

70. Über Vallesin, ein neues Alkaloid aus Vallesia glabra

von E. Schlittler und M. Rottenberg.

(4. II. 48.)

Im Jahre 1939 berichteten *M. Hartmann* und *E. Schlittler*¹⁾ über ein Alkaloid, das sie aus Blätter-Extrakten der Pflanze *Vallesia glabra* isolierten. Sie konnten zeigen, dass ihr Alkaloid identisch war mit Aspidospermin, einer Base, die schon viel früher von *Ewins*²⁾ aus der Rinde von *Aspidosperma Quebracho blanco* isoliert und ausführlich beschrieben worden war. In der zuerst genannten Arbeit¹⁾ hatten die Autoren schon darauf hingewiesen, dass neben dem Hauptalkaloid Aspidospermin wahrscheinlich noch andere Basen im Extrakt enthalten sind. Im Anschluss an diese Untersuchungen haben wir uns in der Folge noch eingehender mit den Aspidospermin-Mutterlaugen beschäftigt, und es ist uns kürzlich gelungen, durch Chromatographie der freien Basen an Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode ein zweites Alkaloid in krystallisierter Form zu isolieren, das wir Vallesin nennen. Über diese Verarbeitung des Gesamt-Extraktes wird später in grösserem Zusammenhang berichtet werden.

Die vorliegende Arbeit befasst sich nun mit der Reinigung und Charakterisierung des Vallesins. Das Rohprodukt enthielt noch Substanzen, die mit p-Dimethylaminobenzaldehyd eine positive *Ehrlich*-Reaktion geben, von welchen es durch fraktionierte Krystallisation, kombiniert mit Hochvakuumsublimation befreit wurde. Reines Vallesin reagiert mit p-Dimethylaminobenzaldehyd negativ. Es schmilzt bei 154—156° und ist optisch aktiv, $[\alpha]_D^{24} = -91^\circ \pm 2^\circ$. Nach Mikroanalyse und Molekulargewichtsbestimmung kommt dem Alkaloid die Formel $C_{20}H_{26}O_2N_2$ zu. Es enthält eine Methoxylgruppe, eine C-Methylgruppe, keine aktiven H-Atome (*Zerewitinoff* bei 20 und 100° in Anisol) und keine nach *Herzig-Meyer* nachweisbaren Alkylimidgruppen. Beim Hydrierungsversuch mit Platinoxyd in Eisessig nimmt es keinen Wasserstoff auf, und bei Behandlung mit Essigsäureanhydrid erhält man unverändertes Ausgangsmaterial quantitativ zurück. Das UV-Absorptionsspektrum weist zwei Banden auf: eine bei 211 m μ ($\log \epsilon = 4,47$) und eine bei 250 m μ ($\log \epsilon = 3,94$)³⁾.

Vallesin bildet einsäurige Salze; dargestellt wurden ein krystallisiertes Hydrochlorid $C_{20}H_{26}O_2N_2 \cdot HCl$ und ein entsprechendes

¹⁾ *Helv.* **22**, 547 (1939). Vgl. auch *V. Deulofeu, E. R. Labriola*, *Soc.* **1940**, 1051.

²⁾ *A. J. Ewins*, *Soc.* **105**, 2738 (1914).

³⁾ Für diese Messungen sind wir Herrn Prof. Dr. *H. Mohler* zu grossem Dank verpflichtet.

Oxalat. Das eine Stickstoffatom liegt als basische, tertiäre Amino-gruppe, das zweite als neutrale Säureamidgruppe vor. Zur Spaltung des Amids wurde das Vallesin hydrolysiert, und zwar wurde durch systematische Versuche festgestellt, dass die Hydrolyse schon durch fünftägiges Stehenlassen des Alkaloids in 2-n. HCl bei Zimmer-temperatur oder aber durch kurzes Erwärmen (30 Minuten) in 1,0-n. HCl auf dem Wasserbad quantitativ verläuft. Das Hydrolysenprodukt besteht aus einer gut krystallisierenden, ätherlöslichen Base und einem wasserlöslichen Teil, und zwar betrug das Gewicht der neuen Base in allen Fällen mehr als 90% des eingesetzten Vallesins, also mehr als der Abspaltung einer Acetylgruppe (87,2%) entsprechen würde. Als organischer Acylrest mit kleinerem Molekulargewicht käme dann nur die Formylgruppe in Frage, und tatsächlich liess sich im wässerigen Teil der von der Base befreiten Hydrolyse-Lösung eindeutig Ameisensäure nachweisen¹⁾, und die neue Base gab bei der Formylierung²⁾ eine Substanz, die nach Krystallform, Löslichkeit, spez. Drehung, Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt mit Vallesin identisch war. Vallesin enthält also eine N-Formylgruppe, und die leichte Hydrolysierbarkeit des Vallesins ist nun verständlich³⁾. Die neue Base nennen wir Deformyl-vallesin.

Formylgruppen enthaltende Naturstoffe sind selten und wenig bekannt⁴⁾⁵⁾, und in der Alkaloidchemie stellt Vallesin u. W. das erste Beispiel einer formylierten Pflanzenbase dar. Reines Deformyl-vallesin schmilzt bei 108° und dreht im Gegensatz zum Vallesin schwach positiv. Die Verbrennung dieser Substanz bereitete den Analytikern Schwierigkeiten, und erst nach wiederholten Versuchen ergaben sich die dem Deformyl-vallesin $C_{19}H_{26}ON_2$ zukommenden Analysenwerte. Das UV-Absorptionsspektrum zeigt überraschenderweise gegenüber dem Vallesin eine deutliche Abweichung; die Banden sind näher zusammengerückt und etwas schwächer; ausserdem ist im langwelligen Teil ein neues Maximum aufgetreten ($\log \varepsilon = 3,48$ bei $291 \text{ m}\mu$). Bei der Hydrolyse des Vallesins ist somit eine neue chromophore Gruppe entstanden; der Hydrierungsversuch zeigte jedoch, dass auch das Deformyl-vallesin mit Platinoxyd in Eisessig unter normalen Bedingungen keinen Wasserstoff aufnimmt. Mit Methylmagnesiumjodid in Anisol reagiert Deformyl-vallesin schon in der Kälte unter Bildung von 1 Mol Methan.

Die Reinigung des rohen Deformyl-vallesins durch fraktionierte Krystallisation aus Pentan ist sehr verlustreich; die Pentan-Mutter-

¹⁾ P. Wenger und R. Duckert, „Réactifs pour l'analyse qualitative minérale“, Basel 1945, p. 251.

²⁾ G. R. Clemo und G. A. Swan, Soc. 1945, 606.

³⁾ G. Tobias, B. 15, 2875 (1882).

⁴⁾ N-Formyl-aminozucker als Bausteine von Mucolipiden in *Brucella melitensis*: A. A. Miles, N. W. Pirie, Brit. J. Exp. Path. 20, 278 (1939).

⁵⁾ Ev. O-Formylgruppen im Holz: E. Hägglund, Svensk Kem. Tid. 36, 133 (1924).

laugen wurden daher sorgfältig aufgearbeitet. Es war beabsichtigt, die Rückstände durch Formylierung in Vallesin überzuführen, dieses über das schön krystallisierende und gut analysierbare Hydrochlorid zu reinigen und dadurch weitere Mengen brauchbaren Materials zu gewinnen. Durch diese Behandlung wurde jedoch ein Präparat erhalten, dessen Analysenwerte eindeutig auf die Formel $C_{21}H_{28}O_2N_2 \cdot HCl$ stimmten, also auf eine Substanz, die sich vom Vallesin-hydrochlorid durch den Mehrgehalt von einem $-CH_2$ -Rest unterscheidet und die sich mit Formyl-desacetylaspidospermin-hydrochlorid als identisch erwies. Eine plausible Interpretierung dieser Tatsache können wir noch nicht geben; möglicherweise war das für die Hydrolyse verwendete Vallesin doch noch nicht ganz einheitlich, oder es könnten im Verlaufe der verschiedenen Operationen Veränderungen der Substanz stattgefunden haben.

Zur Charakterisierung des Deformyl-vallesins wurden das gut krystallisierende Dihydrojodid $C_{19}H_{26}ON_2 \cdot 2HI$ und Acylderivate dargestellt. Für das Acetyl-deformylvallesin konnten keine reproduzierbaren Analysenwerte erhalten werden; ebenso misslang die Darstellung krystallisierter Salze. Physikalisch ist es vom Aspidospermin nicht zu unterscheiden; es hat denselben Schmelzpunkt (208–210°) und dieselbe spez. Drehung ($[\alpha]_D^{22} = -107^\circ \pm 2^\circ$).

Bei der Benzoylierung des Deformyl-vallesins mit Benzoylchlorid in Benzol entstanden zwei neue krystallisierte Produkte: ein Neutralkörper und eine Base. Die Base stellt offenbar das erwartete Benzoylderivat $C_{26}H_{30}O_2N_2$ dar; die Neutralsubstanz dagegen kann nur durch Ringöffnung an der tertiären Aminogruppe entstanden sein. Der Neutralkörper enthält Stickstoff, aber kein Halogen und reagiert nicht mit Dinitrophenylhydrazin, wohl aber mit Essigsäure-anhydrid in Pyridin unter Bildung eines kryst. Derivates. Die Zusammensetzung des Neutralkörpers entspricht nach den Analysenwerten ungefähr der Formel $C_{26}H_{34}O_4N_2$, also einem Deformylvallesin, welches eine Benzoylgruppe und zwei Mol Wasser aufgenommen hat. Diese interessante Ring-Aufspaltung soll beim Aspidospermin noch eingehender studiert werden, besonders auch weil sie für die Konstitutionsaufklärung des Grundskelettes einen guten Angriffspunkt bieten kann.

Die bisherigen, durch eine Reihe von Elementaranalysen belegten Untersuchungen haben gezeigt, dass im Aspidospermin und im Vallesin acylierte Basen vorliegen, deren Grundkörper sich analytisch um den Gehalt eines $-CH_2$ -Radikals unterscheiden. Ein Vergleich der physikalischen Eigenschaften zeigt jedoch anderseits (Tabelle I), dass die beiden Grundkörper, und ebenso die sich entsprechenden Paare von Acylderivaten identisch sind. Sie haben

gleiche spez. Drehungswerte, gleiche Schmelzpunkte und geben beim Mischschmelzpunkt keine Depressionen. In den *Röntgen-Pulverdiagrammen*¹⁾ und in den Infrarot-Absorptionsspektren¹⁾ ist ebenfalls kein Unterschied feststellbar. Dadurch sind die analytischen Befunde weitgehend in Frage gestellt. Das Problem wird erst durch umfangreichere Untersuchungen mit mehr Material abgeklärt werden können.

Tabelle 1.

(A = Desacetyl-aspidospermin; V = Deformyl-vallesin)

| Substanz | Formel | Smp. °C | $[\alpha]_D^{23}$ |
|----------|----------------------|-----------------------|---------------------|
| A | $C_{20}H_{28}ON_2$ | 110—111 ²⁾ | + 2,8 ²⁾ |
| V | $C_{19}H_{26}ON_2$ | 107—108 | + 7 ± 2 |
| Formyl-A | $C_{21}H_{28}O_2N_2$ | 152—153 | - 90 ± 3 |
| Formyl-V | $C_{20}H_{26}O_2N_2$ | 154—156 | - 91 ± 2 |
| Acetyl-A | $C_{22}H_{30}O_2N_2$ | 208 ²⁾ | - 104 ³⁾ |
| Acetyl-V | $C_{21}H_{28}O_2N_2$ | 208—210 | - 107 ± 2 |

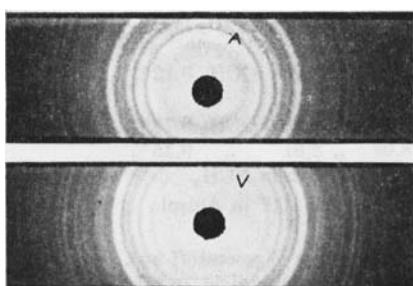


Fig. 1.

Röntgen-Pulverdiagramme.

A = Desacetyl-aspidospermin, V = Deformyl-vallesin.

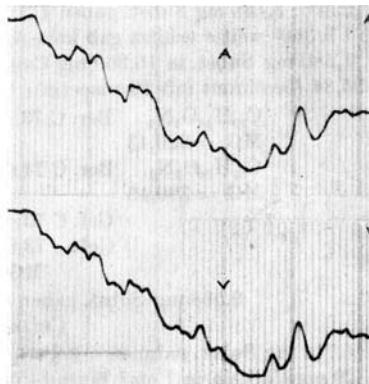


Fig. 2.

Infrarot-Absorptionsspektren.

A = Desacetyl-aspidospermin, V = Deformyl-vallesin.

¹⁾ Die Aufnahme und Interpretierung der *Röntgen-Pulverdiagramme* und der *Infrarot-Spektren* verdanken wir dem freundlichen Entgegenkommen der Herren Prof. Dr. W. Feitknecht in Bern, bzw. Dr. E. Ganz an der Physikalischen Anstalt der Universität Basel.

²⁾ A. J. Ewins, Soc. 105, 2738 (1914).³⁾ M. Hartmann und E. Schlittler, Helv. 22, 547 (1939).

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.)

I. Gewinnung von reinem Vallesin aus den Chromatographie-Fraktionen.

Die bei ca. 150° schmelzenden Fraktionen wurden untersucht. Die rohe Base stellte ein gelbes oder rötliches krystallinisches Pulver dar, das in Benzol, Chloroform und Alkohol sehr leicht, in Äther mässig und in Petroläther wenig löslich war. Sie gab im wesentlichen die Farbreaktionen des Aspidospermins¹⁾, einige Fraktionen, besonders die tiefer-schmelzenden, ausserdem noch eine positive *Ehrlich*-Reaktion. Das Alkaloid ist bei 0,05 mm Hg und 130° Blocktemperatur unzersetzt sublimierbar. Für die Gewinnung von reinem Vallesin eigneten sich am besten Eluate mit einem Schmelz-Intervall von ca. 130—150°, die alle eine schwach positive *Ehrlich*-Reaktion geben. Diese Rohbasen lieferten nach wiederholter fraktionierter Krystallisation aus Aceton oder noch besser aus Äther schwerlösliche Spitzenfraktionen, aus denen sich durch Vakuumsublimation und nochmaliges Umkrystallisieren aus Äther analysenreines Vallesin gewinnen liess. Das im leichtlöslichen Teil angereicherte, immer noch krystalline Material zeigte sehr starke *Ehrlich*-Reaktion. Es wurde nicht weiter untersucht.

Reines Vallesin gibt keine *Ehrlich*-Reaktion mehr. Es krystallisiert aus Äther in langen, feinen, farblosen Nadeln vom Smp. 154—156°, die häufig in charakteristischen, asbestartigen Faserbündeln angeordnet sind. Vallesin schmeckt schon in kleinsten Mengen ausserordentlich bitter. Es ist optisch aktiv, $[\alpha]_D^{24} = -91^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,814$ in absolutem Äthanol). 18,14 mg zu 1,00 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{24} = -1,653^\circ \pm 0,02^\circ$.

3,718; 3,800 mg Subst. gaben 10,01; 10,25 mg CO₂ und 2,68; 2,74 mg H₂O

4,610 mg Subst. gaben 357 mm³ N₂ (24°, 741 mm; *Dumas*)

3,241 mg Subst. brauchten 1,992 cm³ 0,01-n. HCl (*Kjeldahl*)

2,306; 3,138 mg Subst. gaben 1,70; 2,22 mg AgI (*Zeisel-Pregl*)

1 h 360° weiter erhitzt gab kein AgI mehr.

1,580 mg Subst. in 16,360 mg Campher vom Smp. 179,0° und der molaren Depression 35,84 (bestimmt mit Phenacetin): Depression 11,0°.

C₂₀H₂₈O₂N₂ Ber. C 73,58 H 8,03 N 8,58 OCH₃ 9,51%

MG = 326,43

C₂₁H₂₈O₂N₂ Ber. C 74,08 H 8,29 N 8,23 OCH₃ 9,12%

MG = 340,45

Gef. C 73,47 H 8,07 N 8,68 OCH₃ 9,73%

Gef. „ 73,61 „ 8,07 „ 8,61 „ 9,35%

MG = 315 kein NCH₃

9,598 mg Subst. gaben 0,00 cm³ CH₄ bei 100° in Anisol.

Gef. akt. „H“ 0,00%.

5,712 mg Subst. nahmen mit PtO₂ in Eisessig keinen Wasserstoff auf.

20 mg Vallesin in 1 cm³ Benzol + 0,05 cm³ Essigsäureanhydrid 16 h stehen gelassen. Aufarbeitung gab 19 mg Subst. Smp. 153—156°, Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial 153—156°.

II. Derivate des Vallesins.

A. Salze.

1. Hydrochlorid. 105 mg Vallesin vom Smp. 153—154° wurden in 5 cm³ absolutem Äther gelöst und unter Röhren tropfenweise mit 0,2 cm³ titrierter ätherischer Salzsäure (2,16-n.) versetzt. Es bildete sich sofort ein feinpulveriger Niederschlag. Nach dem Zentrifugieren wurde die Ätherlösung abpipettiert. Sie gab beim Versetzen mit weiteren 0,1 cm³ ätherischer HCl keine Trübung mehr. Der Niederschlag wurde dreimal

¹⁾ *Ewins*, loc. cit.

mit je 6 cm³ Äther durch Zentrifugieren gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Das feine, weisse Pulver war schwach hygroskopisch und wog 115 mg. Das rohe Hydrochlorid wurde in 1 cm³ absolutem Methanol gelöst, filtriert, mit 1 cm³ Methanol nachgewaschen und die Methanol-Lösung auf ca. 0,5 cm³ bis zur eben beginnenden Krystall-Ausscheidung eingedampft. Durch Zusatz von zwei Tropfen Methanol wurden die Krystalle wieder in Lösung gebracht, dann wurden rasch auf einmal 5 cm³ gereinigtes Aceton eingegossen. Aus der klaren Lösung setzten sich im Laufe von fünf Stunden lange, feine glitzernde, in Strahlenbüscheln angeordnete farblose Nadelchen an den Glaswänden ab. Die Mutterlauge wurde abgegossen, die Krystalle zweimal mit je 1 cm³, dann noch einmal mit 0,5 cm³ eiskaltem Aceton gewaschen, durch Abpipettieren im Spitzglas von den letzten Resten Waschflüssigkeit befreit und schliesslich im Vakuum-Exsikkator über P₂O₅ und festem KOH getrocknet. Sie wogen 74 mg und schmolzen bei 247—251°. Zur Analyse wurde die Substanz noch weitere 9 Tage getrocknet, wobei das Gewicht konstant blieb.

| | | |
|---|---|--------------------------------|
| 4,045; 3,631 mg Subst. gaben | 9,82; 8,80 mg CO ₂ und | 2,72; 2,41 mg H ₂ O |
| 3,749; 4,057 mg Subst. gaben | 263; 284 mm ³ N ₂ (22°, 727 und 738 mm) | |
| 4,750; 4,910 mg Subst. gaben | 1,879; 1,964 mg AgCl | |
| C ₂₀ H ₂₆ O ₂ N ₂ , HCl | Ber. C 66,19 | H 7,50 N 7,72 Cl 9,77% |
| C ₂₁ H ₂₈ O ₂ N ₂ , HCl | Ber. „ 66,92 | „ 7,75 „ 7,43 „ 9,41% |
| | Gef. „ 66,25 | „ 7,53 „ 7,76 „ 9,79% |
| | Gef. „ 66,14 | „ 7,43 „ 7,87 „ 9,89% |

2. Oxalat. 56 mg Vallesin vom Smp. 152—153° in 7 cm³ absolutem Äther wurden tropfenweise mit 32 mg frisch entwässerter Oxalsäure, gelöst in 4 cm³ Äther, versetzt. Es entstand sofort ein weisser, pulveriger Niederschlag, der nach dem Zentrifugieren krystallinisch war und kleine, dicke Prismen bildete. Die überstehende klare Lösung gab mit einigen Tropfen ätherischer Oxalsäure keine weitere Trübung. Der Niederschlag wurde dann viermal mit je 10 cm³ absolutem Äther verrührt und zentrifugiert. Nach dem Trocknen im Vakuum-Exsikkator wog das Salz 69 mg (97% der Theorie) und schmolz bei 229—230° unter Zersetzung. Es wurde zweimal aus heissem, absolutem Äthanol unter Zusatz von Aceton umkrystallisiert und bildete dann dicke, klar durchsichtige Prismen vom Smp. 233—234° (Zersetzung). Die Krystalle wurden 3 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet und anschliessend analysiert.

| | | |
|---|---|--------------------------------|
| 4,077; 3,560 mg Subst. gaben | 9,57; 8,34 mg CO ₂ und | 2,67; 2,19 mg H ₂ O |
| 4,11; 2,60 mg Subst. gaben | 248; 149 mm ³ N ₂ (22°, 728 mm) | |
| C ₂₀ H ₂₆ O ₂ N ₂ , (COOH) ₂ | Ber. C 63,48 | H 6,78 N 6,73% |
| C ₂₁ H ₂₈ O ₂ N ₂ , (COOH) ₂ | Ber. „ 64,16 | „ 7,03 „ 6,51% |
| | Gef. „ 64,04 | „ 7,33 „ 6,62% |
| | Gef. „ 63,95 | „ 6,88 „ 6,35% |

B. Deformyl-vallesin.

1. Hydrolyse des Vallesins. a) 73 mg Vallesin vom Smp. 155—156° wurden in 2 cm³ 2-n. HCl gelöst und 7 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die klare, farblose HCl-Lösung wurde mit Wasser verdünnt und zur Entfernung neutraler Anteile dreimal mit peroxydfreiem Äther gewaschen, hierauf mit Äther überschichtet und unter jeweiligem Schütteln mit konz. Kaliumhydrogencarbonatlösung versetzt bis keine weitere Trübung entstand und die wässrige Schicht pH 7,5 zeigte. Dann wurde abgetrennt, die Hydrogencarbonatlösung noch dreimal mit Äther extrahiert, die vereinigten Ätherauszüge über geglühtem Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und eingedampft. Es blieben 66 mg (90% des Ausgangsmaterials) eines farblosen Öls zurück, das nach 30 Minuten krystallisierte und dann bei 99—102° schmolz.

b) 65 mg Vallesin in 2 cm³ 1,0-n. HCl 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt, gab nach Aufarbeitung wie unter (a) 59 mg (91% des eingesetzten Vallesins) einer Base, welche genau dieselben Eigenschaften zeigte wie das nach (a) erhaltene Produkt.

Aus 66 mg Rohbase erhielt man nach dreimaligem Umkristallisieren aus Pentan 9 mg einer Spitzenfraktion vom Smp. 107—108°, deren Schmelzpunkt beim weiteren Umkristallisieren konstant blieb. Dicke, farblose, scharfkantige Prismen, zur Analyse 2 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{24} = +7^\circ \pm 2^\circ$.

8,31 mg zu 1 cm³; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{24} = +0,06^\circ \pm 0,02^\circ$.

3,832 mg Subst. gaben 10,73 mg CO₂ und 2,99 mg H₂O

2,49 mg Subst. gaben 211 mm³ N₂ (27°, 740 mm)

C₁₉H₂₆ON₂ Ber. C 76,47 H 8,78 N 9,38%

C₂₀H₂₈ON₂ Ber. „, 76,88 „, 9,03 „, 8,97%

Gef. „, 76,42 „, 8,73 „, 9,34%

6,640 mg Subst. oxydiert nach *Kuhn-Roth*; Essigsäure verbrauchte 2,06 cm³ 0,01-n. NaOH.

Ber. 1 Mol = 5,04% C-Me

Gef. 1 Mol = 4,65% C-Me

4,796 mg Subst. nahmen mit PtO₂ in Eisessig keinen Wasserstoff auf.

6,363 mg Subst. bei 20° gaben 540 mm³ CH₄ (21°, 727 mm); bei 90° keine weitere Abspaltung. (Lösungsmittel Anisol.)

Ber. 1 val = 0,34% „H“

Gef. 1 val = 0,33% „H“

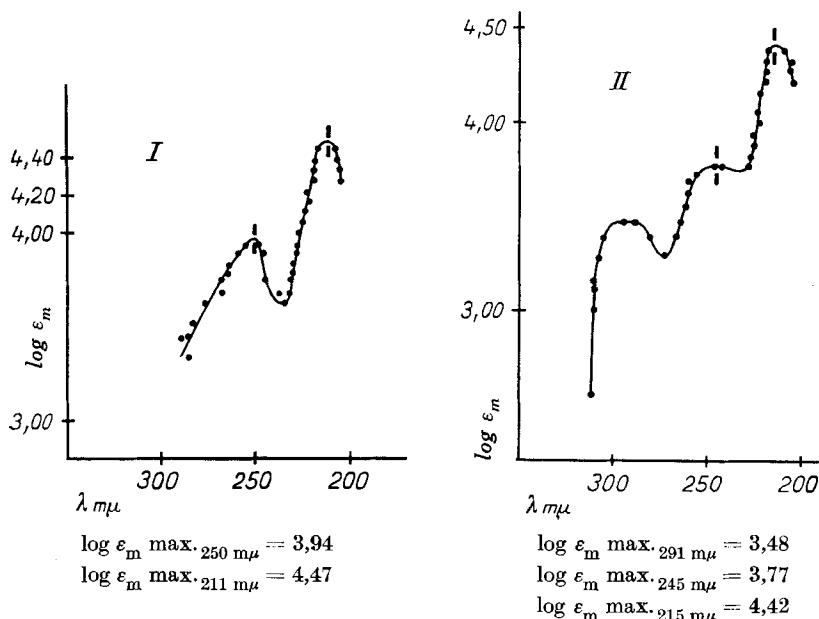


Fig. 3.
Absorptionsspektren
I = Vallesin, II = Deformyl-vallesin.

2. Nachweis der Ameisensäure im Hydrolysat. Aus zwei Hydrolyse-Ansätzen von Vallesin (73 und 65 mg) wurden die extrahierten wässrigen Kaliumhydrogencarbonatlösungen vereinigt, mit 2-n. Schwefelsäure kongensauer gemacht und ca. 80% der sauren Lösung in eine Vorlage destilliert. Das Destillat wurde mit 0,1-n. NaOH gegen Phenolphthalein titriert, wobei 2,2 cm³ Alkali verbraucht wurden. Die titrierte Lösung wurde auf dem Wasserbad in einer kleinen Schale sorgfältig bis auf 1 cm³ eingedampft,

dann 1 Tropfen 2-n. Schwefelsäure, 1 Tropfen 0,01-proz. Methylenblau und schliesslich 1 Tropfen konz. Natriumhydrogensulfatlösung hinzugefügt. Nach kurzem Erwärmen im Wasserbad trat völlige Entfärbung ein, während eine Blindprobe der Reagenzien mit dest. Wasser blau blieb. Als Kontrollversuch wurden 50 cm^3 einer Kaliumhydrogen-carbonatlösung, die 5 mg Ameisensäure enthielt, demselben Destillationsverfahren unterworfen; auch hier trat unter genau gleichen Versuchsbedingungen völlige Entfärbung ein.

3. Deformyl-vallesin-dihydrojodid. 76 mg Deformyl-vallesin vom Smp. 105—107° wurden mit 6 cm^3 5-proz. wässriger Jodwasserstoffsäure übergossen und kurz im Wasserbad erwärmt, wobei eine klare Lösung entstand. Beim langsamem Abkühlen schied sich das Salz in glasklaren, dicken Prismen aus. Sie wurden durch ein Glasfilter abgesaugt und mit eiskaltem, H_2S -haltigem Wasser gewaschen. Nach zweitägigem Stehen im Vakuum-Exsikkator unter Lichtausschluss war das Salz rosarot gefärbt und wog 85 mg. Es hatte keinen scharfen Schmelzpunkt; bei 220° begann es sich zu zersetzen und war bei 280° noch nicht geschmolzen. Es wurde in heissem H_2S -Wasser gelöst und filtriert, das Filtrat wurde auf $0,5 \text{ cm}^3$ eingedampft und langsam abkühlen gelassen. Es bildeten sich glitzernde, kochsalzhähnliche Krystallwürfchen, die abgesaugt, mit wenig H_2S -Wasser, dann mit eiskaltem dest. Wasser gewaschen und im Vakuum-Exsikkator getrocknet wurden. So erhielt man 47 mg umkristallisiertes Salz. Es wurde zur Analyse 16 Stunden bei 60° im Hochvakuum unter Lichtausschluss getrocknet.

3,800 mg Subst. gaben 5,70 mg CO_2 und 1,87 mg H_2O

4,287 mg Subst. gaben $203 \text{ mm}^3 \text{ N}_2$ (29°, 729 mm)

5,898 mg Subst. verbrauchten $6,365 \text{ cm}^3$ 0,02-n. Thiosulfat

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ON}_2$, 2 HI Ber. C 41,15 H 5,09 N 5,05 I 45,99%

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ON}_2$, 2 HI Ber. „, 42,27 „, 5,32 „, 4,93 „, 44,67%

Gef. „, 40,93 „, 5,51 „, 5,20 „, 45,66%

Die vereinigten Mutterlaugen des Jodids wurden im verschlossenen Gefäss im Dunkeln aufbewahrt. Nach fünf Wochen bildeten sie einen braunen Krystallbrei, der unter Zusatz von wenig Aceton in Wasser gelöst wurde. Die Lösung wurde mit H_2S -Wasser entfärbt, von ausgeschiedenem Schwefel abfiltriert, mit 2 cm^3 2-n. HCl angesäuert und dann mehrmals mit Äther gewaschen. Hierauf wurde mit Kaliumhydrogencarbonat alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit Kaliumcarbonat getrocknet und hinterliessen nach dem Eindampfen 26 mg einer weichen, farblosen Krystallmasse, die schon bei gelindem Erwärmen vaselinartig schmolz. Die neue Base bzw. das Basengemisch löste sich schon in wenigen Tropfen Pentan vollständig auf und war auch sonst vom Ausgangsmaterial Deformyl-vallesin stark verschieden. Es wurde nicht weiter untersucht.

4. Vallesin aus Deformyl-vallesin. 80 mg Deformyl-vallesin vom Smp. 105—108° wurden in 1 cm^3 absolutem Benzol gelöst und $0,1 \text{ cm}^3$ frisch dargestelltes¹⁾ Ameisensäure-anhydrid hinzugefügt, wobei merkliche Erwärmung eintrat. Nach 24 Stunden wurde die Benzol-Lösung mit 15 cm^3 Äther verdünnt und die Äther-Benzol-Lösung viermal mit 0,1-n. HCl ausgeschüttelt (10; 5; 2; 1 cm^3 ; der nächste Extrakt gab mit Mayer's Reagens keine Trübung mehr). Die vereinigten HCl-Auszüge wurden mehrmals mit Äther gewaschen, dann mit Kaliumhydrogencarbonat versetzt und die freie Base in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat und Verdampfen des Äthers blieben 86 mg (98,5% der Theorie) Krystalle zurück, die bei 152—155° schmolzen. Das Formylderivat krystallisiert wie Vallesin in charakteristischen, asbestartigen Faserbündeln und ist im Vakuum ebenfalls leicht sublimierbar. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther lag der Schmelzpunkt immer noch bei 152—155°, die Mischprobe mit einem aus natürlichem Material isolierten Vallesinpräparat vom Smp. 153—156° schmolz bei 152—156°, und die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{24} = -89^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,800$ in Äthanol).

18,00 mg zu 1 cm^3 ; $l = 1 \text{ dm}$; $[\alpha]_D^{24} = -1,594^\circ \pm 0,02^\circ$.

¹⁾ Clemo und Swan, Soc. 1945, 606.

5. Aufarbeitung der Mutterlaugen von Deformyl-vallesin; Gewinnung eines Formyl-hydrochlorids $C_{21}H_{28}O_2N_2$, HCl. Von allen bisher nach (a) oder (b) dargestellten Deformyl-vallesinpräparaten wurden die Rückstände aus den Pentan-Mutterlaugen vereinigt, insgesamt 526 mg vom mittleren Smp. 99—108°, in 3 cm³ Benzol gelöst, mit 0,3 cm³ Ameisen-essigsäure-anhydrid versetzt und 3 Tage stehen gelassen. Aufarbeitung nach II B(4) ergab 540 mg krystallisiertes Formylderivat vom Smp. 148—154°. Es wurde ohne weitere Reinigung in 35 cm³ Äther aufgenommen und mit 2 cm³ Äther-HCl (2,16-n.) ins Hydrochlorid übergeführt. Dieses wurde gewaschen und zweimal aus Aceton-Methanol umkristallisiert, wie beim Vallesin-hydrochlorid unter II A(1) beschrieben. Die so gewonnenen Krystalle vom Habitus des Vallesin-hydrochlorids schmolzen bei 245—250° unter teilweiser Zersetzung. Sie wurden 3 Tage im Vakuum-Exsikkator über P_2O_5 und festem KOH aufbewahrt und vor der Verbrennung noch kurz bei 50° im Hochvakuum nachgetrocknet.

3,770; 3,856 mg Subst. gaben 9,24; 9,462 mg CO_2 und 2,62; 2,698 mg H_2O
4,026; 2,676 mg Subst. gaben 272; 176 mm³ N_2 (20°, 736 mm und 727 mm)
4,619 mg Subst. gaben 1,78 mg AgCl

$C_{21}H_{28}O_2N_2$, HCl Ber. C 66,92 H 7,76 N 7,43 Cl 9,41%
 Gef. „, 66,89 „, 7,78 „, 7,62 „, 9,54%
 Gef. „, 66,96 „, 7,83 „, 7,33

6. Vergleichspräparat; Formyl-desacetyl-aspidospermin-hydrochlorid. 285 mg Aspidospermin vom Smp. 190—195° wurden in 4 cm³ 2-n. HCl gelöst und darin 4 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach Aufarbeitung wie bei B(1) beschrieben erhielt man einen krystallinen Rückstand, der direkt in 2 cm³ Benzol aufgenommen und mit 0,2 cm³ Ameisen-essigsäure-anhydrid versetzt wurde. Nach 20 Stunden wurde in der beim Formyl-deformyl-vallesin beschriebenen Weise aufgearbeitet, wobei schliesslich 267 mg einer kryst. Base vom Smp. 140—148° zurückblieben. Sie wurde einmal aus Aceton und dreimal aus Äther umkristallisiert, bis der Smp. bei 151—152° konstant blieb. Das Präparat wog 58 mg und krystallisierte in farblosen, langen, geraden Stäbchen. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{23} = -90^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,340 in Äthanol). Zur Einwaage wurde 2 Tage im Vakuum-Exsikkator über Paraffin und P_2O_5 getrocknet.

13,40 mg zu 1 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{23} = -1,21^\circ \pm 0,02^\circ$

Das Formylderivat wurde in Äther aufgenommen, mit ätherischer Salzsäure versetzt, der entstandene Niederschlag gewaschen und umkristallisiert (zweimal aus Aceton-Methanol) wie beim Vallesin-hydrochlorid beschrieben. Die glitzernden Krystallnadeln schmolzen bei 255—270° und wurden zur Analyse 3 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

3,879; 3,725 mg Subst. gaben 9,52; 9,13 mg CO_2 und 2,70; 2,54 mg H_2O
3,949; 2,860 mg Subst. gaben 273; 188 mm³ N_2 (30° und 25°, 740 mm)
4,940 mg Subst. verbrauchten 1,91 cm³ $AgNO_3$ ($f = 0,250$)

$C_{21}H_{28}O_2N_2$, HCl Ber. C 66,92 H 7,76 N 7,43 Cl 9,41%
 Gef. „, 66,98 „, 7,79 „, 7,58
 Gef. „, 66,89 „, 7,63 „, 7,33 „, 9,66%

7. Acetyl-deformyl-vallesin. 76 mg Deformyl-vallesin vom Smp. 107—108° wurden in 1 cm³ Benzol gelöst und mit 0,1 cm³ frisch destilliertem Essigsäure-anhydrid 2 Tage stehen gelassen. Die Benzol-Lösung wurde dann, wie unter B(4) beschrieben, mit Äther verdünnt, mit 0,1-n. HCl extrahiert, aus der salzauren Lösung die freie Base hergestellt und in Äther aufgenommen. Schon beim Einengen der ätherischen Lösung fiel die schwerlösliche Substanz in feinen Krystallen aus, und nach Entfernung des Äthers blieben 86 mg (99%) farblose, scharfkantige, gerade Prismen vom Smp. 208—210° zurück. Das Acetyl-derivat ist im Hochvakuum bei 150° sublimierbar; es ist in Äther und Petroläther schwer, in Aceton mässig und in Benzol, Chloroform und Alkohol leicht löslich. Es wurde aus Benzol-Heptan (Sdp. 99,2—99,8°), dann aus Aceton und nochmals

aus Benzol-Heptan umkristallisiert, mit viel Äther gewaschen, im Hochvakuum bei 150° sublimiert und anschliessend nochmals aus Aceton umkristallisiert. Nach jeder solchen Operation lag der Schmelzpunkt unverändert bei 208–210°. Das Präparat konnte aber bis jetzt nicht in analysenreiner Form erhalten werden.

$$[\alpha]_D^{22} = -107^\circ \pm 2^\circ \text{ (c = 1,064 in Äthanol)}$$

Subst. 3 Tage im Vakuum über Paraffin und P_2O_5 getrocknet. 21,28 mg zu 2 cm³; $l = 1 \text{ dm}$; $[\alpha]_D^{22} = -1,135^\circ \pm 0,02^\circ$.

Versuch zur Herstellung von Salzen. Acetyl-deformyl-vallesin, entweder als freie Base in viel Äther, oder als Hydrochlorid in Wasser gelöst, wurde mit der ätherischen bzw. wässrigen Lösung der betreffenden Säure versetzt, wobei in den meisten Fällen amorphe Niederschläge gebildet wurden. Es gelang jedoch bis jetzt in keinem der Versuche, die Salze in krystallisierter Form zu gewinnen. Versucht wurden die Salze von HCl, HBr, Perchlorsäure, Dibrom-bernsteinsäure und trans-2-Carboxy-cyclohexyl-essigsäure.

8. Benzoylierung des Deformyl-vallesins. 60 mg Deformyl-vallesin vom Smp. 99–102° wurden in 2 cm³ absolutem Benzol gelöst und mit 0,1 cm³ frisch destilliertem Benzoylchlorid 18 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Neben einigen braunen Flocken hatten sich 2 mg weisse, zu Drusen vereinigte Krystallnadeln vom Smp. 200–205° ausgeschieden (Substanz „A“), die mit Äther gewaschen wurden. Die von den Krystallen abgetrennte Benzollösung wurde mit dem Wasch-Äther vereinigt, wodurch feine, weisse Krystallnadelchen in voluminöser Form ausgefällt wurden. Durch Zusatz von Methylenechlorid wurden sie wieder in Lösung gebracht und die Methylenechlorid-Äther-Benzol-Lösung mit 0,1-n. HCl extrahiert. Der HCl-Extrakt wurde mit Äther gewaschen, mit Kaliumhydrogencarbonat alkalisch gemacht und mit Methylenechlorid extrahiert. Die Methylenechloridlösung wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei 25 mg gelbes Öl erhalten wurden, das nach 2 Tagen krystallisierte und dann bei 185–190° schmolz. Durch Umlösen aus Benzol-Pentan erhielt man wasserklare, quadratische Tafeln, und nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser lag der Smp. bei 187–190°. Die Substanz wurde 30 Tage im Vakuum-Exsikkator über P_2O_5 gehalten und kurz vor der Analyse noch 2 Stunden bei 50° und 0,03 mm nachgetrocknet.

3,159 mg Subst. gaben 8,98 mg CO_2 und 2,23 mg H_2O

2,940 mg Subst. gaben 194 mm³ N_2 (25°, 741 mm)

$C_{26}H_{30}O_2N_2$ Ber. C 77,58 H 7,51 N 6,96%

$C_{27}H_{32}O_2N_2$ Ber. „, 77,85 „, 7,74 „, 6,73%

Gef. „, 77,59 „, 7,90 „, 7,35%

Die mit HCl extrahierte Methylenechlorid-Äther-Benzol-Lösung wurde mit Wasser, dann zehnmal mit je 3 cm³ eiskalter 2-n. NaOH-Lösung, dann mit verdünnter Salzsäure und schliesslich nochmals mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei 29 mg Krystalle vom Smp. 201–205° erhalten wurden, die nach Ausschen, Löslichkeit und Misch-Schmelzpunkt mit „A“ identisch waren. Sie wurden mit „A“ vereinigt, durch Lösen in Methylenechlorid und Ausfällen mit Äther vorgereinigt und anschliessend viermal aus Methylenechlorid-Benzol umkristallisiert. Es wurden so 9 mg feine, flache, etwas lanzettförmige Stäbchen vom Smp. 203–205° erhalten, die Stickstoff, aber kein Halogen enthielten. Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,817 mg Subst. gaben 9,73 mg CO_2 und 2,71 mg H_2O

1,892 mg Subst. gaben 109 mm³ N_2 (23°, 735 mm)

Gef. C 69,56 H 7,94 N 6,43%.

Die verbleibenden ca. 3 mg wurden in zwei Hälften geteilt. Der erste Teil reagierte nicht mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Die zweite Hälfte wurde in 2 Tropfen absolutem Pyridin gelöst, 1 Tropfen Essigsäure-anhydrid dazugegeben und im verschlossenen Spitzgläschen stehen gelassen. Aus der klaren Lösung hatten sich nach fünf Stunden ganz feine,

farblose, haarbüschelartig angeordnete Krystallnadelchen gebildet. Die Flüssigkeit wurde abpipettiert, die Krystalle mit Benzol, dann mit Äther gewaschen und im Vakuum-Exsikkator getrocknet. Smp. 150—154°. Die Mutterlauge gab beim Behandeln mit Aceton dicke Prismen, die zwischen 156—180° sehr unscharf schmolzen. Sie wurden nicht weiter verarbeitet.

III. Vergleichspräparat: Aspidospermin.

125 mg Aspidospermin vom Smp. 190—195° wurden nacheinander aus Aceton, Benzol-Heptan und schliesslich aus Äther, insgesamt fünfmal umkristallisiert, bis das letzte Krystallisat und die eingedampfte Mutterlauge gleich schmolzen. Auf diese Weise wurden 4 mg einer Spaltenfraktion vom Smp. 207,5—208° erhalten, deren CH-Analysenwerte auf Aspidospermin stimmten.

3,794 mg Subst. gaben 10,38 mg CO₂ und 2,88 mg H₂O

C₂₂H₃₀O₂N₂ Ber. C 74,58 H 8,47%

Gef. „, 74,66 „, 8,50%.

Zusammenfassung.

Aus Vallesia glabra wurde das neue Alkaloid Vallesin isoliert. Durch Säuren lässt sich Vallesin analog wie Aspidospermin in einen sauren und einen basischen Teil spalten. Der saure Teil wurde als Ameisensäure identifiziert. Ob der basische Teil mit dem Spaltprodukt aus Aspidospermin identisch ist, konnte nicht einwandfrei entschieden werden. Für diese Tatsache sprechen die angeführten physikalischen Daten; dagegen sprechen zahlreiche Verbrennungsresultate, die konstant Werte für eine um CH₂-ärmere Base zeigten.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

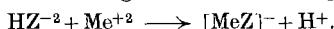
71. Komplexone VIII. Titration von Metallen mit Uramildiessigsäure H₃Z.

Endpunktsindikation durch pH-Effekte¹⁾

von G. Schwarzenbach und W. Biedermann.

(11. II. 48.)

Die Uramildiessigsäure, die wir mit H₃Z bezeichnen wollen, verhält sich als Komplexbildner sehr ähnlich wie die Nitrilotriessigsäure²⁾. Beide Säuren besitzen zwei stark acide Protonen. Das dritte H⁺ verlässt die Molekel erst bei pH-Werten von etwa 11, erfährt aber durch Metallionen eine kräftige Aciditätssteigerung:



Die beim Zusammengießen von Metallsalz und HZ⁻² auftretenden pH-Effekte sind diesmal auch bei Li⁺ und Na⁺ recht bedeutend²⁾.

¹⁾ VII. Mitt. Helv. **31**, 331 (1948).

²⁾ Schwarzenbach, Kampitsch und Steiner, Helv. **29**, 364 (1946).