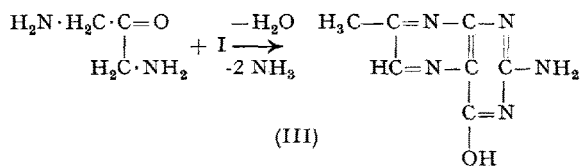
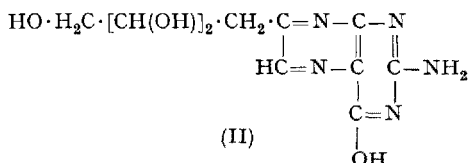


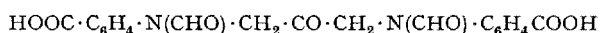
pteridin (II) entsteht¹, während eine Tetraoxybutylverbindung erwartet wurde.



Die unter Abspaltung von p-Toluidin sich bildende Dihydropteridinverbindung erleidet eine intramolekulare Wasserabspaltung mit der OH-Gruppe am C₁-Atom der Seitenkette unter Aromatisierung zu II. Aus o-Phenylendiamin und p-Tolyl-d-isoglucosamin entstand jedoch nur das d-arabo-Tetraoxybutyl-chinoxalin. Aus Dioxyaceton (als Diacetat verwendet) und I wurde ein 2-Amino-6-oxy-8-oder-9-methyl-pteridin erhalten¹, was im Gegensatz zu den Angaben von P. KARRER² steht, wonach eine Oxymethylverbindung gefaßt wurde. Die bei dieser Kondensation ebenfalls zunächst sich bildende Dihydroverbindung spaltet intramolekular Wasser ab zum Methylprodukt. Daß eine Methylverbindung vorlag, ergab sich außer aus der Analyse³ (Ber. C 47,46; H 3,96; N 39,55. Gef. C 47,16; H 3,95; N 39,19) insbesondere aus einer C-Methylbestimmung nach KUHN-ROTH, wobei 0,68 Mol Essigsäure gefunden wurden. Das zum Vergleich der C-Methylbestimmung unterworfenen 2-Amino-6-oxy-9-methyl-pteridin (aus Methylglyoxal und I) ergab 0,65 Mol Essigsäure.

P. KARRER und R. SCHWYZER² geben ferner an, daß aus Diaminoacetonchlorhydrat und I ein Oxymethylpteridin sich bilde. Wir haben diese Kondensation unter den von KARRER angegebenen Bedingungen wiederholt. Es war eine Methylverbindung entstanden (Gef. C 47,71; H 4,08; N 39,54; Essigsäure 0,60 Mol), und zwar das 2-Amino-6-oxy-9-methyl-pteridin (III), wie ein Abbau mit NaOH bei 170° zur 2-Amino-6-methyl-pyrazin-3-carbonsäure (Smp. 212°⁴) ergab. Bei der Kondensation von Diaminoaceton mit I spaltet die sich zunächst bildende Dihydroverbindung intramolekular NH₃ ab, wobei das Methylprodukt entsteht.

Aus Aceton-1,3-di (p-formylaminobenzoessäure)



und I wurde in stark saurer Lösung ebenfalls ein 2-Amino-6-oxy-8-oder-9-methyl-pteridin erhalten. In diesem Falle werden 2 Moleküle p-Aminobenzoessäure neben 2 Mol Ameisensäure abgespalten.

Aus all diesen Versuchen ergibt sich, daß bei der Herstellung von Pterinen dann eine Aromatisierung durch intramolekulare H₂O-, NH₃- oder p-Aminobenzoessäureabspaltung stattfindet, wenn am C₁-Atom der

Seitenkette eine OH-, NH₂- oder -NH-C₆H₄-COOH-Gruppe sitzt und zunächst bei der Kondensation eine Dihydroverbindung zu erwarten ist. In kleinem Umfange erscheint daneben auch eine Dehydrierung auf andere Weise möglich, denn sonst könnte bei der Kondensation von p-Aminobenzoyl-l-glutaminsäure bzw. p-Aminobenzoessäure mit Dibromacrolein und I nicht Folinsäure bzw. Pteroylsäure entstehen¹, und P. KARRER hätte aus seinem «Oxymethyl»-produkt (aus Dioxyaceton) durch Kondensation mit p-Aminobenzoyl-l-glutaminsäure nicht Folinsäure (Formyl-folinsäure?) erhalten können. Es ist möglich, daß die Kondensationstemperatur eine Rolle spielt in bezug auf das Ausmaß der intramolekularen Dehydrierung oder der Dehydrierung auf andere Weise.

Auch für die Deutung des unerklärten Auftretens von 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridin neben 2-Amino-6-oxy-pteridin-carbonsäure-8 bei der Einwirkung von Alkali und Luft auf Fermentation-L.-casei-Faktor², der mit schweflicher Säure hydrolysiert worden war, sind die vorliegend beschriebenen Beobachtungen von Wichtigkeit. Wenn man annimmt, daß bei der Hydrolyse zunächst eine Wasserstoffverschiebung in den Pyrazinkern eintritt, so muß die Hydrolyse der SCHIFFSchen Base einen Dihydro-pterinaldehyd liefern. Dieser erleidet bei der CANNIZZAROSchen Reaktion eine Dismutation in eine Dihydrocarbonsäure, die durch Sauerstoff zur 2-Amino-6-oxy-pteridincarbonsäure-8 dehydriert wird. Gleichzeitig muß sich aber eine Dihydrooxymethylverbindung bilden, die sich durch eine intramolekulare Wasserabspaltung zum 2-Amino-6-oxy-8-methyl-pteridin aromatisiert.

F. WEYGAND, A. WACKER und V. SCHMIED-KOWARZIK

Chemisches Institut der Universität Heidelberg, den 23. Juli 1948.

Summary

By condensing 2:4:5-triamino-6-hydroxy-pyrimidine with dihydroxyacetone (diacetate), diaminoacetone or acetone-1,3-di (p-formylaminobenzoic acid) not the expected 8- or 9-oxymethyl resp. -aminomethyl-pteridines but 8- or 9-methyl-pteridines were obtained. With p-tolyl-d-isoglucosamine not a tetrahydroxybutyl-pteridine but a trihydroxybutyl-pteridine was formed. For an explanation of these results it is supposed that from the dihydro-pteridines formed at first by intramolecular splitting off of H₂O or R·NH₂ aromatization takes place.

¹ C. W. WALLER et al. J. Am. Chem. Soc. 70, 19 (1948).

² B. L. HUTCHINGS, E. L. R. STOKSTAD, J. H. MOWAT, J. H. BOOTH, C. W. WANNER, R. B. ANGIER, J. SEMB und J. SUBBAKOW, et al. J. Am. Chem. Soc. 70, 10 (1948).

¹ F. WEYGAND, A. WACKER und V. SCHMIED-KOWARZIK, Chem. Ber., im Druck.

² P. KARRER, R. SCHWYZER, B. ERDEN und A. SIEGWART, Helv. chim. acta 30, 1031 (1947). – P. KARRER und R. SCHWYZER, Helv. chim. acta 31, 777 (1948).

³ Die meisten Pterine sind sehr hygroskopisch und schwer verbrennbar.

⁴ J. WEIJLARD, M. TISHLER und A. E. ERICKSON, J. Am. Chem. Soc. 67, 802 (1945).

The Constitution of Aspidospermine

Aspidospermine is a crystalline alkaloid occurring in the bark of *Aspidosperma quebracho blanco*¹ and in the leaves of *Vallesia glabra*² and *V. dichotoma*³; it has the molecular formula C₂₂H₃₀O₂N₂⁴, and contains one

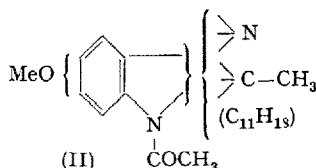
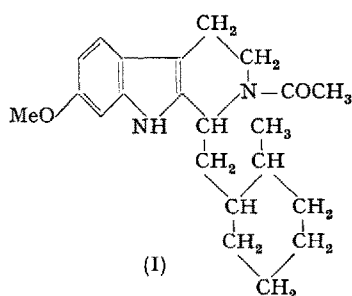
¹ G. FRAUDE, Ber. Dtsch. chem. Ges. 11, 2189 (1878). – O. HESSE, Annalen 211, 249 (1882).

² M. HARTMANN und E. SCHLITTLER, Helv. chim. acta 22, 547 (1939).

³ V. DEULOFEU, J. DE LANGHE, R. LABRIOLA, and V. CÁRCAMO, J. Chem. Soc., 1051 (1940).

methoxyl group and a N-acetyl group¹. So far, nothing definite is known concerning the fundamental ring structure of the alkaloid. A. J. EWINS¹, on the basis of its colour reactions and the reaction of deacetylaspidospermine with nitrous acid, suggested that it might possess a reduced quinoline nucleus. More recently, its occurrence in association with yohimbine in *A. quebracho blanco* has been taken as suggestive of an indole structure; C. SCHOLTZ², for example, put forward (I) as a possible structure. Having a few grams of aspidospermine available, we have undertaken a further study of the properties of the alkaloid, and the results obtained so far may be summarised in the partial structure (II).

Neither aspidospermine nor its deacetyl-derivative absorbs hydrogen in the presence of platinum. ZEREWITINOV's estimations in anisole (at 20° and 95°) show the absence of an active hydrogen atom in the alkaloid; deacetylaspidospermine and aspidosine contain one



and two active hydrogen atoms respectively. Deacetylaspidospermine contains one C-methyl group (КУН-РОРН). In all these properties aspidospermine is similar to the very closely related alkaloid vallesine³.

Aspidospermine has been described⁴ as a weak base, apparently on account of its failure to form crystalline salts. However, the alkaloid is completely extracted from ether or chloroform by shaking once with dilute hydrochloric acid. Moreover, the base is not precipitated from solution in hydrochloric acid by the addition of aqueous sodium bicarbonate in the cold; warming or evacuation to remove dissolved carbon dioxide causes precipitation of the base. Electrometric titration also shows aspidospermine to be a relatively strong base (K_b approx. 10^{-6}). It is therefore clear that the basic nitrogen atom of aspidospermine is not attached to the aromatic ring.

Electrometric titration of deacetylaspidospermine shows the presence of one basic centre of strength approximately equal to that of aspidospermine. The secondary amino-group, on the other hand, is too weakly basic to produce an inflection in the titration curve at the dilution (M/100) employed. Its dissociation constant, estimated from the p_H of a solution of the

Table I

Substance	Colour Reaction with:	
	Nitric acid	Ferric chloride
1. Deacetylaspido-spermine . . .	Intense purple	Deep magenta
2. Hexahydro-carbazole . . .	Intense purple	None
3. 6-Methoxyhexa-hydrocarbazole .	Intense brownish-red	Purple → violet
4. Dihydro-derivat-ive of substance (IV)	Deep red	Brown
5. Tetrahydro-quinoline . . .	Intense ruby-red	Orange brown
6. Tetrahydro-carbazole . . .	Brown → yellow	None
7. 9-Acetyltetra-hydrocarbazole .	Deep yellow → orange	None
8. Tetrahydro-harmine (III) .	Yellow, slowly becoming deep red	None
9. 2-cyclohexyl-methyl-2:3:4:5-tetrahydro-3-carboline (IV) .	Yellow	None

dihydrochloride, is approximately 10^{-11} , which is of the order of magnitude to be expected for an aromatic amino-group, and is too great for the NH group of an indole. In agreement with these measurements, deacetylaspidospermine forms a dihydriodide and a dimethiodide¹, whereas harmine and yohimbine, which contain a true indole nucleus, behave as mono-acidic bases. Thus it may be concluded that the acetylated nitrogen atom in aspidospermine is attached to the aromatic ring, and is probably contained in a dihydroindole or tetrahydroquinoline system; the basic, tertiary nitrogen atom is linked to saturated carbon atoms and, since no N-alkyl group is present, it must be common to two rings.

These conclusions are supported by a comparison of the colour reactions and the ultra-violet absorption spectra of the alkaloid and its derivatives with those of suitable

Table II
Ultra-Violet Absorption Maxima in Ethanol

Base	Absorption of base		Absorption of N-acetyl derivat.	
	$\lambda_{max}, m\mu$	ϵ	$\lambda_{max}, m\mu$	ϵ
Deacetylaspidospermine.	292	2,270	258	11,000
	248	6,410		
Aspidosine	292	1,750	—	—
	245	4,600		
Tetrahydrocarbazole . .	282	6,500	244	16,000
	229	31,000		
Hexahydrocarbazole ² .	—	—	254	16,000
6-Methoxyhexahydro-carbazole	309	3,150	296	4,150
	241	7,600	262	15,500
Tetrahydroharmine (III)	300	5,900	297*	5,300
	268	4,950	268	4,700
2-cyclohexylmethyltetra-hydro-3-carboline (IV)	281	7,450	278*	7,380

* 3-Monoacetyl derivatives.

¹ A. J. EWINS, J. Chem. Soc. 105, 2738 (1914).

² C. SCHOLTZ, Dissertation (Zürich 1934).

³ E. SCHLITTLER and M. ROTTENBERG, Helv. chim. acta 31, 446 (1948).

⁴ M. HARTMANN and E. SCHLITTLER, Helv. chim. acta 22, 547 (1939). — A. J. EWINS, J. Chem. Soc. 105, 2738 (1914).

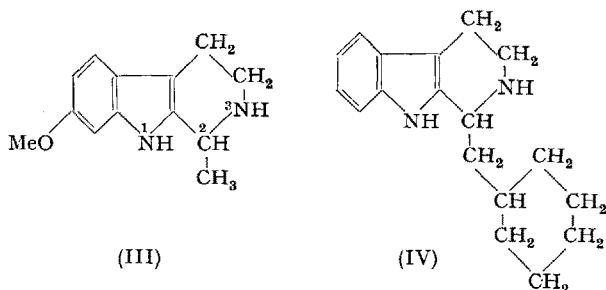
¹ A. J. EWINS, J. Chem. Soc. 105, 2738 (1914).

² V. PRELOG and S. SZPILFÖGEL, Helv. chim. acta 28, 1669 (1945).

model substances. Neither aspidospermine nor deacetyl-aspidospermine shows any of the typical indole colour reactions. The results summarised in Table I show the similarity in behaviour of deacetylaspidoaspidospermine and a number of cyclic aromatic secondary amines (nos. 2–5) towards concentrated nitric acid and aqueous ferric chloride; the acetyl derivatives of all these substances give negative reactions. The four indole derivatives (nos. 6–9) differ noticeably in their behaviour.

Table II records the ultra-violet absorption maxima of the alkaloid and its hydrolysis products, together with those of a number of indole and dihydroindole derivatives. In addition to the maxima shown in the table, all the compounds showed rising absorption at 220 m μ , the lower limit of measurement¹.

The ultra-violet absorption spectrum of deacetyl-aspidospermine is profoundly modified by acetylation of the secondary amino-group, again indicating that this group must be attached to the chromophoric system, i. e. to the aromatic ring. A similar effect is observed in model substances containing an aromatic secondary amino group; the cases of tetrahydroharmine (III)² and the synthetic tetrahydrocarboline (IV) show, however, that acetylation of a nitrogen atom remote from the aromatic nucleus has practically no influence on the absorption. Although there is no very close correlation between the spectra of aspidospermine and its deacetyl derivative with any of the pairs of substances in Table II, the greatest resemblance is shown by 6-methoxyhexahydrocarbazole and its acetyl derivative. A study of the other isomeric methoxyhexahydrocarbazoles is being undertaken in the hope of obtaining evidence for the position of the methoxy group in aspidospermine.



In the hope of determining the position of the methoxy group in aspidospermine by a chemical method, we attempted to oxidise the alkaloid to the corresponding methoxy-N-oxalylanthranilic acid³, but no trace of such a product could be isolated. The principal product of the permanganate oxidation was an amorphous acid, possibly C₂₁H₂₆O₅N₂, which is being further investigated.

A more detailed consideration of the structure of the alkaloid must await the obtaining of further evidence by degradation. We have been fortunate in obtaining a further quantity of the material and its investigation is being pursued.

H. T. OPENSHAW and G. F. SMITH

Department of Chemistry, United College, University of St. Andrews, Scotland, August 1, 1948.

¹ Absorption spectrum measurements were carried out by Dr. A. E. GILLAM, University of Manchester, to whom we express our sincere thanks.

² Prepared from a specimen of harmine kindly supplied by the Curator of the Museum of the Pharmaceutical Society, London.

³ K. WARNAT, *Helv. chim. acta* 14, 997 (1931).

Résumé

L'aspidospermine est représentée par la formule partielle II, dans laquelle un groupement indolique est définitivement absent. D'après les résultats du titrage électrométrique effectué sur l'aspidospermine et sur la désacétylaspidospermine et en comparant leur absorption dans l'ultra-violet et leurs réactions colorimétriques avec celles de plusieurs amines secondaires aromatiques cyclisées, il ressort que des deux atomes d'azote qui font partie de l'alkaloïde, l'un est acétylé et attaché au noyau aromatique, tandis que l'autre est tertiaire et fortement basique.

Über zwei neue kristallisierte Alkaloide aus *Erythrophleum guineense* Don

Wir haben in letzter Zeit eine größere Sendung Rinde von *Erythrophleum guineense* DON aus dem Belgischen Kongo erhalten¹.

Die Droge, die wir am eingehendsten untersuchten, stammt aus der Gegend von Stanleyville und wurde im Juli 1946 geerntet.

Außer dem bereits von G. DALMA² beschriebenen kristallinen Alkaloid Cassain (C₂₄H₃₉O₄N), konnten wir aus dieser Rinde zwei weitere kristallisierte tertiäre Basen isolieren. Wir geben hier die durch Analyse ermittelten Bruttoformeln sowie die Schmelzpunkte und die spez. Drehungen der Alkaloide und einiger ihrer Salze bekannt. Über die genaue Aufarbeitungsmethode werden wir in einer späteren Mitteilung berichten.

	Bruttoformel	Smp.	[α] _D
Alkaloid «A»			
Base . .	C ₂₅ H ₃₉ O ₆ N	147–149°	–60° ^a
Chlorhydrat	amorph	—	—
Bisulfat . .	amorph	—	—
Perchlorat .	amorph	—	—
Pikrat . .	C ₂₅ H ₃₉ O ₆ N · C ₆ H ₅ O ₇ N ₃	182–185°	—
Alkaloid «B»			
Base . . .	C ₂₅ H ₃₉ O ₅ N	84–85°	–56° ^a
Chlorhydrat	C ₂₅ H ₃₉ O ₅ N · HCl	212–215°	–48° ^b
Bisulfat . .	C ₂₅ H ₃₉ O ₅ N · H ₂ SO ₄	198–208°	–49,5° ^c
Perchlorat .	C ₂₅ H ₃₉ O ₅ N · HClO ₄	189–192°	–50° ^c
Pikrat . .	amorph	—	—

a in 95proz. Alkohol b in Wasser c in 50proz. Alkohol

Beide Alkaloide enthalten je eine Methoxylgruppe. Sie weisen im UV-Absorptionsspektrum das gleiche Maximum bei 225m μ auf, wie das Cassain³, das Cassain⁴ und das Coumingin⁵.

Die Base «A» ist mit dem von uns⁶ in sehr kleinen

¹ Die Droge wurde vom Institut national pour l'étude agronomique du Congo belge (INEAC) und von der Direction générale du service de l'agriculture et de la colonisation du Congo belge großzügigerweise zur Verfügung gestellt, wofür wir ihnen auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen.

² G. DALMA, *Ann. Chim. appl.* 25, 569 (1935); *Helv. chim. acta* 22, 1497 (1939).

³ L. RUZICKA und G. DALMA, *Helv. chim. acta* 22, 1516 (1939).

⁴ L. RUZICKA und G. DALMA, *Helv. chim. acta* 23, 753 (1940).

⁵ L. RUZICKA, G. DALMA und W. E. SCOTT, *Helv. chim. acta* 24, 63 (1941).

⁶ L. RUZICKA, PL. A. PLATTNER und B. G. ENGEL, *Exper.* 1, 160 (1945); s. a. B. G. ENGEL, *Diss. ETH.* (Zürich 1945). Die Drehung des Alkaloids ist dort mit $-47^{\circ} \pm 2^{\circ}$ angegeben worden, ein Fehler, den wir hiermit korrigieren.