*Tetrahedron Letters* 153 (1963)), in der das Massenspektrum von Emetin wiedergegeben ist, und einige Bruchstücke identifiziert sind. (vergl. die folgende Diskussion).

¹⁵ J. F. Lynch, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz und C. Djerassi, *Experientia* **19**, 211 (1963).

Eine Schwierigkeit, die sich bei der Interpretation der Spektren von Ipecacuanha-Alkaloiden ergibt, besteht darin, dass diese zwei Isochinolinkerne enthalten. Dadurch weisen von verschiedenen Teilen des Moleküls abgeleitete Fragmente mitunter die gleiche Masse auf. Um entscheiden zu können, von welchem der beiden Kerne ein bestimmtes Bruchstück stammt, ist es daher notwendig, stets ein entsprechendes Paar von Derivaten (z.B. das freie Phenol und seinen Methyläther) zu untersuchen.

Was nun die Fragmentierung betrifft, so sind zwei Punkte hervorzuheben: Erstens sind die verwundbarsten Stellen in allen untersuchten Verbindungen sicher die Bindungen, die zu der Methylenbrücke zwischen den beiden Kernen führen, und Spaltungen an diesen Stellen, die in ihrer Natur sehr von der Art des D-Ringes beeinflusst sind, geben die charakteristischen Bruchstücke. Zweitens sind Ammoniumionen energetisch begünstigtere Spaltstücke als Radikationen, die dem Fehlen eines π -Elektrons des Stickstoffs oder des Benzolrings ihre Entstehung verdanken.¹⁶ Anlagerungen bzw. Abspaltungen eines Wasserstoffatoms, die so zu stabileren Ionen führen, sind daher zu erwarten. Die Stabilität des zweiten (neutralen) Bruchstücks darf ebenfalls nicht ausser Acht gelassen werden.

Psychotrin (Ia, Abb. 1a) und sein Methyläther (Ib, Abb. 1b) weisen die erwarteten Molekülionen (m/e 464 und 478) auf. Diese Verbindungen sind durch eine 1',10'-Doppelbindung ausgezeichnet und der wichtigste Zerfallsprozess erfolgt daher in einem sechsgliedrigen zyklischen Uebergangszustand nach der Art, wie er z.B. bei Carbonylverbindungen¹⁷ und Nitrilen¹⁸ vorgeschlagen worden ist und zu den Fragmenten *a* und *b* führt. In den gesättigten Verbindungen vom Typus III (siehe unten) ist, wie erwartet, dieser Zerfall unterdrückt.



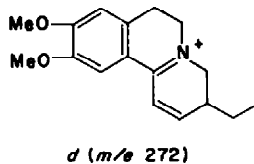
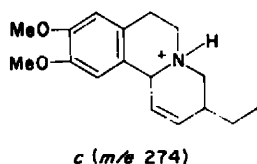
Fragment *a* (m/e 273) sucht sich in der oben angegebenen Weise zu stabilisieren, was zur Bildung der beiden Satelliten der Masse m/e 272 (*d*) und 274 (*c*) führt. Für *c* kann jedoch auch direkte Bildung aus dem Molekülion durch Sprengung der 11',12'-Bindung (und Wasserstoffumlagerung von C-11 zum Stickstoff) angenommen werden.

Das bedeutendste Fragment in den Spektren von Ia und Ib (Abb. 1a und 1b) weist eine Masse von m/e 244 auf und ein metastabiles Ion bei m/e 218 (ber. 218

¹⁶ W. F. McLafferty (Ed.), *Mass Spectrometry of Organic Ions* Kap. 7. Academic Press, New York (1963).

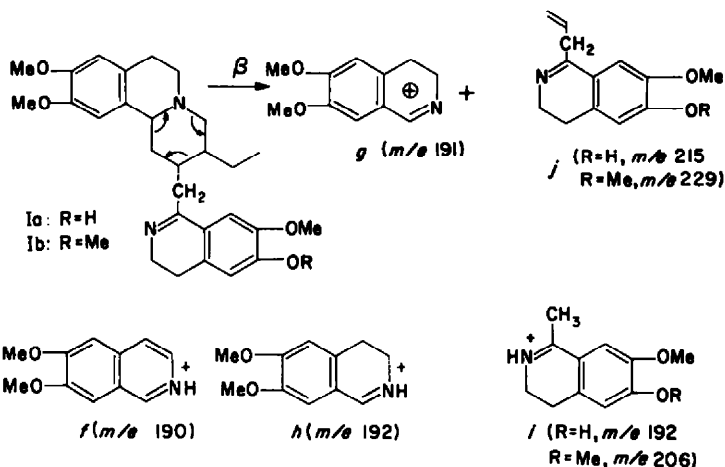
¹⁷ F. W. McLafferty, *Analyt. Chem.* **31**, 82 (1959).

¹⁸ F. W. McLafferty, *Analyt. Chem.* **34**, 26 (1962).

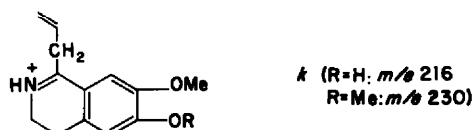


für 273 → 244 zeigt, dass dieses Bruchstück *e* (*m/e* 244) aus *a* (*m/e* 273) durch Verlust der Äthylgruppe entstanden ist, eine durch die Allylstellung der 13,15-Bindung begünstigte Fragmentierung. Die energetisch weniger günstige Abspaltung der Methylgruppe aus der Äthylseitenkette von *a* führt zu *m/e* 258.

Zerfall von Ring C in einem sechsgliedrigen Uebergangszustand (siehe Pfeile), ein Fragmentierungsprozess, der bei Tetramethylencarbolinderivaten beobachtet worden ist,^{6,19} zu einem Fragment der Masse *m/e* 191 (*g*). Stabilisierung durch Abspaltung bzw. Anlagerung eines Wasserstoffatoms gibt die beiden Satelliten *m/e* 190 und 192, die am besten als *f* und *h* formuliert werden können. Die Ionen *g* (*m/e* 191) und *h* (*m/e* 192) fallen im Spektrum von Ia (Abb. 1a) mit *b* und *i* zusammen, können aber in Abb. 1b (1b) eindeutig erkannt werden, da dort *b* und *i* mit einer Masse von *m/e* 205 bzw. 206 auftreten.



Fragmentierung *a* (siehe oben) liefert neben *a* ein zweites Bruchstück *b*, das im Spektrum von Ia mit *m/e* 191, von Ib mit *m/e* 205 auftritt. Es wird von einem Fragment mit einer um eine Einheit höheren Masse (*m/e* 192 bzw. 206) begleitet, das die protonierte Form von *b* darstellt und am besten als Ammoniumion *i* formuliert werden kann. Ein zweites Fragment, das sich vom D-E Teil von I ableitet (*k*), weist eine Masse von *m/e* 216 im Spektrum von Ia und von *m/e* 230 in dem von Ib auf. Eine mögliche Formulierung ist das von *i* abgeleitete Ammoniumion *k*.



¹⁹ B. Gilbert, J. A. Brissolese, N. Finch, W. I. Taylor, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 1523 (1963).

In Abb. 1a und 1b können noch eine Reihe von Ionen geringerer Bedeutung (m/e 286, 270, 242) beobachtet werden, die nicht Ring E enthalten können, da sie in beiden Spektren mit gleicher Masse auftreten und z.T. auch von II und III gebildet werden. Es ist sicher möglich, Strukturen vorzuschlagen (z.B. m/e 286 ein höheres Homologes von *d*), doch ist mit diesen Spekulationen, solange keine Deuterium-markierten Verbindungen untersucht werden können, kaum gedient.

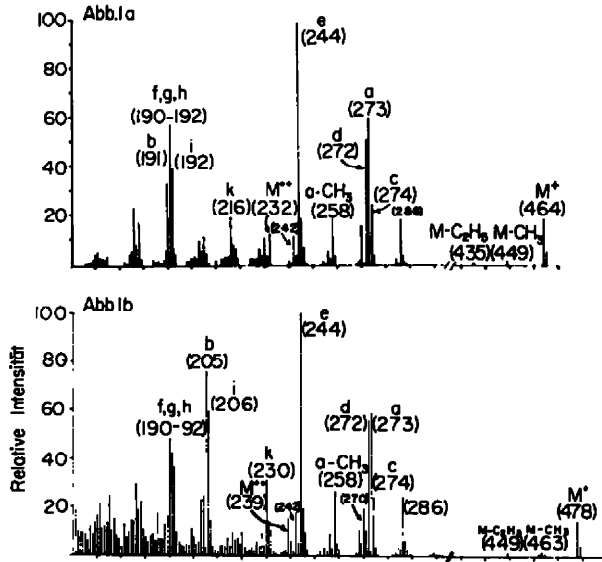


ABB. 1. Massenspektren von Psychotrin und O-Methylpsychotrin.

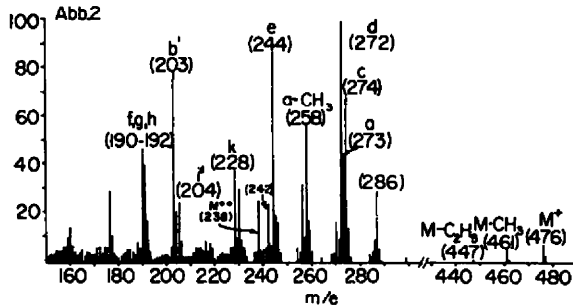
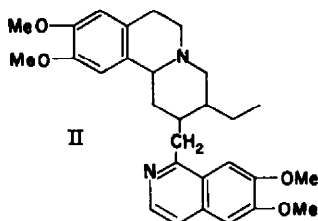


ABB. 2. Massenspektrum von Emetamin

Emetamin (II, Abb. 2) unterscheidet sich von 1 durch den aromatischen Ring D (Molekülion m/e 476). Das Fragmentierungsmuster ähnelt im grossen und ganzen dem der Verbindungen vom Typus I: Spaltungsprozess *a* findet statt (siehe die Bruchstücke *a*, *a* — Me, *a* — Et = *e* in Abb. 2), aber in weniger ausgeprägtem Masse, da Teilnahme der aromatischen 1',10'-Doppelbindung an dem zyklischen Uebergangszustand zu Verlust an Resonanzenergie führt. Das gleichzeitig entstehende Fragment *b'* scheint mit einer Masse m/e 203 und Ion *i'* mit m/e 204 (wegen der zusätzlichen Doppelbindung) auf.



Die Bildung von *c* ist durch die benzyliche Aktivierung der 11',12'-Bindung sowie wegen der energetisch ungünstigeren Wasserstoffumlagerung zu *a* bedeutend verstärkt. In gleicher Weise tritt *d* (m/e 272) in stärkerer Weise hervor.

Zerfall von Ring C (Prozess β) ist durch die Aromatisierung von Ring D kaum beeinflusst und liefert in der für I skizzierten Weise die Fragmente *f*, *g*, *h* und *k*.

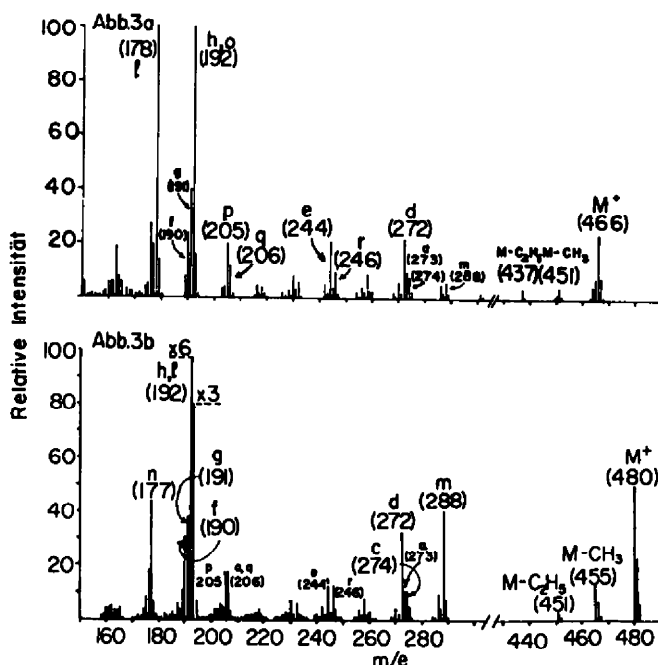


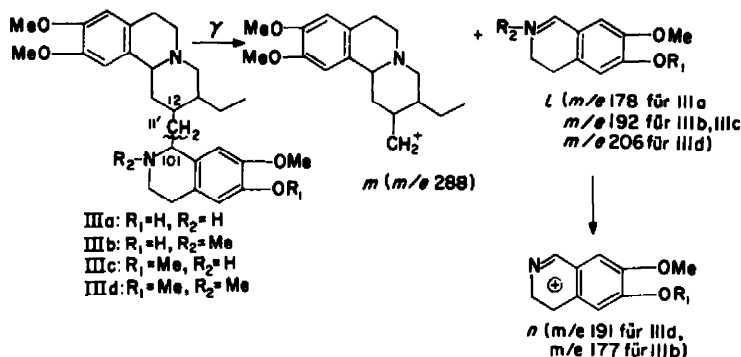
Abb. 3. Massenspektren von Cephaelin und N-Methylcephaelin.

Cephaelin (IIIa, Abb. 3a) und seine Derivate N-Methylcephaelin (IIIb, Abb. 3b), Emetin (IIIc)²⁰ sowie N-Methylemetin (IIId) besitzen einen gesättigten D-Ring. Der Hauptunterschied der Spektren dieser Verbindungen gegenüber denen von I und II ist die praktische Abwesenheit von einem *a* entsprechenden Bruchstück (sowie dessen Zerfallsprodukt *e*), da der zyklische Spaltprozess *a* (siehe oben) in III wegen der fehlenden Doppelbindung energetisch ungünstig ist (Öffnung von Ring D).²¹ Die wichtigste und gleichzeitig charakteristische Fragmentierung von III

²⁰ Das Spektrum ist in Ref. 14 wiedergegeben.

²¹ In geringem Ausmasse können die Ionen *a* und *e* in den untersuchten Spektren beobachtet werden; es ist aber nicht ausgeschlossen dass, sie von geringfügigen Verunreinigungen der gemessenen Proben mit ungesättigtem Material herkommen.

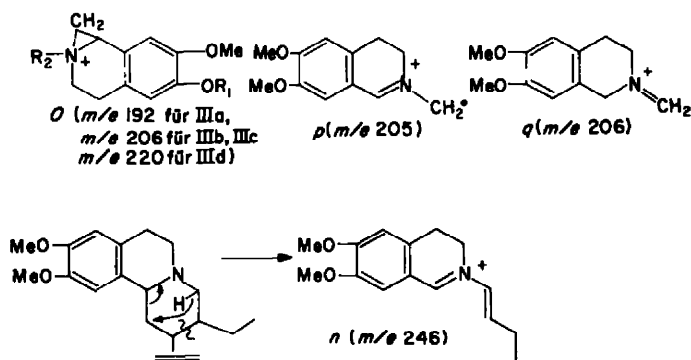
findet vielmehr durch Spaltung der benzylich aktivierten 10',11'-Bindung unter Bildung der Bruchstücke *l* und *m* statt, ein Prozess, der in I und II durch die N,10'-Doppelbindung unterdrückt ist.



Das Bruchstück *l* (m/e 178 für IIIa, 192 für IIIb und IIIc,¹⁴ 206 für III d) stellt ein durch seine Bildungsweise und die Stabilisierung der positiven Ladung äusserst begünstigtes Ion dar (siehe Abb. 3a und 3b), während *m* (m/e 288)¹⁴ als primäres Carboniumion bedeutend weniger gut stabilisiert ist und daher in weit geringerem Masse aufscheint. Der Verlust der N-Methylgruppe von *l* (aus IIIa und III d) führt zu *n* (m/e 177 für IIIb, 191 für III d). In den Spektren von IIIa und IIIc fehlt, wie erwartet, Fragment *n*.

Spaltung der 11',12-Bindung führt zu einem von Spitteller¹⁴ erwähnten höheren Homologen von *l* (*o*, m/e 192 für IIIa, 206 für IIIb und IIIc, 220 für III d), das im Spektrum von IIIa, mit *h*, von IIIb und IIIc¹⁴ mit *q* zusammenfällt, aber in dem von III d erkennbar ist.

Die von den Ringen A, B und C abgeleiteten Bruchstücke (*d*, m/e 272, *c*, 274, *f*, *g* und *h*, 190–192) sind im Zusammenhang mit I und II diskutiert worden. Fragmente von geringerer Bedeutung sind *p* und *q* (m/e 205 und 206) (vergl. Ref. 6 und 19) und *r* (m/e 246).²²



Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Ipecacuanha-Alkaloide typische Massenspektren geben, durch die sich die Zugehörigkeit unbekannter Verbindungen

²² Die von Spitteller¹⁴ gegebene Formulierung für das Ion m/e 246 entspricht nicht der beobachteten Massenzahl.

zu dieser Klasse erkennen lässt. Das bereits diskutierte Auftreten verschiedener Fragmente gleicher Masse macht aber in den meisten Fällen die Messung wenigstens eines weiteren Derivates einer unbekanntem Verbindung notwendig, um einen Strukturvorschlag zu rechtfertigen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Drehungen und IR Spektren wurden in Chloroform gemessen. Die Massenspektren wurden mit einem CEC 21-103 C mass spectrometer mit direktem Einlasssystem (Ionisierungsenergie 70 eV, Ionisierungsstrom 50 μ A) bestimmt. Für die Chromatographien haben wir neutrales Aluminiumoxyd (E. Merck, A III) bzw. Kieselsäure (Mallinkrodt) verwendet, die mit 10% Salzsäure aktiviert, neutral gewaschen, bei 110° 24 h getrocknet und schliesslich mit 30% Wasser und 1% Pyridin desaktiviert worden waren; für die Dünnschichtchromatographie (DC) Silikagel G (Merck) mit dem System Pyridin-Toluol (1:1 und 1:2), falls nicht anders vermerkt. Alle Schmelzpunkte wurden in Kapillaren mit einem Thomas-Hoover Apparat bestimmt und sind unkorrigiert.

Isolierung der Alkaloide. Die getrockneten und gepulverten Samenkörner (1,5 kg) wurden hintereinander mit Petroläther (Kp 60-80°) (10 Std) Benzol (10 Std) und Chloroform (15 Std) im Soxhlet extrahiert. Die Chloroformlösung wurde mit 2n HCl ausgeschüttelt, bis sie frei von Alkaloiden war und dies wässrige Phase hierauf durch Celit filtriert, das Filtrat mit festem Natriumcarbonat auf pH 9 gebracht und der Niederschlag in Benzol aufgenommen., die benzolische Lösung gewaschen und mehrmals mit Zitrat-Phosphat-Puffer (pH 6,4) extrahiert. Die Pufferlösung wurde durch Celit filtriert, gekühlt und mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht, der Niederschlag mit Benzol extrahiert, die Lösung gewaschen und getrocknet und zur Trockene eingedampft (8 g Rohalkaloide). Das rohe Gemisch zeigte bei DC zwei Hauptflecken sowie eine Serie von Flecken geringerer Intensität.

N-Methylierung der Rohalkaloide. erfolgte nach der etwas modifizierten Literaturvorschrift:⁵ 8 g Rohalkaloide wurden in 18 ml wasserfreier Ameisensäure gelöst und hierauf am Wasserbad zweimal im Abstand von 4 Std. mit 6 ml 40 Vol.-% Formaldehyd versetzt., mit Eis gekühlt und mit 25% Ammoniak neutralisiert, wobei sich etwas Harz abschied. Die klare überstehende Lösung wurde abpipettiert und unter Rühren in eine 10% Natriumcarbonatlösung gegossen, der Niederschlag absetzen gelassen, filtriert, mit Wasser gewaschen und trocken gelassen. Zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol und Waschen mit Petroläther ergab 1.5 g rohes N-Methylcephaelin, Schmp. 185-193°, das nach nochmaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 191-193° schmolz (1 g).

Trennung der Alkaloide. 4.387 g rohes Alkaloidgemisch wurde in Chloroform gelöst und an 95 g Kieselsäure chromatographiert. Die ersten 500 ml Chloroform eluierten 382 mg rohes Emetin. Weitere 1500 ml Chloroform sowie ein Gemisch von 450 ml Chloroform und 50 ml Azeton gaben 2.089 g Cephaelin, das beim Stehen kristallisierte und nur noch Spuren Emetin als Verunreinigung enthielt (dünnschichtchromatographisch). Mit Chloroform-Methanol 9:1 wurde schliesslich die gelbe Zone des Psychotrins eluiert (1.804 g).

Reinigung und Identifizierung des Emetins. Die rohe Fraktion wurde in wenig Methylenchlorid gelöst, mit 75 ml Aether versetzt, dreimal mit je 15 ml 2n Natronlauge extrahiert, gewaschen und getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels ergab 205 mg Emetin. IR und Massenspektrum waren identisch mit denen eines authentischen Präparates. Das noch Spuren Lösungsmittel enthaltende rohe Emetin ergab eine Drehung von $[\alpha]_D = -26,4^\circ$ ($c = 0,51$).

Ansäuern der alkalischen Phase mit 2n H₂SO₄ und Extraktion der wässrigen Phase nach Zusatz von verd. Ammoniak mit Methylenchlorid ergab nur Spuren von Alkaloiden, die nach der Prüfung durch DC hauptsächlich aus Cephaelin bestanden und nicht weiter untersucht wurden.

Identifizierung des Cephaelins. Das von der Chromatographie anfallende Cephaelin zeigte einen Schmelzpunkt von 104-107°, $[\alpha]_D = -23,4^\circ$ ($c = 0,81$). IR und Massenspektren waren mit denen eines authentischen Präparates identisch.

Reinigung des Psychotrins. Das rohe Alkaloid (1.804 g) wurde an 120 g Kieselsäure wie oben beschrieben nochmals chromatographiert und die mittleren Fraktionen aus feuchtem Aethylacetat umkristallisiert. Schmp. 108-112° unter Sintern (Tetrahydrat?), $[\alpha]_D = +47,5^\circ$ ($c = 0,36$), Mol.-Gew. (massenspektroskopisch) 464 (ber. 464).

N-Methylcephaelin. 1.310 g Cephaelin wurden mit 20 ml 90% Ameisensäure und 10 ml 35%

Formaldehyd 5 Std. zum Sieden erhitzt, nach dem Erkalten vorsichtig mit Ammoniak alkalisch gemacht und erschöpfend mit Aether extrahiert. Nach Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels wurde 1.024 g Rückstand erhalten, der beim Kristallisieren aus Methanol 0.502 g N-Methylcephalin lieferte. Schmp. 191–192°, $[\alpha]_D = -50.5^\circ$ ($c = 1.14$). $C_{19}H_{16}O_4N_2$ (480.63) Ber. C, 72.47; H, 8.39; N, 5.83. Gef. C, 72.55; H, 8.43, N, 5.53. Schmp. und Mischmp. mit einem authentischen Präparat (in analoger Weise und mit vergleichbarer Ausbeute dargestellt) sowie mit Alamarckine 191–193°. Die IR-Spektren der drei Verbindungen erwiesen sich identisch.

N-Methylemetin. 87 mg N-Methylcephalin in 70 ml absolutem Methanol wurden mit 80 ml einer frisch bereiteten Lösung von Diazomethan in Aether versetzt. Nach 42 Std. (Zimmertemperatur) wurde das überschüssige Diazomethan mit verd. Essigsäure zerstört, das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen und an 10 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Benzol-Aether 4:1 eluierte 58 mg amorphes N-Methylemetin. Mol.-Gew. (massenspektroskopisch) 464 (ber. 464). Homogen bei DC.

O-Methylpsychotrin. 170 mg Psychotrin in 30 ml absolutem Methanol wurden mit 60 ml ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach Aufarbeiten des Reaktionsgemisches nach 40 Std. wie oben wurde der Abdampfrückstand in Aether gelöst, die Lösung zweimal mit 2N NaOH ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Chromatographie des in Benzol gelösten Rückstandes (145 mg) an 15 g Aluminiumoxyd (Elutionsmittel Aether und Aether-Aethylazetat) ergab 48 mg O-Methylpsychotrin. Mol.-Gew. (massenspektroskopisch) 478 (ber. 478). Die Verbindung erwies sich als sehr luft- und lichtempfindlich.

Die Arbeit in Stanford wurde mit finanzieller Unterstützung der National Institutes of Health, U.S. Public Health Service, Grant No. AM-04257, die in Calcutta vom National Heart Institute, U.S. Public Health Service, Grant No. H-4320 (C3) durchgeführt. Vergleichmaterial wurde uns freundlicherweise von den Herrn Professoren A. R. Battersby, University Liverpool und M. Pailer, Universität Wien sowie von der Firma Ely Lilly, Indianapolis, Ind. überlassen. Die Autoren möchten Herrn Prof. Dr. C. Djerassi, Stanford University und Dr. J. C. Ray, Direktor des Indian Institute for Biochemistry and Experimental Medicine, Calcutta, für ihr Interesse am Zustandekommen dieser Arbeit sowie Frl. S. Mookherjea für technische Hilfe (Herstellung des Rohextraktes und Isolierung von Alamarckin) danken.

Anmerkung während der Korrektur. In der Zwischenzeit wurde uns zu Kenntnis gebracht, dass bereits 1883 von Dr. M. Sheriff im Supplement to the Pharmacopeia of India die Rinde von *A. Lamarckii* als gutes Ersatzmittel für *Ipecacuanha* erwähnt worden ist, eine Information, die anscheinend später übersehen wurde.