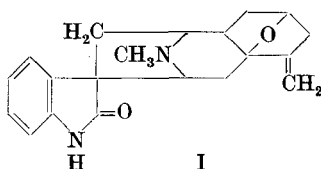


138. Über das Gelsemin

von R. Goutarel, M.-M. Janot, V. Prelog, R. P. A. Sneed und W. I. Taylor.

(27. IV. 51.)

Auf Grund der Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen und eigenen Befunde sowie gewisser biogenetischer Überlegungen haben neuerdings *M. S. Gibson & R. Robinson*¹⁾ für das Alkaloid Gelsemin aus dem amerikanischen gelben Jasmin, *Gelsemium sempervirens* Ait., die Formel I vorgeschlagen.



Dies veranlasst uns, über unsere Arbeiten auf diesem Gebiet zu berichten, da wir glauben, daß sie das bekannte Tatsachenmaterial vervollständigen und darüber hinaus zu neuen Gesichtspunkten führen.

Die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchungen über die Konstitution des Gelsemins, die man hauptsächlich den Arbeiten von *C. W. Moore*²⁾; *T. T. Chu & T. Q. Chou*³⁾; *W. G. C. Forsyth, S. F. Marrian & T. S. Stevens*⁴⁾; *B. Witkop*⁵⁾ sowie *M. Kates & L. Marion*⁶⁾ verdankt, lassen sich wie folgt kurz zusammenfassen. Das Gelsemin, $C_{20}H_{22}O_2N_2$, ist eine einsäurige Base mit einem basischen tertiären Stickstoffatom. Es bildet ein Jodmethyolat, $C_{21}H_{25}O_2N_2J$, welches beim Erhitzen mit Laugen wieder das Gelsemin zurückliefern soll. Das zweite, nichtbasische Stickstoffatom und ein Sauerstoffatom liegen im Gelsemin, wie aus einer Reihe von Tatsachen folgt, in einer Amid-Gruppe vor. Das zweite Sauerstoffatom ist sehr reaktionsträge und wurde bisher auf chemischem Wege anscheinend nicht eindeutig erfasst. Da ein Hydroxyl oder ein zweites Carbonyl neben dem Amid-Carbonyl nicht anwesend ist und auch keine Alkoxy-Gruppen nach *Zeisel* nachgewiesen werden konnten, handelt es sich wohl um einen Äther-Ring-Sauerstoff. Von den analytisch bestimmbaren Gruppen wurde ein aktives Wasserstoffatom nach *Zerevitinoff* und eine N-Methyl-Gruppe nachgewiesen. C-Methyl-Gruppen konnten dagegen durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd nach *Kuhn-Roth* nicht gefunden werden.

Bei der Hydrierung mit Palladium- oder Platin-Katalysatoren in alkoholischer Lösung, nimmt das Gelsemin leicht ein Mol Wasserstoff auf und geht in das Dihydro-gelsemin, $C_{20}H_{24}O_2N_2$, über, welches bei der Oxydation nach *Kuhn-Roth* im Gegensatz zu Gelsemin, selbst etwa 0,67 Mol Essigsäure liefert. Da das Dihydro-gelsemin nur ein aktives Wasserstoffatom nach *Zerevitinoff* besitzt, so folgt daraus, dass im Gelsemin sehr wahrscheinlich eine $CH_2=C<$ -Gruppe anwesend ist.

¹⁾ Chemistry and Industry **1951**, 93.

²⁾ Soc. **97**, 2223 (1910); **99**, 1231 (1911).

³⁾ Am. Soc. **62**, 1955 (1940); **63**, 827 (1941).

⁴⁾ Soc. **1945**, 579.

⁵⁾ Am. Soc. **70**, 1424 (1948).

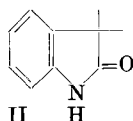
⁶⁾ Am. Soc. **72**, 2308 (1950); Canad. Journ. Research **21B**, 247 (1943); **29B**, 37 (1951).

Durch Einwirkung von Säuren lagert das Gelsemin ein Mol Wasser an und geht in das Apogelsemin und Iso-apogelsemin, welche die Zusammensetzung $C_{20}H_{24}O_3N_2$ besitzen, über. Mit Halogenwasserstoffsäuren wurden daneben auch Verbindungen von der Zusammensetzung $C_{20}H_{23}O_3N_2Hlg$ erhalten. Es kann sich hier entweder um die Anlagerung an die Doppelbindung oder um die Öffnung des Äther-Ringes handeln, wobei das erste wahrscheinlicher ist, da die Hydrierungsprodukte des Gelsemins gegen Säuren beständig sind.

Über die Einwirkung von Brom auf Gelsemin, welche nach den Literaturangaben zuerst ein Dibrom-gelsemin gibt, welches leicht in ein Monobrom-gelsemin übergeht, wird später im Zusammenhang mit eigenen Arbeiten eingehender berichtet.

Einige Auskunft über das Gerüst des Gelsemins geben die Produkte der drastischen Pyrolyse in Gegenwart von Natronkalk oder Zinkstaub. Im ersten Falle wurde das 2,3-Dimethyl-indol, im zweiten neben dem 3-Methyl-indol, zwei Basen von der Zusammensetzung $C_{11}H_{11}N$ bzw. $C_{14}H_{11}N$ erhalten. Die Base $C_{11}H_{11}N$ stellt wahrscheinlich ein Dimethyl- oder Äthyl-isochinolin dar, ist jedoch nicht identisch mit 1,3-; 1,4-; 1,5- oder 3,4-Dimethyl- sowie 1-Äthyl-isochinolin.

Die Absorptionsspektren des Gelsemins und seines Dihydro-Derivates im UV. sind identisch, die Doppelbindung ist demnach nicht ein Bestandteil des Chromophors. Die Absorptionskurven sind denjenigen der Oxindole, des N-Acetyl-tetrahydro-carbazols oder des Strychnins¹⁾ sehr ähnlich. Wenn man in Betracht zieht, dass bei der Pyrolyse des Gelsemins leicht Indol-Derivate entstehen, so kann man daraus schliessen, dass im Gelsemin das chromophore System II vorliegt.



Für die Gruppierung II im Gelsemin sprechen auch die Ergebnisse der Reduktion des Gelsemins und seines Dihydro-Derivates mit Lithiumaluminiumhydrid. Die Reduktionsprodukte, in welchen der Carbonyl-Sauerstoff durch Wasserstoff ersetzt ist, verhalten sich wie aromatische Amine, kuppeln z. B. im Gegensatz zu den Ausgangsverbindungen mit Diazonium-Salzen. Da sie weiterhin leicht acyliert bzw. nitrosiert werden, lässt sich schliessen, dass der Amid-Stickstoff im Gelsemin ein Wasserstoffatom trägt.

Die Absorptionsspektren des Gelsemins und seiner Derivate im IR. zeigen die Anwesenheit von Imino-Wasserstoff, Carbonyl und Phenyl-Kern.

Aus den besprochenen Ergebnissen folgt, dass das Gelsemin eine Verbindung mit einem kompakten hexacyclischen Gerüst darstellt, was seine Konstitutionsaufklärung als ein sehr reizvolles Problem erscheinen lässt.

Der „aromatische“ Teil der Gelsemin-Molekel.

*Forsyth, Marrian & Stevens*²⁾ haben ein Hexahydro-gelsemin, $C_{20}H_{28}O_2N_2$, beschrieben, das sie durch Hydrierung von Gelsemin mit einem Platinosyd-Katalysator in Eisessig bereiteten. Wir erhielten dagegen unter denselben Bedingungen ein Oktahydro-gelsemin, $C_{20}H_{30}O_2N_2$, welches offenbar durch Absättigung der Doppelbindung und des aromatischen Kernes entsteht, da es sich auch durch Hydrierung des Dihydro-gelsemins bildet.

¹⁾ Vgl. *M.-M. Janot & A. Berton*, C. r. **216**, 564 (1943). *Mme Ramart-Lucas & Mlle Biquard*, Bl. [5] **2**, 1383 (1935). *V. Prelog & S. Szpilfogel*, Helv. **28**, 1671 (1945).

²⁾ Soc. **1945**, 579.

Das Oktahydro-gelsemin absorbiert erwartungsgemäss nicht mehr im nahen UV., gibt ein Monohydrochlorid, $C_{20}H_{31}O_2N_2Cl$, ein Monojodmethylat, $C_{21}H_{33}O_2N_2J$, und ein Amin-oxyd-hydrat, $C_{20}H_{32}O_4N_2$, und liefert bei der Oxydation nach *Kuhn-Roth* ebenso wie das Dihydro-gelsemin etwa 0,65 Mol Essigsäure. Es erwies sich als sehr beständig gegen heisse Säuren, indem es das 14stündige Erhitzen im Einschlussrohr mit 48-prozentiger Bromwasserstoffsäure auf 150° ohne Änderung ertrug.

Als wir das Gelsemin in Form seines Hydrochlorids unter etwas milderen Bedingungen als *Witkop* über Zinkstaub destillierten, konnten wir neben dem schon früher erhaltenen Skatol eine neutrale, kristalline Verbindung isolieren, die als 3-Methyl-oxindol identifiziert wurde¹⁾.

Diese beiden Befunde bestätigen bestens die schon von früheren Autoren gemachte Annahme, daß im Gelsemin die Oxindol-Gruppierung II anwesend ist, welche 9 von den 20 Kohlenstoffatomen, 1 Stickstoffatom und 1 Sauerstoffatom umfasst.

Das N-Acetyl-gelsemin.

*Moore*²⁾ erwähnt ein Acetyl-gelsemin, welches später nicht mehr erhalten werden konnte. Dieses Acetyl-Derivat war insofern von Interesse, weil es sich um ein Derivat am zweiten Sauerstoff hätte handeln können. Tatsächlich lässt sich das Gelsemin unter den von *Moore* angegebenen Bedingungen nicht acetylieren. Nach Zugabe von etwas Eisen(III)-chlorid erhält man dagegen ein Acetyl-Derivat, $C_{22}H_{24}O_3N_2$, welches sehr wahrscheinlich mit demjenigen von *Moore* identisch ist. Dieses lässt sich sehr leicht wieder zu Gelsemin verseifen, es zeigt aber eine vom Gelsemin stark verschiedene Absorption im UV. Die Acetylierung muss also im aromatischen Chromophor stattgefunden haben, offenbar wird unter den angewandten energischen Acetylierungsbedingungen der Wasserstoff der Amid-Gruppe durch den Acetyl-Rest ersetzt.

Der „alicyclische“ Teil der Gelsemin-Molekel.

Der „alicyclische“ Teil ist mit dem aromatischen Oxindol-Teil wahrscheinlich spirocyclisch verbunden³⁾. Dieser Teil enthält das basische, tertiäre Stickstoffatom mit der N-Methyl-Gruppe, das zweite Sauerstoffatom und die Doppelbindung.

Die aus den Ergebnissen der Oxydation von Gelsemin, Dihydro-gelsemin⁴⁾ und Oktahydro-gelsemin nach *Kuhn-Roth* gezogene Schlussfolgerung, dass im Gelsemin eine $CH_2=C<$ -Gruppe anwesend ist,

¹⁾ Vgl. auch *M.-M. Janot, R. Goutarel & A. Debay*, Ann. Pharmac. Fr. **6**, 480 (1948).

²⁾ Soc. **97**, 2223 (1910); **99**, 1231 (1911).

³⁾ Am. Soc. **72**, 2308 (1950); Canad. Journ. Research **29B**, 37 (1951).

⁴⁾ *M. S. Gibson & R. Robinson*, Chemistry and Industry **1951**, 93.

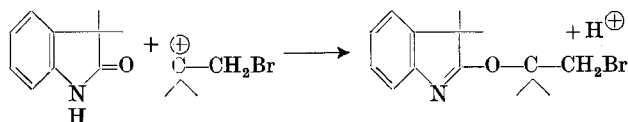
liess sich durch den Ozonabbau bestätigen. Gelsemin liefert dabei Formaldehyd neben einem basischen Produkt, welches noch nicht näher untersucht wurde.

Über die gegenseitige Lage des aromatischen Systems und der Doppelbindung kann man gewisse Schlüsse aus dem sehr interessanten Verhalten des Gelsemins gegenüber Brom ziehen.

Schon *Chou & Chu*¹⁾ fanden, dass das Gelsemin in nichtpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff ein Mol Brom unter Bildung eines Dibrom-gelsemins addiert. Das letztere soll nach den chinesischen Autoren leicht ein Mol Bromwasserstoff unter Bildung eines Monobrom-gelsemins verlieren.

Wir konnten diese Angaben insofern bestätigen, als wir ebenfalls fanden, dass das Gelsemin in Chloroform ein Mol Brom addiert. Durch Lösung dieses Adduktes in Alkoholen erhielten wir eine kristalline Verbindung, $C_{20}H_{22}O_2N_2Br_2$, deren allgemeines Verhalten und die elektrometrische Titration darauf hinweisen, dass es sich um das Hydrobromid einer Base von der Zusammensetzung $C_{20}H_{21}O_2N_2Br$ handelt. Diese leitet sich jedoch nicht vom Gelsemin selbst ab, sondern von einem Isomeren desselben. Wir wollen sie deshalb weiterhin als Brom-allo-gelsemin bezeichnen.

Zum Unterschied von Gelsemin und seinen Derivaten, welche die Amid-Gruppe enthalten, kuppelt das Brom-allo-gelsemin-hydrobromid mit Diazonium-Salzen zu Azo-Farbstoffen. Das Absorptionsspektrum im UV. weist darauf hin, dass eine Änderung im Chromophor II stattgefunden hat. Im IR.-Absorptionsspektrum fehlt die Carbonyl-Bande; statt dessen kommt eine starke neue Bande, die am besten als eine C=N-Bande zu interpretieren ist, vor. Es liegt deshalb die Annahme nahe, dass eine Reaktion



unter Bildung eines neuen sauerstoffhaltigen Ringes stattgefunden hat.

Im Einklang mit dieser Auffassung steht das Verhalten des Brom-allo-gelsemin-hydrobromids bei der katalytischen Hydrierung. Unter Aufnahme von ein Mol Wasserstoff entsteht dabei eine Verbindung, $C_{20}H_{24}O_2N_2Br_2$, deren Absorptionsspektren im UV. und IR. zeigen, dass in ihr die C=N-Gruppe abgesättigt ist.

Beim Erwärmen mit Säuren, z. B. mit Bromwasserstoffsäure, lagert das Brom-allo-gelsemin-hydrobromid ein Mol Wasser an und geht in eine Verbindung von der Zusammensetzung $C_{20}H_{24}O_3N_2Br_2$

¹⁾ Am. Soc. **63**, 827 (1941).

über. Diese kuppelt nicht mehr mit Diazonium-Salzen, lässt sich nicht mehr leicht hydrieren und besitzt Absorptionsspektren im UV. und IR., welche auf die Anwesenheit der im Gelsemin nachgewiesenen Oxindol-Gruppierung II hinweisen. Wir nehmen deshalb an, dass ein Brom-oxy-dihydro-gelsemin vorliegt.

Durch Reduktion mit Zink und Essigsäure geben sowohl das Brom-allo-gelsemin als auch das Brom-oxy-dihydro-gelsemin das Gelsemin zurück. Mit Lithiumaluminiumhydrid entsteht aus Brom-allo-gelsemin eine Verbindung $C_{20}H_{26}O_2N_2$, der wir die Konstitution eines Oxy-desoxo-tetrahydro-gelsemins zuschreiben.

Die besprochenen Umsetzungen lassen sich plausibel durch die Teilformeln VIII bis XI der Formelübersicht darstellen, in welcher auch die Teilformeln anderer in dieser Arbeit erwähnten Reaktionsprodukte mit ihren spezifischen Drehungen und Dissoziationskonstanten im 80-proz. Methylcellosolve zusammengestellt sind.

Wenn unsere Interpretation der Reaktion des Gelsemins mit Brom und die Teilkonstitution der Verbindungen der Allo-gelsemin-Reihe richtig sind, so erlaubt die Leichtigkeit, mit welcher sich der neue Sauerstoff-Ring in dieser Reihe bildet, die Schlussfolgerung, dass es sich um einen Ring, der nicht kleiner als 5- und nicht grösser als 7-gliedrig ist, handelt.

Die Formel I von *Gibson & Robinson* würde einen 7-gliedrigen Ring verlangen. Die Modellbetrachtungen zeigen jedoch, dass die Konstitution I die Bildung eines solchen Ringes nicht erlaubt. Man braucht trotzdem die Annahme nicht fallen zu lassen, dass das Tryptophan und das Dioxy-phenyl-alanin die biogenetischen Vorstufen für das Gelsemin sind, ebenso wie für das zweite Alkaloid des Gelsemium sempervirens, das Sempervirin. Durch Verlegen des Ring-Sauerstoffatoms, für dessen Lage wir keine Anhaltspunkte haben, kommt man zu Formeln, welche die Bildung eines 7gliedrigen Ringes erlauben würden¹⁾. Auf Grund von Versuchen, über die wir später berichten werden, scheint es uns jedoch wahrscheinlicher, dass die Methylen-Gruppe näher am Kohlenstoffatom 14, wie in der Formel XIII, sitzt.

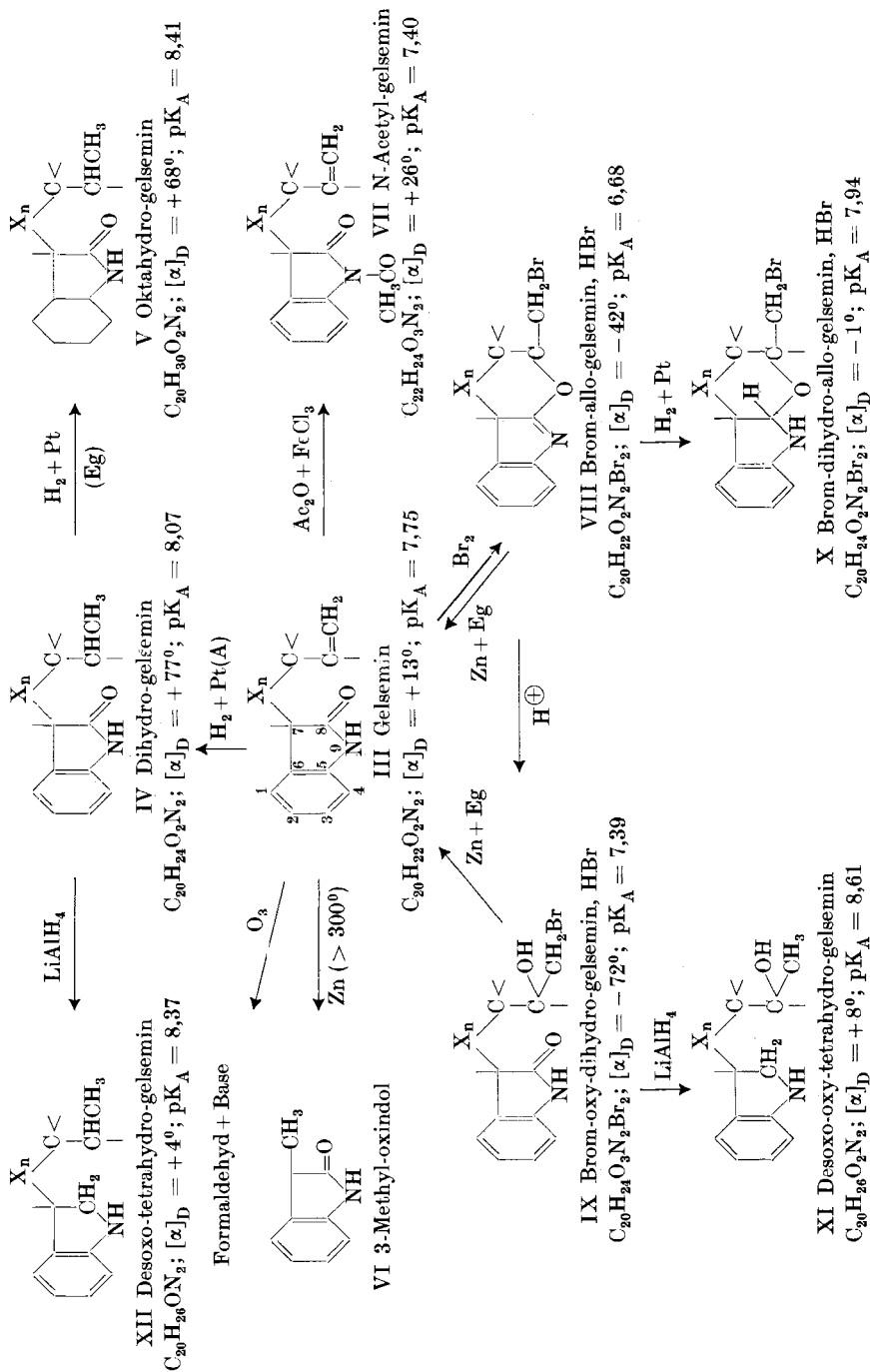
Aus den Modellbetrachtungen folgt, dass bei einer solchen Konstitution in gewissen Stereoisomeren der Sauerstoff des Carbonyls in direkter Nachbarschaft zum Kohlenstoffatom 14 steht, wodurch die leichte Bildung des neuen 5-gliedrigen Sauerstoffringes in den Verbindungen der Allo-Reihe verständlich wäre.

Die Formel XIII stellt selbstverständlich nicht die einzige Möglichkeit dar, welche die Bildung eines solchen Sauerstoff-Ringes

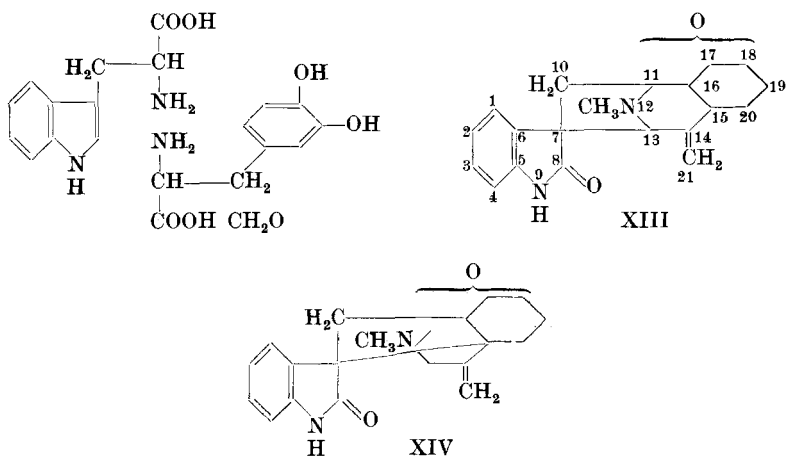
¹⁾ Privatmitteilung von *Sir Robert Robinson*.

Formelübersicht.

X = C, N oder O n = 0, 1 oder 2



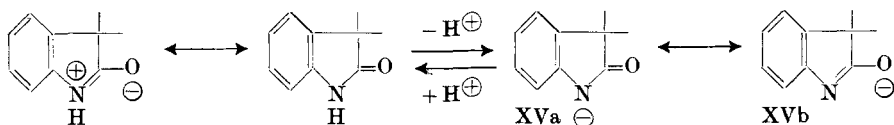
erklärt. Wenn man z. B. das Kohlenstoffatom 7 mit dem Kohlenstoffatom 15 statt mit 13 verknüpft (XIV), kommt man ebenfalls zu einem befriedigenden Modell. Eine solche Formel zeigt in bezug auf die Verknüpfungsstelle 15 eine Analogie zu den Morphin-Alkaloiden.



Die Absorptionsspektren des Gelsemins und seiner Derivate im UV. und im IR.

Das Absorptionsspektrum des Gelsemins im UV. wurde zuerst in alkoholischer Lösung von *M.-M. Janot & A. Berton*¹⁾ aufgenommen, welche auch auf die Ähnlichkeit mit dem Absorptionsspektrum des Strychnins hingewiesen haben.

Wir haben gefunden, dass die Absorption des Gelsemins im UV. von der Wasserstoffionenkonzentration stark abhängig ist und haben deshalb die Spektren in saurer und alkalischer Lösung gemessen (Fig. 1, Kurven IIIa und IIIb). Der Unterschied ist wahrscheinlich auf die Bildung eines mesomeren Anions XV zurückzuführen, in welchem im Gegensatz zu Gelsemin selbst, die mesomere Form XVb überwiegt.



Ein ähnliches Verhalten zeigen auch diejenigen Derivate des Gelsemins, in welchen das aromatische Chromophor II unverändert ist, wie das Dihydro-gelsemin (IV) oder das Brom-oxy-dihydro-gelsemin (IX) (Fig. 3, Kurven IXa und IXb).

¹⁾ C. r. **216**, 564 (1943).

Eine chemische Änderung an dem Chromophor kann meistens sehr leicht an der Änderung des Absorptionsspektrums im UV. erkannt werden. So zeigt z. B. das N-Acetyl-gelsemin (VII) ein vom Gelsemin sehr verschiedenes Absorptionsspektrum (Fig. 1, Kurve VII).

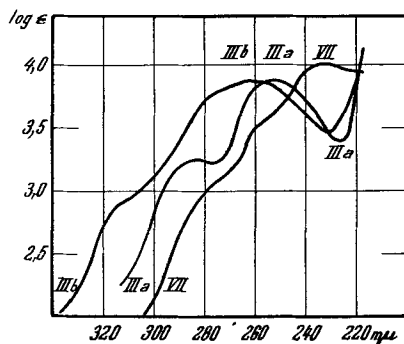


Fig. 1.

Kurve IIIa: Gelsemin-hydrochlorid; Kurve IIIb: Gelsemin in 0,1-n. alkoholischer Natronlauge; Kurve VII: N-Acetyl-gelsemin.

Das Brom-allo-gelsemin-hydrobromid besitzt in saurer Lösung das Absorptionsspektrum (Fig. 2, Kurve VIII), welches demjenigen des Gelsemins in alkalischer Lösung sehr ähnlich ist, was wir als eine Stütze für die angenommene Teilkonstitution VIII ansehen.

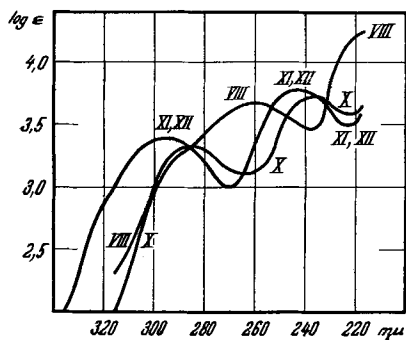


Fig. 2.

Kurve VIII: Brom-allo-gelsemin-hydrobromid; Kurve X: Brom-dihydro-allo-gelsemin-hydrobromid; Kurve XI, XII: Desoxo-oxy-tetrahydro-gelsemin u. Desoxo-tetrahydro-gelsemin.

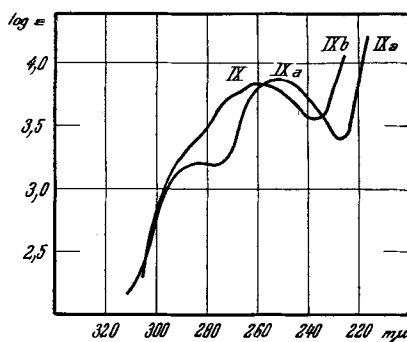


Fig. 3.

Kurve IXa: Brom-oxy-dihydro-gelsemin-hydrobromid; Kurve IXb: Brom-oxy-dihydro-gelsemin-hydrobromid in 0,1-n. alkoholischer Natronlauge.

Die Umwandlungsprodukte des Gelsemins, in welchen die Carbonyl-Gruppe reduziert wurde: das Desoxo-tetrahydro-gelsemin (Fig. 2, Kurve XII), das Desoxo-oxy-tetrahydro-gelsemin (Fig. 2, Kurve XI = Kurve XII) und das Brom-dihydro-allo-gelsemin (Fig. 2,

Kurve X) zeigen untereinander gleiche oder ähnliche Absorptionsspektren.

Die Absorptionsspektren des Gelsemins und seiner Derivate im IR. wurden teilweise schon von *Kates & Marion* besprochen¹⁾²⁾. Die von uns in Nujol-Paste aufgenommenen Spektren sind in Fig. 4 wiedergegeben. Sie stehen im Einklang mit den angenommenen Teilformeln.

Besonders erwähnenswert ist der Unterschied in den Spektren des Gelsemins (Kurve 1: glasförmiges Destillat; Kurve 2: Kristalle aus Aceton, getrocknet) und des Dihydrogelsemins (Kurve 3) einerseits und des Oktahydrogelsemins (Kurve 4) andererseits, da in dem letzteren die für den Phenyl-Kern charakteristischen Banden fehlen.

Das Fehlen einer Carbonyl-Bande im Absorptionsspektrum des Desoxo-tetrahydro-gelsemins (Kurve 5) von *Kates & Marion* zeigt deutlich, dass der zweite Sauerstoff nicht in Form einer nicht-reaktiven Carbonyl-Gruppe vorliegen kann.

Das Vorkommen einer C=N-Bande und das Verschwinden der Carbonyl-Bande bei Brom-allo-gelsemin-hydrobromid (Kurve 6) ist für die Konstitutionsaufklärung dieser Verbindung von grösster Wichtigkeit. Im Absorptionsspektrum des Brom-oxy-dihydro-gelsemin-hydrobromids (Kurve 7) verschwindet erwartungsgemäss die C=N-Bande und die Carbonyl-Bande erscheint wieder. Das Hydrierungsprodukt des Brom-allo-gelsemin-hydrobromids, das Brom-dihydro-allo-gelsemin-hydrobromid (Kurve 8) besitzt ein Absorptionsspektrum im IR. in welchem sowohl die Carbonyl- als auch die C=N-Bande fehlen.

Wir danken Herrn Dr. *H. H. Günthard* für die Aufnahme und Interpretation der IR.-Absorptionsspektren und Herrn Dr. *O. Häfliger* für die elektrometrischen Mikrotitrationen.

R. P. A. Sneed dankt dem *Carnegie-Trust for the Universities of Scotland* für ein Senior Scholarship. *W. I. Taylor* dankt dem *Council for Scientific and Industrial Research*, New Zealand, für ein National Research Scholarship.

Experimenteller Teil³⁾.

1. Gelsemin (III). Das für die physikalischen Messungen verwendete Gelsemin wurde in Chloroform-Lösung an Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Die Chloroform-Eluate gaben nach Umlösen aus Aceton farblose Prismen von Smp. 175–176°. Zur Analyse wurde bei 110° im Hochvakuum getrocknet oder im Hochvakuum destilliert.

3,886 mg Subst. gaben 10,621 mg CO₂ und 2,399 mg H₂O

2,827 mg Subst. gaben 0,220 cm³ N₂ (20°, 730 mm)

3,502 mg Subst. verbr. 3,227 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

5,987 mg Subst. gaben 0,437 cm³ CH₄ (20°, 726 mm)

C₂₀H₂₂O₂N₂ Ber. C 74,51 H 6,88 N 8,69 (N)CH₃ 4,53 „H“ 0,31%
Gef. „ 74,59 „ 6,91 „ 8,71 „ 4,62 „ 0,29%

¹⁾ Am. Soc. **72**, 2308 (1950); Canad. Journ. Research **29B**, 37 (1951).

²⁾ Vgl. auch *L. Marion, D. A. Ramsay & R. N. Jones*, Am. Soc. **73**, 305 (1951).

³⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Absorptionsspektren im UV. wurden mit dem *Beckman*-Spektrophotometer in alkoholischer Lösung gemessen. Die Absorptionsspektren im IR. wurden mit dem *Baird*-Spektrographen in Nujol aufgenommen.

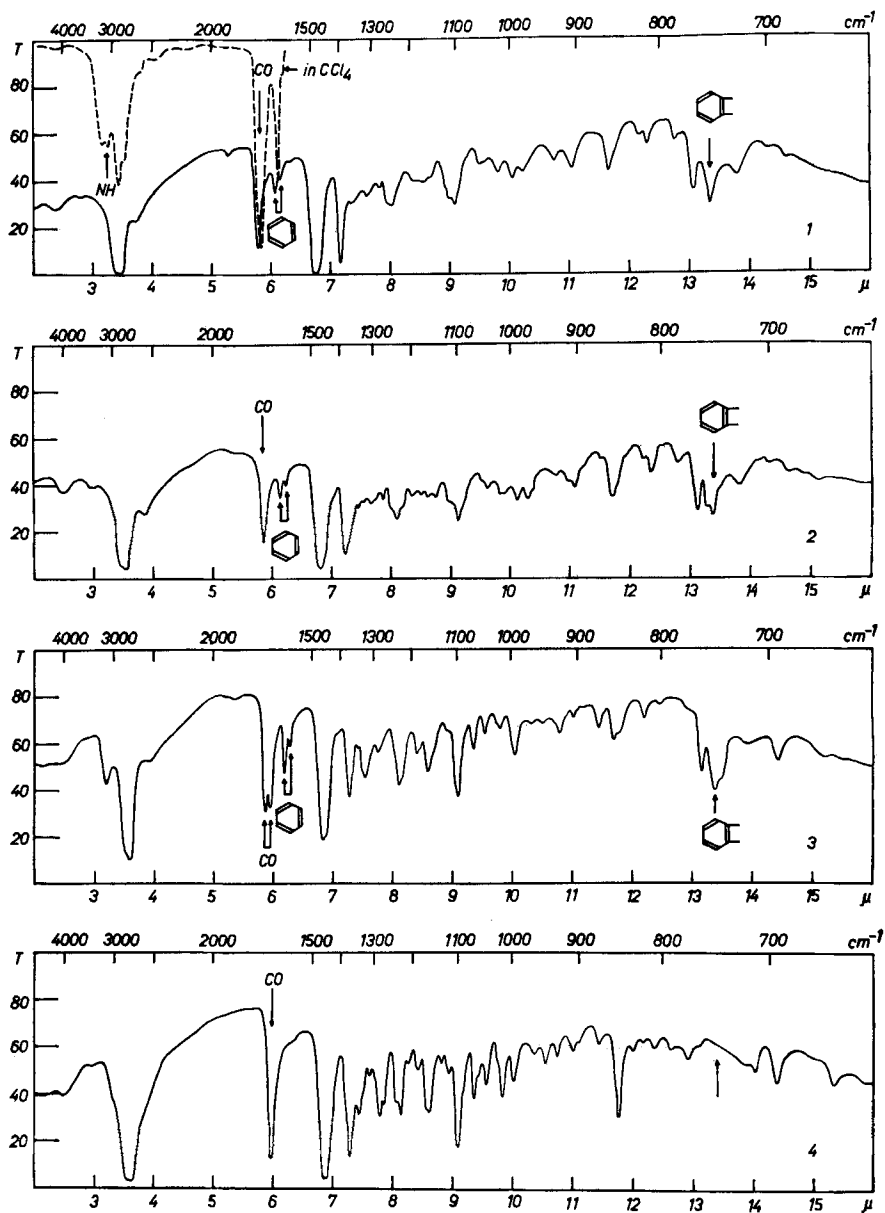


Fig. 4a.

- Kurve 1: Gelsemin (glasförmiges Destillat);
 Kurve 2: Gelsemin (Kristalle aus Aceton, getrocknet);
 Kurve 3: Dihydro-gelsemin;
 Kurve 4: Oktahydro-gelsemin.

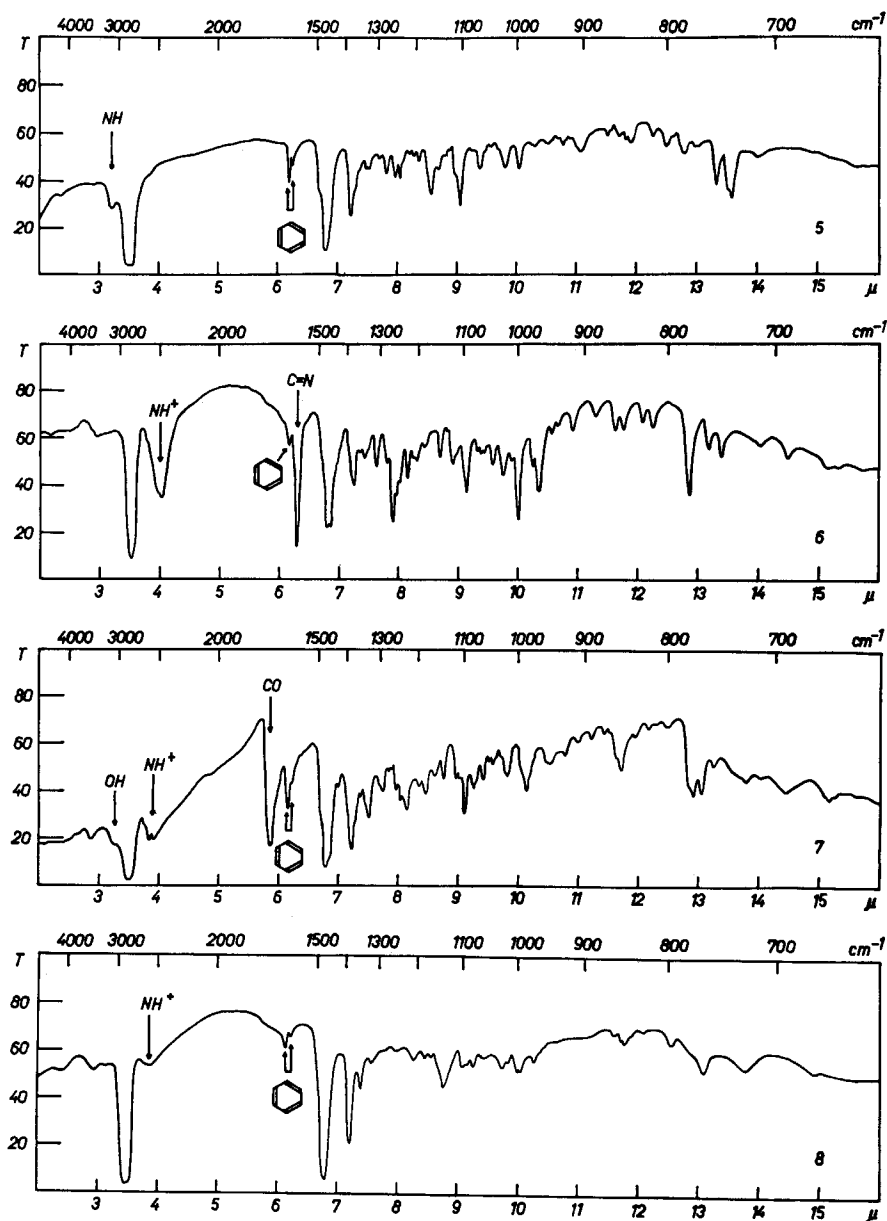


Fig. 4b.

Kurve 5: Desoxo-tetrahydro-gelsemin;

Kurve 6: Brom-allo-gelsemin-hydrobromid;

Kurve 7: Brom-oxy-dihydro-gelsemin-hydrobromid;

Kurve 8: Brom-dihydro-allo-gelsemin-hydrobromid.

Methoxylbestimmung und Oxydation nach *Kuhn-Roth* negativ. *Otto*-Reaktion positiv.

$[\alpha]_D^{20} = +13^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,2$ in Chloroform); pK_A (in 80-proz. Methylcellosolve) = 7,75.

Das Hydrochlorid des Gelsemins bildet aus Methanol-Äther farblose Prismen vom Smp. 326° , welche zur Analyse im Hochvakuum bei 130° getrocknet wurden.

3,698 mg Subst. gaben 9,030 mg CO_2 und 2,083 mg H_2O

$C_{20}H_{23}O_2N_2Cl$ Ber. C 66,93 H 6,46% Gef. C 66,63 H 6,30%

$[\alpha]_D^{20} = +5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,072$ in Wasser)

2. Dihydro-gelsemin (IV). 0,50 g acetonfreies Gelsemin wurden mit einem Katalysator aus 0,10 g vorhydriertem Platinoxid in Feinsprit hydriert. Der Rückstand nach dem Abfiltrieren vom Katalysator und Verdampfen des Lösungsmittels wurde in Benzol-Lösung an Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Die Benzol-Eluate (0,426 g) und Äther-Eluate (0,056 g) erwiesen sich als identisch. Das Dihydro-gelsemin kristallisiert aus Aceton in farblosen Prismen vom Smp. $221-223^\circ$. Zur Analyse wurde bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

3,748 mg Subst. gaben 10,163 mg CO_2 und 2,516 mg H_2O

$C_{20}H_{24}O_2N_2$ Ber. C 74,04 H 7,46% Gef. C 74,00 H 7,51%

$[\alpha]_D^{19} = +77^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,85$ in Chloroform); pK_A (in 80-proz. Methylcellosolve) = 8,07.

Oxydation nach *Kuhn-Roth*: Gef. 0,67 Äquiv. CH_3COOH

Otto-Reaktion positiv.

3. Oktahydro-gelsemin (V). 1 g acetonfreies Gelsemin wurde bei 40° in 10 cm³ Eisessig mit 0,3 g vorhydriertem Platinoxid hydriert. Nach 8 Stunden, nachdem 4 Mol. Wasserstoff aufgenommen worden waren und die Hydrierung aufhörte, wurde vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstand wurde die Base mit Natronlauge in Freiheit gesetzt und in Chloroform aufgenommen. Das so erhaltene rohe Oktahydro-gelsemin chromatographierte man in Benzol-Lösung an Aluminiumoxyd (Aktivität II). 0,71 g des Produktes liessen sich mit Benzol eluieren, weitere Mengen (0,18 g) mit Benzol-Äther und Äther. Alle Fraktionen zeigten denselben Smp. und dasselbe Absorptionsspektrum.

Dieselbe Verbindung wurde auch durch Hydrierung von 0,2 g Dihydro-gelsemin in Essigsäure mit 0,15 g Platinoxid-Katalysator erhalten.

Das Oktahydro-gelsemin kristallisierte aus Aceton in farblosen Prismen vom Smp. $165-167^\circ$. Zur Analyse wurde bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,656 mg Subst. gaben 9,723 mg CO_2 und 2,922 mg H_2O

3,979 mg Subst. verbr. 3,302 cm³ 0,02-n. $Na_2S_2O_3$

$C_{20}H_{30}O_2N_2$ Ber. C 72,68 H 9,15 (N) CH_3 4,16%

Gef. „ 72,58 „ 8,94 „ 4,54%

$[\alpha]_D^{24,5} = +68^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,99$ in Chloroform); pK_A (in 80-proz. Methylcellosolve) = 8,41.

Oxydation nach *Kuhn-Roth*: Gef. 0,65 Äquiv. CH_3COOH

Otto-Reaktion negativ.

Das Hydrochlorid des Oktahydro-gelsemins kristallisierte aus Methanol in Nadeln vom Smp. 320° .

3,680 mg Subst. gaben 8,814 mg CO_2 und 2,757 mg H_2O

$C_{20}H_{31}O_2N_2Cl$ Ber. C 65,46 H 8,52% Gef. C 65,36 H 8,38%

Das Jodmethylat bildete aus Methanol farblose Kristalle vom Smp. 306° .

3,994 mg Subst. gaben 7,760 mg CO_2 und 2,535 mg H_2O

$C_{21}H_{33}O_2N_2J$ Ber. C 53,39 H 7,04% Gef. C 53,02 H 7,10%

Das Amin-oxyd-hydrat. 0,15 g Oktahydro-gelsemin wurden mit 0,2 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd und 0,5 cm³ Wasser am Wasserbad erwärmt, bis eine klare Lösung entstand. Darauf wurde zuerst eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und dann eine

Stunde am Rückfluss gekocht. Die nach dem Erkalten ausgeschiedenen Kristalle wurden aus Wasser umgelöst, wobei man farblose Nadeln vom Smp. 201—203° erhielt.

3,103 mg Subst. gaben 7,478 mg CO₂ und 2,463 mg H₂O

2,702 mg Subst. gaben 0,186 cm³ N₂ (22°, 728 mm)

C₂₀H₃₂O₅N₂ Ber. C 65,77 H 8,88 N 7,63%

Gef. „ 65,90 „ 8,85 „ 7,73%

4. 3-Methyl-oxyindol (VI) aus Gelsemin¹⁾. 1 g Gelsemin-hydrochlorid wurde gründlich mit 25 g Zinkpulver vermischt und in ein einseitig zugeschmolzenes Rohr eingefüllt. Nach Zufügen von weiteren 5 g Zinkpulver verband man das Rohr mit einer auf –60° gekühlten Vorlage, evakuierte die Apparatur mit einer Quecksilberpumpe und erhitze das Rohr langsam in einem elektrischen Ofen. Bei 230° begannen sich Dämpfe zu entwickeln und bei 325° sammelten sich Tröpfchen in der Vorlage. Zuletzt steigerte man die Temperatur bis auf 400°.

Nachdem nichts mehr überging, nahm man das rötliche, ölige Destillat in Äther auf. Die ätherische Lösung wurde mit verd. Natronlauge, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und eingedampft. Den Rückstand (75 mg) chromatographierte man in Chloroformlösung an Aluminiumoxyd, wobei zuerst etwas 3-Methyl-indol und später 3-Methyl-oxindol eluiert wurden. Zur Analyse wurde letzteres aus Wasser umkristallisiert und im Vakuum sublimiert, worauf das Präparat bei 112—113° schmolz und mit authentischem 3-Methyl-oxindol keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

3,735 mg Subst. gaben 10,044 mg CO₂ und 2,060 mg H₂O

2,942 mg Subst. gaben 0,258 cm³ N₂ (20°, 720 mm)

C₉H₉ON Ber. C 73,45 H 6,16 N 9,52%

Gef. „ 73,40 „ 6,17 „ 9,68%

5. N-Acetyl-gelsemin (VII). 200 mg Gelsemin wurden 4 Stunden mit 1 cm³ Acetanhydrid und einem Körnchen Eisen(III)-chlorid unter Rückfluss gekocht. Das überschüssige Acetanhydrid destillierte man im Vakuum ab und zersetzte den Rückstand mit Wasser. Das Reaktionsprodukt wurde mit Natriumcarbonat-Lösung in Freiheit gesetzt und in Chloroform aufgenommen. Nach dem Verdampfen der Chloroform-Lösung kristallisierte der Rückstand durch langsames Verdampfen aus Petroläther oder Äther in dicken farblosen Prismen vom Smp. 111,5—113°²⁾ $[\alpha]_D^{18} = +26^\circ \pm 2^\circ$ (c = 2,10 in Chloroform).

3,669 mg Subst. gaben 9,798 mg CO₂ und 2,180 mg H₂O

C₂₂H₂₄O₃N₂ Ber. C 72,53 H 6,59% Gef. C 72,88 H 6,67%

Durch kurzes Kochen mit methanolischer Lauge oder sogar durch Chromatographieren an Aluminiumoxyd (Aktivität II bis III) gibt das N-Acetyl-gelsemin das Gelsemin zurück.

6. Ozonisierung des Gelsemins. Durch eine Lösung von 1 g trockenem, acetonfreiem Gelsemin in 25 cm³ Tetrachlorkohlenstoff wurde während 1 ½ Stunden ozonisierter Sauerstoff durchgeleitet. Das Lösungsmittel wurde darauf im Vakuum bei 20° eingedampft. Den farblosen Rückstand versetzte man mit 25 cm³ Wasser, welches man aus einem Ölbad abdestillierte. Das Destillat wurde in einer mit Eis-Kochsalz gekühlten Vorlage aufgefangen. Der Destillationsrückstand wurde mit 20 cm³ verd. Schwefelsäure versetzt und mit Wasserdampf destilliert.

Die Destillate wurden in zwei Hälften geteilt. Die eine Hälfte gab mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin das Formaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon vom Smp. 164—165°, die andere mit Dimedon das Formaldehyd-Kondensationsprodukt vom Smp. 188°.

Der Rückstand, nach der Destillation mit Wasserdampf, wurde mit Ammoniak gefällt und der gebildete Niederschlag in Chloroform aufgenommen. Die Base, welche nach dem Verdampfen des Chloroforms zurückblieb, konnte bis jetzt nicht zur Kristallisation gebracht werden.

¹⁾ Vgl. A. Debay, Thèse Université, Faculté de Pharmacie, Paris 1948.

²⁾ Moore, Soc. **99**, 1232 (1911), gibt an: Smp. 106—108°; $[\alpha]_D = +23,8^\circ$.

7. Brom-*allo-gelsemin-hydrobromid* (VIII). Eine Lösung von 0,16 cm³ Brom in 5 cm³ Chloroform wurde zu einer eisgekühlten Lösung von 1 g acetonefreiem Gelsemin in 25 cm³ Chloroform zugetropft. Nach einer Stunde wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in siedendem Methanol gelöst. Die erhaltenen farblosen Kristalle liessen sich aus Methanol oder Alkohol umkristallisieren und zersetzten sich dann, ohne richtig zu schmelzen, bei etwa 324°. Zur Analyse wurde bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

3,751 mg Subst. gaben 6,829 mg CO₂ und 1,550 mg H₂O
 4,136 mg Subst. gaben 0,213 cm³ N₂ (20°, 727 mm)
 5,660 mg Subst. gaben 4,410 mg AgBr
 C₂₀H₂₂O₂N₂Br₂ Ber. C 49,81 H 4,60 N 5,81 Br 33,14%
 Gef. „ 49,68 „ 4,62 „ 5,74 „ 33,15%

$[\alpha]_D^{20,5} = -42,0^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,00$ in Wasser); pK_A (80-proz. Methylcellosolve) = 6,68.

Kuhn-Roth negativ. Mit diazotierter Sulfanilsäure bildet sich ein gelber Azo-Farbstoff, der in alkalischer Lösung tiefrot gefärbt ist.

0,16 g Brom-*allo-gelsemin-hydrobromid* wurden 3 Stunden unter Rückfluss mit 1 g Zink und 6 cm³ Essigsäure gekocht. Die aus dem Reaktionsprodukt isolierte Base kristallisierte aus Aceton in farblosen Prismen vom Smp. 172—176°, welche mit Gelsemin keine Schmelzpunktniedrigung gaben.

8. Brom-*oxy-dihydro-gelsemin-hydrobromid* (IX). 0,5 g Brom-*allo-gelsemin-hydrobromid* in 5 cm³ Methanol wurden mit 0,1 cm³ Wasser und 0,2 cm³ 48-proz. Bromwasserstoffsäure versetzt und die Lösung auf dem Wasserbad eingengt. Die ausgeschiedenen Kristalle (0,5 g) kristallisierte man aus Methanol-Äther, Smp. 318° (Zers.). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 130° getrocknet.

3,732 mg Subst. gaben 6,631 mg CO₂ und 1,628 mg H₂O
 3,692 mg Subst. gaben 0,196 cm³ N₂ (19°, 721 mm)
 C₂₀H₂₄O₃N₂Br₂ Ber. C 48,02 H 4,84 N 5,60%
 Gef. „ 48,49 „ 4,88 „ 5,89%

$[\alpha]_D^{20} = -72^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,638$ in Wasser); pK_A (80-proz. Methylcellosolve) = 7,39.

Die Verbindung kuppelt nicht mit diazotierter Sulfanilsäure.

Die Reduktion mit Zink und Essigsäure, welche unter gleichen Bedingungen wie die Reduktion des Brom-*allo-gelsemin-hydrobromids* ausgeführt wurde, lieferte ebenfalls das Gelsemin.

9. Brom-*dihydro-*allo-gelsemin-hydrobromid** (X). 0,12 g Brom-*allo-gelsemin-hydrobromid* wurden in methanolischer Lösung mit vorreduziertem Katalysator aus 60 mg Platinoxid hydriert, wobei ein Mol. Wasserstoff aufgenommen wurde. Gegen Ende der Hydrierung fiel ein Niederschlag aus. Man gab zum Hydrierungsprodukt etwa 100 cm³ kochenden Alkohol, filtrierte heiss vom Katalysator und engte die Lösung auf etwa $\frac{1}{4}$ ein. Die erhaltenen farblosen Kristalle schmolzen unter Zersetzung bei 309°. Zur Analyse wurde bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

3,790 mg Subst. gaben 6,823 mg CO₂ und 1,814 mg H₂O
 C₂₀H₂₄O₂N₂Br₂ Ber. C 49,60 H 5,00% Gef. C 49,13 H 5,34%

$[\alpha]_D^{18} = -1^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,703$ in Wasser); pK_A (80-proz. Methylcellosolve) = 7,94.

Das Brom-*oxy-dihydro-gelsemin-hydrobromid* wird unter gleichen Bedingungen nicht hydriert.

10. Desoxy-*oxy-tetrahydro-gelsemin* (XI). 0,24 g Brom-*allo-gelsemin-hydrobromid* wurden 5 Stunden in Dioxan mit 0,3 g Lithiumaluminiumhydrid unter Rückfluss gekocht. Das kalte Reaktionsgemisch versetzte man mit Wasser und dampfte die Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wurde mit siedendem Chloroform mehrmals extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms blieb eine feste Substanz zurück, welche durch Behandlung mit Aceton farblose Kristalle lieferte. Diese wurden

zur Analyse im Hochvakuum sublimiert. Die erhaltenen schönen, farblosen Prismen schmolzen bei 258–261°.

3,528 mg Subst. gaben 9,512 mg CO₂ und 2,533 mg H₂O

C₂₀H₂₆O₂N₂ Ber. C 73,58 H 8,03% Gef. C 73,58 H 8,03%

$[\alpha]_D^{18} = +8^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,6$ in Chloroform); pK_A (80-proz. Methylcellosolve) = 8,61.

11. Desoxo-tetrahydro-gelsemin (XII). Die Reduktion von 0,4 g Dihydro-gelsemin mit Lithiumaluminiumhydrid in Dioxan, welche auf analoge Weise wie die Reduktion des Brom-allo-gelsemin-hydrobromids ausgeführt wurde, gab die schon von *Marion & Kates*¹⁾ beschriebene Verbindung vom Smp. 138–140°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,814 mg Subst. gaben 10,812 mg CO₂ und 2,898 mg H₂O

3,402 mg Subst. gaben 0,282 cm³ N₂ (21°, 718 mm)

C₂₀H₂₆ON₂ Ber. C 77,38 H 8,44 N 9,03%

Gef. „ 77,37 „ 8,50 „ 9,09%

$[\alpha]_D^{18} = +4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,332$ in Chloroform); pK_A (in 80-proz. Methylcellosolve) = 8,37.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn *W. Manser* ausgeführt.

Zusammenfassung.

Das Gelsemin wurde durch Hydrierung mit einem Platinoxid-Katalysator in Eisessig in ein Oktahydro-gelsemin übergeführt, in welchem die Doppelbindung und der aromatische Kern abgesättigt sind. Durch Zinkstaub-Destillation des Gelsemin-hydrochlorids konnte 3-Methyl-oxindol gefasst werden. Diese Ergebnisse bestätigen die von früheren Autoren angenommene Oxindol-Struktur eines Teiles der Gelsemin-Molekel.

Das von *Moore*²⁾ beschriebene Acetyl-gelsemin, welches von späteren Autoren nicht reproduziert werden konnte, wurde hergestellt; es handelt sich wahrscheinlich um ein N-Acetyl-oxindol-Derivat.

Durch Ozonisierung des Gelsemins entsteht Formaldehyd. Die Konstitution des Reaktionsproduktes von Gelsemin mit Brom wurde eingehender untersucht. Aus den Ergebnissen wurden gewisse Schlussfolgerungen auf die gegenseitige Lage des Oxindol-Teiles und der Doppelbindung im Gelsemin gezogen.

Die Absorptionsspektren des Gelsemins und seiner Derivate im UV. und IR. wurden gemessen und diskutiert.

Laboratoire de Pharmacie Galénique,
Faculté de Pharmacie de Paris und
Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ Am. Soc. **72**, 2308 (1950); Canad. Journ. Research **29B**, 37 (1951).

²⁾ Soc. **99**, 1232 (1911).