

2. Über die Alkaloide aus *Strychnos melinoniana Baillon*¹⁾

von E. Schlittler und J. Hohl²⁾

(2. VIII. 51.)

Untersuchungen über die Alkaloide von südamerikanischen Strychnosarten sind deswegen interessant, weil man heute allgemein annimmt, dass sie zur Bereitung des Calebassen-Curare dienen. Schmid & Karrer³⁾ haben kürzlich gezeigt, dass dieses südamerikanische Pfeilgift mindestens 30 verschiedene Alkaloide von wechselnder Toxizität enthält. Das giftigste Alkaloid scheint Toxiferin zu sein, das mit einer Letaldosis von 0,3 γ/kg Frosch das bisher giftigste Alkaloid Aconitin um das 10fache übertrifft. Die grundlegenden Arbeiten auf dem Gebiet der Calebassen-Curare-Alkaloide stammen von Wieland⁴⁾ und von Schmid & Karrer³⁾⁵⁾⁶⁾. Von diesen Arbeitsgruppen sind bis heute ungefähr ein Dutzend verschiedener Alkaloide aus Calebassen isoliert worden.

Die Bearbeitung der Calebassen-Alkaloide ist außerordentlich schwierig; sie krankt auch daran, dass beinahe jede einzelne Calebasse bei der Aufarbeitung ein gesondertes Problem darstellt. Neben den Calebassen-Alkaloiden sind auch einzelne Strychnosarten bearbeitet worden; es hat sich aber gezeigt, dass es nicht leicht ist, botanisch einwandfreies Material zu erhalten. Am häufigsten ist *Str. toxifera* untersucht worden⁴⁾⁷⁾, deren Hauptalkaloid Toxiferin I mit C-Toxiferin aus Calebassen identisch ist⁸⁾. Eine Reihe weiterer Strychnosarten ist kürzlich von King auf ihren Alkaloidgehalt hin untersucht worden⁸⁾; er hat dabei festgestellt, dass wohl alle untersuchten Spezies alkaloidhaltig sind, dass aber einzelne Extrakte nur sehr geringe Curareaktivität zeigten, obgleich sie nachgewiesenermassen quaternäre Basen enthalten. Die nachfolgende Tabelle entstammt der erwähnten Publikation von King:

	Alkaloidgehalt	Curare-Aktivität
<i>Str. Erichsonii</i>	+++	keine
<i>Str. Melinoniana</i>	+	keine
<i>Str. Mitscherlichii</i>	—	keine
<i>Str. diaboli</i>	++	schwach
<i>Str. toxifera</i>	++	stark
<i>Str. guianensis</i>	++	—
<i>Str. ähnlich guianensis</i>	++	aktiv
<i>Str. ähnlich hirsuta</i>	++	aktiv

Aus der Tab. ist ersichtlich, dass die Curareaktivität derartiger Strychnosextrakte eine sehr wechselnde ist; dies lässt vermuten, dass die Alkaloide der verschiedenen Spezies auch konstitutiv verschieden sein werden.

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen am Alkaloid-Symposium der Amerikanischen Chemischen Gesellschaft, New York, 5. Sept. 1951.

²⁾ Auszug aus der Diss. J. Hohl, Universität Basel, 1951.

³⁾ H. Schmid & P. Karrer, Helv. 33, 512 (1950).

⁴⁾ H. Wieland und Mitarb. A. 527, 160 (1937); 536, 68 (1938); D.R.P. 695066, 18. Juli 1940; A. 547, 140, 156 (1941); A. 558, 144 (1947).

⁵⁾ P. Karrer & H. Schmid, Helv. 29, 1853 (1946); 30, 1162, 2081 (1947).

⁶⁾ H. Schmid, A. Ebnöther & P. Karrer, Helv. 33, 1486 (1950).

⁷⁾ H. King, Soc. 1949, 3263.

⁸⁾ H. King, Soc. 1949, 955.

Vor einiger Zeit sind wir in den Besitz eines erheblichen Quan-tums von *Strychnos melinoniana Baillon* gekommen¹⁾.

*Flückiger*²⁾ berichtet über diese Pflanze: „Endlich soll *Str. melinoniana* in Franzö-sisch-Guyana ebenfalls Curare liefern. Diese neue, mir nicht bekannte Art unterscheidet sich, nach *Baillon*, durch einen aufrechten, nicht schlingenden Stamm von andern Curare-pflanzen.“

Ogleich *King* (siehe Tab.) bei diesem Material keine Curare-aktivität feststellen konnte, haben wir dennoch beschlossen, uns mit den Inhaltsstoffen dieser Pflanze zu beschäftigen. *Str. melinoniana* wird in Surinam „*Doberdœa*“ genannt³⁾ und wird von den Indianern und Buschnegern als Aphrodisiakum verwendet. In der Umgebung von Paramaribo scheint sie ziemlich häufig zu sein. Als Ausgangs-material für unsere Untersuchungen erhielten wir 9,7 kg abgeschabte Rinde und 3 kg Holz dieser Pflanze⁴⁾.

Aufarbeitung des Rindenmaterials und Isolierung der beiden Alkaloide Melinonin-A und Melinonin-B.

Durch Vorversuche hatten wir festgestellt, dass die Curareaktivität der rohen Extrakte tatsächlich gering ist. Wir haben das Rinden-material zuerst mit Wasser und dann mit essigsäurehaltigem Methanol extrahiert und dabei folgende Toxizitäten der Extrakte festgestellt⁵⁾:

Wasserextrakt ca. 35 mg/kg Frosch;
Methanolextrakt ca. 5 mg/kg Frosch.

Bei den Hauptversuchen (Einzelheiten s. exp. Teil) haben wir im allgemeinen die von *Wieland* und *Schmid & Karrer* ausgearbeiteten Verfahren zur Isolierung der Calebassenalkaloide benutzt: Es wurden die quaternären Basen als Reineckate isoliert und dann durch frak-tionierte Fällung und Adsorption gereinigt. Nach dem Verfahren von *Kapfhammer*⁶⁾ wurden die Reineckate in die Chloride verwandelt, und schliesslich wurden die zuerst amorphen Chloride aus Alkohol-Aceton kristallisiert erhalten. Wir isolierten derart zwei quaternäre Chloride, die sich durch ihre Löslichkeit charakteristisch unterscheiden: Melinonin-A (Ausbeute 0,61%_{oo}) und Melinonin-B (Ausbeute 0,03%_{oo}). Kristallisiertes Melinonin-A-chlorid erzeugt bei einer Kon-zentration von 20 mg/kg Frosch noch keine Lähmungserscheinungen; Melinonin-B-chlorid zeigt eine noch geringere Toxizität.

¹⁾ Wir erhielten dieses wertvolle Material von Herrn Prof. *G. Stahel*, Paramaribo, und möchten ihm dafür unseren herzlichsten Dank aussprechen.

²⁾ *F. A. Flückiger*, Arch. Pharm. **230**, 344 (1892).

³⁾ Vgl. *G. Stahel*, Die Nuttige Planten van Surinam, Department Landbouwproef-station, Bulletin Nr. 59, p. 78ff

⁴⁾ Die Identität der „*Doberdœa*“ mit *Str. melinoniana* ist von Dr. *Krukoff*, New York, verifiziert worden.

⁵⁾ Herrn Prof. Dr. *K. Bucher*, Vorsteher des Pharmakologischen Institutes der Universität Basel, sind wir für diese und die folgenden Toxizitätsbestimmungen zu grossem Dank verpflichtet.

⁶⁾ *J. Kapfhammer*, Z. physiol. Ch. **191**, 182 (1932).

I. Das Melinonin-A.

a) Bruttoformeln und Farbreaktionen. Sämtliche Verbrennungen von Melinonin-A-chlorid (Smp. 260—261°) ergaben die Bruttoformel $C_{22}H_{27}O_3N_2^+Cl^-$ ($[\alpha]_D^{20} = -120^\circ$, in Wasser). Die anfänglich vorhandenen Differenzen in den Verbrennungswerten des Melinonin-A-chlorids aus den Fraktionen 1, 2 und 3 (s. exp. Teil) konnten durch den verschiedenen Kristallwassergehalt erklärt werden. Das Chlorid kann entweder ohne, mit einem halben oder einem ganzen Mol Wasser kristallisieren. Bei einer Analyse konnte durch quantitative Trocknung 1 Mol Wasser gefunden werden. Die gleiche Bruttoformel $C_{22}H_{27}O_3N_2^+$ kann auch aus den Verbrennungswerten des Melinonin-A-perchlorats abgeleitet werden. Dieses Salz lässt sich verhältnismässig leicht durch Fällen einer wässerigen Chloridlösung mit Perchlorsäure darstellen. Beide Salze wurden zur Kontrolle der Einheitlichkeit einer Papierchromatographie unterworfen. Die RF-Werte für das Chlorid betragen konstant 0,52—0,57. Es konnte stets nur ein einziger Fleck gefunden werden, der durch Be-sprühen mit Kaliumjodoplatinat sichtbar gemacht wurde. Die Darstellung eines kristallisierten Pikrats und Anthrachinon- β -sulfonats gelang nicht.

Melinonin-A-chlorid enthält je eine Methoxyl- (*Zeisel*), eine N-Methyl- (*Herzig-Meyer*) und eine C-Methylgruppe (*Kuhn-Roth*). Melinonin-A-chlorid zeigt keine Farbreaktionen, wie sie für die Alkaloide aus Strychnos-Curare als typisch beschrieben worden sind¹⁾. Da auch die *Otto*-Reaktion²⁾ negativ ausfiel, kann es sich beim Melinonin-A nicht um ein am Stickstoff acyliertes Indol- oder Indolinderivat handeln. Dagegen gab die *Hopkins-Cole*-Reaktion einen violetten Ring und nach dem Schütteln der Lösung färbte sich diese violett. Diese Farbreaktion ist für Tetrahydro-harmanderivate typisch³⁾.

b) Tertiärisierung von Melinonin-A : Nor-melinonin-A. Aus dem UV.-Spektrum des Melinonin-A (s. unten) war ersichtlich, dass der nichtbasische Stickstoff einem Indolring angehören musste; er trägt keine Methylgruppe. Der zweite Stickstoff ist basisch und quaternär; er ist der Träger der im Melinonin-A vorhandenen N-Methylgruppe. Nach dem Verfahren von *Schmid & Karrer*⁴⁾ gelingt es, das quaternäre Chlorid durch Erhitzen auf 240° im Hochvakuum in das tertiäre Nor-melinonin-A (Smp. 225—226°) überzuführen. Durch Anlagern von Methyljodid an Nor-melinonin-A wurde sein Jodmethylat erhalten, das beim Umsetzen mit Silberchlorid wieder Melinonin-A-chlorid lieferte. Damit ist bewiesen, dass bei der thermi-

¹⁾ P. Karrer und Mitarb. *Helv.* **29**, 1853 (1946); **30**, 1164, 1171, 2088 (1947); **32**, 417 (1949); H. Wieland, A. **547**, 179 (1941); H. King, *Soc.* **1949**, 3263.

²⁾ R. B. Woodward, W. J. Brehm & A. L. Nelson, *Am. Soc.* **69**, 2250 (1947).

³⁾ V. Brustier, P. Bourbon & R. Vignes, *Bl.* **1950**, 113.

⁴⁾ P. Karrer & H. Schmid, *Helv.* **29**, 1853 (1946).

schen Aufspaltung keine andersweitige Veränderung der Molekel stattfindet.

Das tertiäre Nor-melinonin-A ($[\alpha]_D^{20} = -104^\circ$, in Chloroform) ist für viele Umsetzungen besser geeignet als die quaternäre Base, und wir haben unsere weiteren Abbauversuche meist mit dieser tertiären Base durchgeführt. Die Bruttoformel des Nor-melinonin-A ist $C_{21}H_{24}O_3N_2$. Nach *Zeisel* wurde eine O-Methyl- und nach *Kuhn-Roth* eine C-Methylgruppe festgestellt; die *Zerewitinoff*-Bestimmung ergab 2 aktive Wasserstoffatome. Für das eine ist wohl der Indolwasserstoff verantwortlich; das zweite H-Atom können wir noch nicht zuordnen.

Beim Hydrieren des Nor-melinonin-A mit PtO_2 in Eisessig nahm dieses etwas Wasserstoff auf, doch blieb der Smp. des Hydrierungsproduktes der gleiche und zeigte, mit dem Ausgangsmaterial gemischt, keine Depression. Da die IR.-Spektren von Nor-melinonin-A und des „Hydrierungsproduktes“ identisch waren, kann mit Sicherheit angenommen werden, dass keine Hydrierung eingetreten ist.

c) Versuche zur Festlegung der Sauerstoff-Funktionen. Die Festlegung der drei Sauerstoff-Funktionen von Melinonin-A machte grosse Schwierigkeiten. Wie bereits erwähnt, ergab die *Zeisel*-Bestimmung das Vorliegen einer Methoxylgruppe. Nor-melinonin-A konnte weder acetyliert noch benzoiliert werden; es lag also zum mindesten keine primäre oder sekundäre Hydroxylgruppe vor. Mit Dinitrophenylhydrazin konnte keine Carbonylgruppe nachgewiesen werden. Gegen eine Hydroxyl- oder eine Carbonylgruppe sprach im übrigen auch das IR.-Spektrum. Im Gegensatz dazu konnte diesem entnommen werden, dass in Melinonin-A eine α - β -ungesättigte Carbomethoxygruppe, ja sogar wahrscheinlich die Gruppierung $CH_3OOC-CH=CH-O-$ vorliegt. Damit sind sämtliche drei Sauerstoff-Funktionen gegeben. Wir haben versucht, das Vorliegen einer Carbomethoxygruppe auch auf chemischem Wege zu beweisen. Die Verseifung des Nor-melinonin-A führte aber nie zu völlig methoxylfreien Produkten; ähnliche Beobachtungen sind übrigens auch beim Corynanthein gemacht worden¹⁾.

d) Das Ringgerüst des Melinonin-A. Durch Zinkstaubdestillation von Nor-melinonin-A erhielten wir drei Verbindungen, die kristallisierte Pikrate lieferten. Leider können wir nur einem einzigen Pikrat eine einigermassen gesicherte Bruttoformel zuteilen, wogegen die Analysenwerte der beiden andern Pikrate Formeln ergeben, die auf keine Beziehungen zum Ausgangsmaterial schliessen lassen. Aus dem Neutralteil der Zinkstaubdestillation isolierten wir das gleiche Gemisch von β -Methylindol und β -Äthylindol, das bereits früher *Wieland*²⁾ und *Schmid*³⁾ erhalten hatten. Die Pikratanalyse stimmte

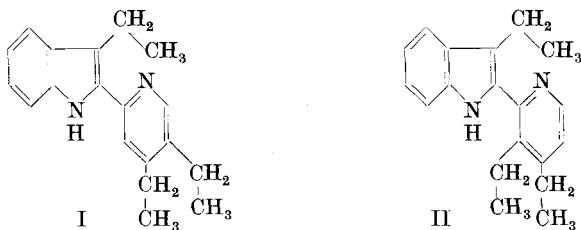
¹⁾ Privatmitteilung von Dr. R. Goutarel, Paris.

²⁾ H. Wieland & B. Witkop, A. 558, 144 (1947).

³⁾ H. Schmid, A. Ebnöther & P. Karrer, Helv. 33, 1486 (1950).

vorzüglich auf die Werte, die für ein Gemisch von 30% Skatolpikrat und 70% β -Äthylindolpikrat erhalten werden. Auch der Smp. stimmte mit den Angaben der Literatur überein.

Mehr Anhaltspunkte für den Bau von Melinonin-A lieferte die Selendehydrierung¹⁾. Die schwach basischen und die neutralen Reaktionsprodukte wurden in benzolischer Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert; das Benzoleluat konnte aus Petroläther umkristallisiert werden. Eine Analyse des Kristallisats lieferte die Summenformel $C_{19}H_{22}N_2$ (Smp. 110–111°). Unser Dehydrierungsprodukt erwies sich als mit Alstyryl identisch²⁾. Dem Alstyryl kommt eine der beiden Formeln I oder II zu, wobei I viel wahrscheinlicher ist:



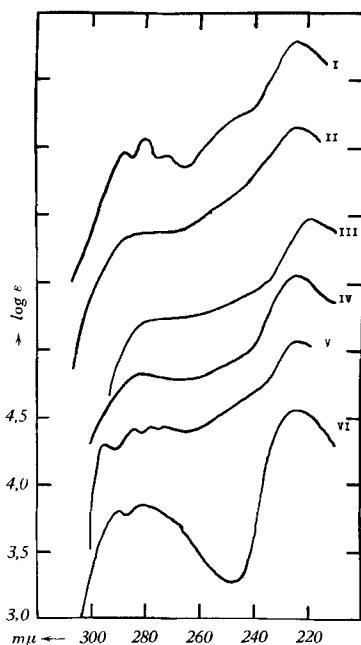
Wenn wir annehmen, dass bei der Bildung des Alstyryls keine tiefgreifenden Umlagerungen im Kohlenstoff-Stickstoff-Skelett des Melinonin-A eingetreten sind, so haben wir mit der Identifizierung des Alstyryls die richtige Verknüpfung von 19 C-Atomen und 2 N-Atomen gefunden. Es fehlen nur noch 2 C-Atome, und damit gewinnen die Ergebnisse der IR.-Spektren an Wahrscheinlichkeit. Anscheinend wird die Carbomethoxygruppe des Nor-melinonin-A bei der Selendehydrierung analog wie diejenige des Serpentins¹⁾ abgespalten.

Mit der Isolierung des Alstyryls war der erste Hinweis dafür gegeben, dass das Melinonin-A und sein Nor-Derivat zu derjenigen Alkaloidgruppe zu zählen sind, der auch das Serpentin, Corynanthein und das Alstonin angehören. Das UV.-Spektrum des Melinonin-A besitzt grosse Ähnlichkeit mit demjenigen des Corynantheins und ist sozusagen identisch mit demjenigen des Tetrahydroalstonins. Die Spektren dieser Indolalkaloide unterscheiden sich von den Spektren der gewöhnlichen Indolalkaloide (z. B. des Yohimbins) dadurch, dass ihnen das sonst charakteristische Minimum bei 245 m μ fehlt. Dieser Unterschied beruht darauf, dass in diesen Alkaloiden noch ein zweites chromophores System vorliegt. Zu dieser Gruppe gehört übrigens auch das soeben von Raymond-Hamet³⁾ aus Pausinystalia mayumbensis isolierte Alkaloid Mayumbine.

¹⁾ Vgl. E. Schlittler & H. Schwarz, Helv. **33**, 1475 (1950).

²⁾ T. M. Sharp, Soc. **1938**, 1353; P. Karrer & P. Enslin, Helv. **32**, 1390 (1949); **33**, 100 (1950); M. M. Janot & R. Goutarel, Ann. pharm. franç. **7**, 648 (1949).

³⁾ Raymond-Hamet, C. r. **232**, 2354 (1951).

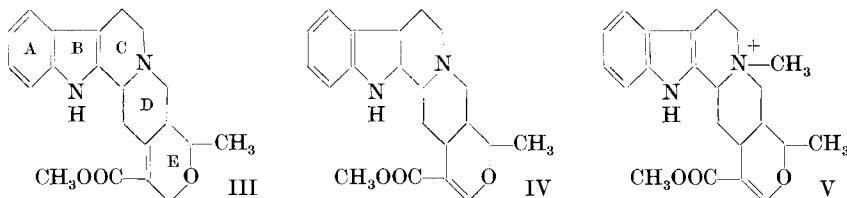


I: Tetrahydro-alstonin¹⁾
 II: Corynanthein²⁾
 III: Melinonin-A-perchlorat in Alkohol
 IV: Nor-melinonin-A in Alkohol
 V: Mayumbine³⁾
 VI: Yohimbin¹⁾

Die Kurven sind jeweils um 0,5 Einheiten nach oben verschoben.

Fig. 1.

Tetrahydro-alstonin steht nicht nur in bezug auf das UV.-Spektrum dem Nor-melinonin-A am nächsten, sondern auch Smp., Drehung und IR.-Spektrum sind mit denjenigen von Nor-melinonin-A sozusagen identisch. Herr Dr. R. C. Elderfield (New York) stellte uns freundlicherweise eine kleine Menge Tetrahydro-alstonin zur Verfügung, und es war uns nun ein leichtes, zu zeigen, dass die beiden Verbindungen tatsächlich identisch sind. Für Tetrahydro-alstonin (Nor-melinonin-A) wird bis jetzt die Formel III geschrieben⁴⁾; auf Grund des IR.-Spektrums würden wir die Formel IV vorziehen, und daraus ergibt sich für Melinonin-A selbst die Konstitution V:



Die Struktur des Alstyrins, des wichtigsten Abbauprodukts des Melinonin-A, lässt allerdings noch eine ganze Reihe weiterer Möglich-

¹⁾ N. J. Leonard & R. C. Elderfield, J. org. Chem. **7**, 556 (1942).

²⁾ M. M. Janot & R. Goutarel, C. r. **229**, 362 (1949).

³⁾ Raymond-Hamet, C. r. **232**, 2354 (1951).

⁴⁾ R. C. Elderfield & A. P. Gray, J. org. Chem. **16**, 506 (1951).

keiten für die Formulierung von Melinonin-A zu, und es sind auch Konstitutionsformeln möglich, in welchen der Ring E anders aufgebaut ist. Da aber experimentelles Material für derartige Spekulationen vorderhand fehlt, halten wir es nicht für angebracht, weitere Möglichkeiten heute schon zu formulieren.

II. Das Melinonin-B.

Die Darstellung des nur in sehr geringer Menge anfallenden Melinonin-B-chlorids findet sich im experimentellen Teil. Die Bruttoformel dieses ebenfalls quaternären Chlorids ist $C_{20}H_{29}ON_2^+Cl^-$; der Smp. liegt bei 305—306°. Auf diese Bruttoformel stimmen auch die Verbrennungswerte des krist. Perchlorats (Smp. 247—248°) und des krist. Pikrats (Smp. 250—252°). Das UV.-Spektrum ist fast identisch mit demjenigen des Yohimbans¹⁾; es lässt sich daraus ersehen, dass es sich beim Melinonin-B um ein α , β -disubstituiertes Indol handelt, das kein weiteres Chromophoresystem besitzt.

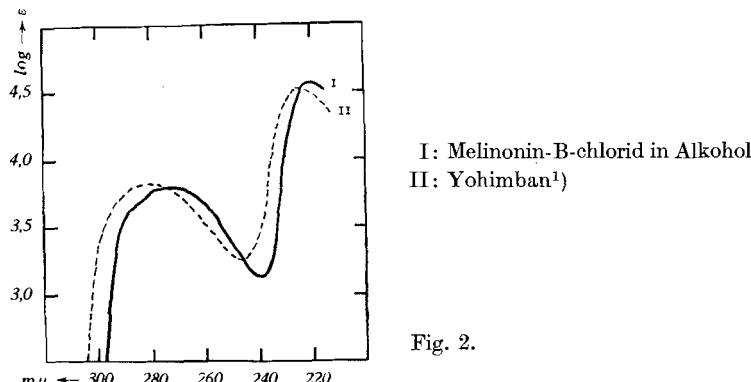


Fig. 2.

Für eine chemische Bearbeitung des Melinonin-B hatten wir zu wenig Material. Aus 12 kg Rinde und Holz haben wir nur 340 mg reines Chlorid isoliert. Kristallisiertes Melinonin-B-chlorid zeigt selbst bei 100 mg/kg Frosch keine Lähmungserscheinungen; es ist also sehr wenig toxisch.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem Kofler-Block bestimmt und nicht korrigiert; Fehlergrenze bis $250^\circ \pm 2^\circ$, darüber $\pm 3^\circ$.

In zahlreichen Versuchen haben wir die beste Aufarbeitungsmethode gesucht, und zugleich haben wir diese ersten, noch amorphen Produkte unserer Vorversuche dazu benutzt, um uns über die Toxizität der Alkaloide von Str. melinoniana zu orientieren.

A. Extraktion des Rindenmaterials.

Die anschliessend durchgeföhrten Hauptversuche setzen sich aus folgenden Stufen zusammen:

Extraktion des Rindenmaterials mit Wasser (= Lösungen W).

¹⁾ J. Jost, Helv. 32, 1299 (1949).

Extraktion des Rindenmaterials mit Methanol + 3% Eisessig (= Lösungen M).

Fällung der basischen Bestandteile als Reineckate.

Fraktionierung der Reineckate aus Aceton-Wasser.

Chromatographieren der Reineckate und Verwandeln der Reineckatfraktionen in die krist. Chloride.

1. Extraktion des Rindenmaterials mit Wasser. 3,5 kg gemahlene Rinde wurden trocken in einen Perkolator eingefüllt und mit Wasser extrahiert. Nachdem 40 l durchgelaufen waren, gab eine Probe des Extraks keinen Niederschlag mehr mit *Mayer's* Reagens. Um das Wachstum von Mikroorganismen zu verhindern, wurde der Extrakt bis zum Eindampfen mit Toluol bedeckt und im Eisschrank aufbewahrt. Das Lösungsmittel wurde nachher i. V. bei 50° Badtemperatur abdestilliert. Das zurückbleibende schaumige Öl wog 525 g und war hygroskopisch. Es wurde in 2,5 l destilliertem Wasser gelöst. Daraus wurden nach der von *Panouse¹⁾* gegebenen Vorschrift die Reineckate ausgefällt: Durch tropfenweises Zugeben von konz. HCl wurde auf pH 2 eingestellt. Sodann wurde auf einmal eine Lösung von 30 g Reineckesalz in 200 cm³ Eisessig und 400 cm³ destilliertem Wasser zugefügt. Nach Stehen im Eiskasten über Nacht wurde vom dicken, hellbraunen Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat war immer noch dunkelbraun und wurde nochmals wie oben beschrieben mit Reineckesalzlösung versetzt. Zur völligen Ausfällung der Alkaloide als Reineckate waren total 75 g Reineckesalz nötig. Die ganze Menge der Reineckate W wurde nach dem Absaugen vom Filtrat mit wenig 1-promill. HCl und nachher mit Äther gewaschen. Sie wurden im Vakuumexsikkator über KOH-Pillen bis zur Staubtrockne getrocknet. Nach dem Pulverisieren wogen diese braunrosa gefärbten Reineckate W: 115 g.

2. Extraktion des Rindenmaterials mit Methanol + 3% Eisessig. Die mit Wasser bereits extrahierten 3,5 kg Rinde wurden anschliessend mit Methanol ausgezogen, dem 3% Eisessig zugefügt worden war. Nachdem 33,3 l perkoliert waren, gab eine Probe mit *Mayer's* Reagens keinen Niederschlag mehr. Bei 40° Badtemperatur wurde zur Trockne eingedampft. Als Rückstand blieb ein braunes Pulver, das 152 g wog. Es wurde in 200 cm³ Alkohol aufgenommen, zur Ausfällung der Harze mit 500 cm³ Wasser versetzt und nach eintägigem Stehen im Eiskasten von den Harzen abfiltriert. Aus dem Filtrat wurde der Alkohol i. V. entfernt. Mit konz. HCl wurde auf Kongo angesäuert und mit 500 cm³ Äther in 5 Portionen ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung wurde dann unter Eiskühlung mit konz. NaOH alkalisch gemacht; wegen Emulsionsbildung konnte nicht ausgeschüttelt werden. Deshalb wurde mit total 1,5 l Äther auszentrifugiert. Der Ätherextrakt, welcher die nicht quaternären Basen enthielt, wurde mit Pottasche getrocknet und zur Trockne gebracht. Er stellte einen hellbraunen Schaum dar, der 4,0 g wog und nicht weiter untersucht wurde.

Die wässrige Lösung wurde mit konz. HCl wieder auf pH 2 eingestellt und mit einer Lösung von 40 g Reineckesalz in 266 cm³ Eisessig und 540 cm³ destilliertem Wasser versetzt. Nach eintägigem Stehen im Eisschrank wurde von den ausgeschiedenen Reineckaten M abgenutscht und mit 1-promill. HCl und Äther gewaschen. Im Filtrat waren mit *Mayer's* Reagens keine Alkaloide mehr nachzuweisen; es wurde verworfen. Die Reineckate M wurden im Vakuumexsikkator über KOH-Pillen bis zur vollständigen Trocknung aufbewahrt. Das hellbraune Pulver wog 50,0 g.

Insgesamt wurden auf diese Weise 12,5 kg *Strychnos melinoniana* Holz (3,0 kg) und Rinde (9,5 kg) extrahiert und aus den Extrakten die Reineckate dargestellt.

3. Fraktionierung der Reineckate aus Aceton-Wasser. Die weitere Reinigung der Reineckate erfolgte nach dem von *Wieland²⁾* eingeführten Verfahren, welches später von *Karrer & Schmid³⁾* und in neuester Zeit auch von *King⁴⁾* mit Erfolg verwendet wurde.

¹⁾ *J. J. Panouse*, Bl. **1949**, 595.

²⁾ *H. Wieland* und Mitarb. A. **527**, 160 (1937); **536**, 68 (1938); **547**, 140, 156 (1941); **558**, 144 (1947); D.R.P. 695 066, 18. Juli 1940.

³⁾ *P. Karrer & H. Schmid*, Helv. **29**, 1853 (1946).

⁴⁾ *H. King*, Soc. **1949**, 3264.

50,0 g Reimeckat M wurden in 500 cm³ absolutem Aceton 3 Std. unter zeitweisem Umschwenken stehengelassen und nachher die Lösung vom Rückstand abfiltriert. Der unlösliche Teil wurde dreimal mit je 50 cm³ abs. Aceton verrieben und durch Filtration jeweils von der Acetonlösung getrennt. Der Rückstand stellte ein dunkelbraunes Pulver dar, welches 9,45 g wog. Es wurde verworfen. Die Filtrate wurden vereinigt, i. V. auf 500 cm³ eingeengt und dann unter Röhren langsam mit 2,5 l 70° heissem Wasser versetzt. Nach Erkalten wurde vom ausgeschiedenen roten Öl abdekantiert. Der ölige Rückstand wurde i. V. getrocknet und wog dann 27,5 g. Er wurde wieder in 275 cm³ abs. Aceton gelöst und unter Röhren mit 1375 cm³ 70° heissem Wasser versetzt. Nach Erkalten wurde wieder vom ausgeschiedenen Öl abdekantiert und dieses i. V. getrocknet. Der wasserunlösliche Teil der Reineckate M wog nach der zweiten Fällung 24,5 g. Er wurde ein drittes Mal in absolutem Aceton (245 cm³) gelöst und mit 70° heissem Wasser (1225 cm³) ausgefällt. Nach der dritten Fällung wog der wasserunlösliche Teil der Reineckate M noch 21,0 g. Alle Fällungsmutterlaugen wurden vereinigt und i. V. zur Trockne gebracht; der Rückstand wog 10,6 g (= wasserlösliche Reineckate M).

4. Chromatographieren der Reineckate M. Alle Chromatographiesäulen und die Auffanggefässe für die Eluate wurden mit einem schwarzen Papier umgeben, da auch wir festgestellt hatten, dass die Aluminiumoxydsäulen, welche mit Reineckaten beladen rot gefärbt waren, am Licht ausbleichten¹⁾. Das zur Eluierung verwendete Aceton wurde durch mehrstündigtes Kochen über CaCl₂ und nachfolgendes Abdestillieren gereinigt.

23,3 g wasserunlösliche Reineckate M (21,0 g aus der obigen + 2,3 g einer früheren analogen Aufarbeitung) wurden in 60 cm³ abs. Aceton gelöst und auf eine Säule von 800 g Aluminiumoxyd (*Ciba* grob, nicht aktiviert; Säule 6,5 × 21,0 cm) gegossen. Bei der Eluierung mit abs. Aceton waren keine markanten Trennungsschichten oder Farbunterschiede an der Säule zu beobachten. Die obersten 9 cm des Aluminiumoxyds waren nach Durchlauf von 500 cm³ Aceton braungelb, die mittleren 8 cm schwach rosa und die untersten 4 cm rot gefärbt. Das Eluat war zuerst blutrot, dann hellrot, orange, gelb bis hellgelb gefärbt.

Faktion	cm ³	Lösungsmittel	Farbe	Bemerkungen
1	3750	abs. Aceton	rot-hellgelb	19,24 g roter Schaum
2	1500	Aceton-Methanol 9:1	rot bis gelb	1,26 g brauner Schaum
3	1000	Aceton-Methanol 1:1	orange	0,76 g brauner Schaum
			21,26 g	

Die fehlenden 2,04 g wurden vernachlässigt.

Die einzelnen Eluatfraktionen wurden bei 40° Badtemperatur i. V. eingedampft und noch 4 Std. bei 50° und 14 mm Hg getrocknet. Die rot oder braun gefärbten Öle wurden nun durch mehrmaliges Auskochen mit abs. Äther vom gebildeten Di- und Tri-acetonylalkohol befreit²⁾. Nachher konnte die ganze Fraktion i. V. jeweils zu einem trockenen Schaum aufgeblasen werden. Vor dem Wägen wurde 12 Std. bei 0,4 mm Hg über P₂O₅ getrocknet.

Die Fraktion 1 des ersten Chromatogramms wurde in 15 cm³ abs. Aceton gelöst, mit 60 cm³ Benzol versetzt und ein zweites Mal an Aluminiumoxyd (620 g, *Ciba* grob, durch Erhitzen auf 210° i. V. während 5 Min. aktiviert; Säule 5,0 × 30,0 cm) adsorbiert. Das Aluminiumoxyd war in 800 cm³ einer Mischung von Benzol-Aceton 4:1 in die Säule eingefüllt und mit 500 cm³ derselben Mischung nachgewaschen worden.

¹⁾ *H. King*, Soc. 1949, 3264.

²⁾ Diese Selbstkondensationsprodukte des Acetons an Aluminiumoxyd wurden auch von *P. Karrer & H. Schmid*, Helv. 29, 1853 (1946), und von *H. King*, Soc. 1949, 3266, beobachtet und auf die gleiche Weise entfernt.

Entwicklung des zweiten Chromatogramms:

Fraktion	cm ³	Lösungsmittel	Farbe	Bemerkungen
1	500	Benzol-Aceton 4:1	hellgelb	ca. 15 cm ³ gelbes Öl ¹⁾
2	3500	Benzol-Aceton 3:1	rot	2,91 g roter Lack
3	2150	Benzol-Aceton 2:1	rot	6,49 g roter Schaum
4	2600	Benzol-Aceton 2:1	rot	5,14 g roter Schaum
5	2550	Aceton	rot bis gelb	3,12 g roter Schaum
	1850	Methanol	gelb-orange fluoreszierend	1,53 g brauner Schaum 19,19 g

Jede Fraktion wurde durch ca. zehnmaliges Auskochen mit je 20 cm³ abs. Äther von den Di- und Triacetonylalkoholen befreit und vor dem Wägen wie oben im H. V. über P₂O₅ 12 Std. lang getrocknet.

5. Verwandlung der zweimal chromatographierten Reineckate in die krist. Chloride²⁾. Fraktion 1 (= 2,91 g dunkelroter Lack) wurde in 35 cm³ Aceton gelöst und mit 11,8 cm³ dest. Wasser verdünnt. Dazu wurden tropfenweise unter Rühren 90,0 cm³ einer heißen Silbersulfatlösung³⁾ (3,80 g Ag₂SO₄ in 500 cm³ heißem Wasser) gegeben. Nach 4 Std. wurde vom ausgefallenen Silberreineckat abgenutscht und zweimal mit wenig dest. Wasser gewaschen. Das mit dem Waschwasser vereinigte Filtrat wurde nun mit 19,4 cm³ einer heißen Bariumchloridlösung³⁾ (5,954 g BaCl₂, 2 H₂O in 200 cm³ Wasser) versetzt und bis zum Erkalten stehengelassen. Das Bariumsulfat wurde durch Absaugen durch eine dünne Schicht Hyflo-Super-Cel vom nunmehr hellgelben Filtrat getrennt und zweimal mit wenig Methanol nachgewaschen. Es wurde i. V. bei 40° zur Trockne eingedampft und über Nacht im Vakuumexsikkator über P₂O₅ getrocknet. Um vom überschüssigen BaCl₂ abzutrennen, wurde der Rückstand fünfmal mit je 20 cm³ abs. Alkohol ausgekocht. Nach Abdestillieren des Alkohols blieben 1,33 g eines graugelben Schaumes zurück. Nach Aufnehmen in wenig abs. Alkohol und vorsichtigem Versetzen mit Aceton kristallisierten 770 mg Melionin-A-chlorid in Form von kleinen weißen Nadelchen. Aus der Mutterlauge konnten noch 30 mg Kristalle gewonnen werden. Smp. 249—251°, unter Zersetzung.

Farbreaktionen von analysenreinem Melionin-A-chlorid:

- mit konz. H₂SO₄ : gelb,
- mit konz. HNO₃ : gelb bis braun,
- mit konz. HCl : nil,
- mit konz. H₂SO₄ + FeCl₃ : nil,
- mit konz. H₂SO₄ + Cr₂O₇²⁻ : nil : keine Otto-Reaktion,
- mit Eisessig + FeCl₃ : nil.

Eine Dosis von 20 mg/kg Frosch bewirkte keine Lähmungserscheinungen.

Das Kristallisieren des Melionin-A-chlorids bietet anfänglich ziemlich grosse Schwierigkeiten. Am besten gelingt es, wenn man das schaumige Chlorid mit so wenig Alkohol versetzt, dass es in der Kälte gerade gelöst ist und nun in einem siedenden Wasserbad tropfenweise Aceton zugibt. Wenn ungefähr dreimal soviel Aceton wie Alkohol zugegeben sind, beginnt sich eine weiche Gallerte zu bilden, die bald das ganze Reagensglas füllt. Durch Zufügen von wenigen Tropfen Alkohol in der Siedehitze und unter Reiben mit einem Spatel kann diese Gallerte jedoch rasch in ein schönes Kristallisat verwandelt werden.

¹⁾ = Triacetylalkohol, vgl. H. King, Soc. **1949**, 3266.

²⁾ Nach J. Kapfhammer, Z. physiol. Ch. **191**, 182 (1932).

³⁾ Vgl. P. Karrer & H. Schmid, Helv. **29**, 1862 (1946).

Zur Analyse wurde Melinonin-A-chlorid dreimal aus einem siedenden Gemisch von Alkohol-Aceton umkristallisiert. Die feinen weissen Nadelbüschel schmolzen dann bei 260—261°.

Melinonin-A-chlorid ist hygroskopisch und nimmt an der Luft sofort Kristallwasser auf. Je nach der Dauer der Trocknung und nach der Zeitspanne zwischen Trocknung und Verbrennung werden deshalb verschiedene Werte gefunden, die durch verschiedenen Kristallwassergehalt erklärt werden können. In Methanol und Äthanol ist Melinonin-A-chlorid gut löslich.

Ein Teil der Substanz wurde ungetrocknet zur Analyse gegeben:

$C_{22}H_{27}O_3N_2^+Cl^-$, H_2O	Ber. C 62,77	H 6,94	N 6,65	Cl 8,42	1 H_2O 4,3 %
	(420,93)	Gef. „	62,44	„ 6,91	„ 7,23 „ 9,38 „ 4,99%

Ein Teil der Substanz wurde vor der Verbrennung 12 Std. bei 0,01 mm Hg und Zimmertemperatur über P_2O_5 getrocknet:

$C_{22}H_{27}O_3N_2^+Cl^-$, $\frac{1}{2} H_2O$	Ber. C 64,14	H 6,85	N 6,95	Cl 8,65%
	(411,92)	Gef. „	64,39; 64,21 „ 6,93; 6,86 „ 6,77; 6,98 „ 8,21; 8,73%	
		$[\alpha]_D^{26} = -121^\circ; -119^\circ (\pm 4^\circ)$ (c = 0,670 in Wasser)		
		$[\alpha]_D^{28} = -120^\circ; -119^\circ (\pm 4^\circ)$ (c = 0,430 in Wasser)		
		$[\alpha]_D^{20} = -107^\circ; -105^\circ (\pm 4^\circ)$ (c = 0,655 in Wasser)		

Aus der Fraktion 2 und 3 der zweiten Reineckatchromatographie wurde das gleiche Melinonin-A-chlorid erhalten, während die Fraktion 4 das Melinonin-B-chlorid lieferte, auf das später eingegangen wird.

Bei der *Fraktion 2* wurden aus 6,49 g rotbraunem Reineckatschaum 2,41 g amorphes Chlorid gewonnen, welche 1,40 g krist. Melinonin-A-chlorid lieferten.

$C_{22}H_{27}O_3N_2^+Cl^-$, H_2O	Ber. C 62,77	H 6,94	N 6,65	Cl 8,42	1 OCH_3 7,36%
(420,93)	*	Gef. „	62,75 „ 6,79 „ 6,71 „	9,92%	
	*		„ 62,42 „ 6,42 „	9,64%	
			„ 62,73 „ 6,66 „ 6,83 „		7,40%

• (Die beiden mit * bezeichneten Verbrennungen ergaben Rückstände, die aber bei den CH-Werten verrechnet worden sind. Dies ist auch der Grund für die zu hohen Cl-Werte: die Rückstände sind nicht entferntes $BaCl_2$.)

$$[\alpha]_D^{25} = -100^\circ; -98^\circ (\pm 4^\circ) \text{ (c = 0,620 in Wasser)}$$

Die *Fraktion 3* (= 5,14 g hellroter Reineckatschaum) lieferte 3,64 g amorphes Chlorid, aus dem noch 800 mg krist. Melinonin-A-chlorid gewonnen werden konnten.

$C_{22}H_{27}O_3N_2^+Cl^-$	Ber. C 65,58	H 6,72	N 6,95	Cl 8,80	1 OCH_3 7,70%
(402,91)	Gef. „	65,95; 65,77 „ 6,77; 6,98 „ 7,20 „	7,93 „		7,87%

Ein Teil dieses krist. Chlorids wurde dreimal aus siedendem Alkohol-Aceton-Gemisch umkristallisiert und ungetrocknet zur Analyse gegeben:

$C_{22}H_{27}O_3N_2^+Cl^-$, H_2O	Ber. C 62,77	H 6,94	N 6,65	Cl 8,42	1 OCH_3 7,36%
(420,93)		Gef. „	62,96 „ 6,94 „ 6,77 „	9,28 „	7,46%
			$[\alpha]_D^{25} = -111^\circ; -116^\circ; -114^\circ (\pm 4^\circ) \text{ (c = 0,404 in Wasser)}$		

B. Salze und Derivate von Melinonin-A.

a) Melinonin-A-chlorid: Ermittlung der C-Methylgruppe: Für diese Bestimmungen wurde dreimal aus siedendem Alkohol-Aceton-Gemisch umkristallisiert und mindestens 12 Std. bei 0,01 mm Hg und Zimmertemperatur über P_2O_5 und Paraffin getrocknet.

$C_{22}H_{27}O_3N_2^+Cl^-$, H_2O	Ber. 1 OCH_3 7,36	1 NCH_3 3,56	1 CCH_3 3,56%
(420,93)	Gef. „ 7,41; 7,53; 7,54	„ 4,24 „	3,74%

b) Melinonin-A-perchlorat: Alle krist. Chloride, die aus den Fraktionen 1—3 (s. oben) gewonnen werden konnten, wurden in der gleichen Weise in die Perchlorate verwandelt: jeweils 100 mg Melinonin-A-chlorid wurden in 5 cm³ dest. Wasser gelöst und aufgekocht. In der Siedehitze wurden ein paar Tropfen 20-proz. Perchlorsäure zugegeben,

wobei das Perchlorat sofort als weisser krist. Niederschlag ausfiel. Nach Erkalten wurde abgenutscht und getrocknet. Es resultierten jeweils 100 mg Perchlorat vom Smp. 294—296°. Zur Analyse wurden die weissen Plättchen dreimal aus siedendem Wasser umkristallisiert, wobei der Smp. auf 299—300° stieg. Die Perchlorate wurden bei 0,01 mm Hg und Zimmertemperatur 14 Std. über P_2O_5 und Paraffin getrocknet.

$C_{22}H_{27}O_3N_2^+ClO_4^-$ (466,91)	Gefunden	Ber.	Franktion 1	Franktion 2	Franktion 3
C 56,59	56,53; 56,56; 56,31; 56,49	56,36; 57,25; 56,70; 56,46			56,52%
H 5,80	5,81; 5,99; 6,01; 5,84	5,89; 5,93; 6,01; 6,06			6,04%
N 6,00	5,96; 6,00; 6,00; 6,02	5,95; 5,67			5,98%
Cl 7,59	7,41; 8,77; 7,87; 7,77	7,74; 8,12			7,78; 7,58%

Beim Trocknen bei 0,01 mm Hg und 120° zeigte sich nach 8 Std. keine Gewichtsabnahme.

c) Papierchromatographie der Melinonin-A-Salze: Melinonin-A-chlorid und -perchlorat wurden nach der aufsteigenden Methode an *Whatman* Nr. 1-Papier in Butanol, welches mit Wasser gesättigt war in verschiedenen Verdünnungsreihen (100 γ, 50 γ, 25 γ, 12,5 γ) chromatographiert. Es wurden für das Chlorid RF-Werte von 0,52—0,57 gemessen. Zur Entwicklung wurden die Papiere jeweils 2 Std. bei 80° getrocknet und dann mit Kaliumjodoplatinat-Reagens¹⁾ besprüht. Die alkaloidhaltigen Flecken wurden sofort blauviolett angefärbt, während sich das übrige Papier rot färbte. Nach ein paar Wochen waren nur noch die Alkaloidflecken sichtbar, während das übrige Papier ausgebleicht war. Es konnte immer nur ein einziger Fleck beobachtet werden, auch bei einem Versuch, bei dem man immer 25 γ eines Perchlorates mit 25 γ eines andern auf die gleiche Stelle getropft hatte und in mit Wasser gesättigtem Butanol laufen liess.

d) Nor-melinonin-A und dessen Salze, Rückverwandlung des tertiären Nor-melinonins-A in das quaternäre Melinonin-A-chlorid: *Nor-melinonin-A-Base*: Entsprechend dem Verfahren von *Karrer & Schmid*²⁾ wurden 100 mg Melinonin-A-chlorid in einem Molekulardestillationskolben (vgl. *Helv.* **26**, 1767 (1943)) in wenig Methanol gelöst und das Methanol i. V. langsam derart verdampft, dass das Chlorid den Kolbenboden als möglichst gleichförmige Lackschicht bedeckte. An einer Quecksilberpumpe wurde möglichst rasch bei 0,001 mm Hg in einem Metallbad auf 220° erhitzt. Von 220—240° sublimierten innerst 5 Min. 70 mg hellgelbe Kristalle (rohes nor-Melinonin-A) auf den mit Kohlensäure-Aceton gekühlten Kondensationszapfen. Zwischen 240—260° sublimierten weitere 5 mg dunkelgelbe, z. T. ölige Kondensationsprodukte. Die 70 mg wurden sofort vom Kühlzapfen abgeschabt: Smp. 208—210°.

Zur Analyse wurde das Sublimat siebenmal aus Benzol-Petroläther umkristallisiert, doch waren die Nadelbüschel auch nach Kochen mit Tierkohle und Filtern durch Aluminiumoxyd noch etwas gelb gefärbt. Der Smp. war auf 211—213° gestiegen. Die Substanz wurde 50 Std. bei 0,01 mm Hg und Zimmertemperatur über P_2O_5 und Paraffin getrocknet.

$C_{21}H_{24}O_3N_2$	Ber. C 71,57 (352,42)	H 6,86 Gef. , 71,66; 71,66 „	1 OCH_3 8,81 6,99 „	1 CCl_3 4,27% 8,89; 8,65 „	3,43%
Aktiver „H“	Ber. 2 „H“ 0,58%	Gef. kalt 0,56; 0,57;	heiss 0,57; 0,56%		

$$[\alpha]_D^{21} = -109^\circ; -106^\circ; -104^\circ (\pm 4^\circ) \quad (c = 0,595 \text{ in Chloroform})$$

In einer späteren Tertiarisierung von 2,25 g Melinonin-A-chlorid wurden in 11 Destillationen von je 200 mg 1,90 g rohes Nor-melinonin-A gewonnen. Durch einmaliges Umkristallisieren aus abs. Alkohol wurden 1,27 g rein weisses Nor-melinonin-A in Form von schönen Nadeln vom Smp. 225—226° erhalten.

¹⁾ Lösung 1: 1 g $PtCl_4$, 2 H_2O in 6 cm^3 Wasser und 20 cm^3 n. HCl; Lösung 2: 9 g KJ in 90 cm^3 Wasser. Daraus wurde das Reagens hergestellt: 1 cm^3 von Lösung 1 + 9 cm^3 von Lösung 2 + 20 cm^3 H_2O .

²⁾ *P. Karrer & H. Schmid, Helv.* **29**, 1853 (1946).

Nor-melinonin-A-hydrochlorid: Beim Versetzen von 100 mg Nor-melinonin-A in 3 cm³ abs. Alkohol mit wenigen Tropfen konz. HCl fiel das Hydrochlorid als weisser krist. Niederschlag aus. Nach Stehen über Nacht im Eiskasten wurde abfiltriert und zur Analyse zweimal aus abs. Alkohol-Äther umkristallisiert. Die feinen weissen Nadelchen zeigten einen Smp. von 274—276°, der nach 48 Std. Trocknen bei 0,005 mm Hg und Zimmertemperatur über P₂O₅ und Paraffin nicht verändert war.

C ₂₁ H ₂₄ O ₃ N ₂ , HCl	Ber. C 64,83	H 6,48	N 7,20%
(388,88)	Gef. , ,	64,63	6,20 , , 7,34%

Nor-melinonin-A-jodmethylat (Melinon-A-jodid): 170 mg Nor-melinonin-A wurden in 2 cm³ Benzol gelöst und mit 1 cm³ Methyljodid in einem Bombenrohr eingeschlossen. Es wurde 2 Std. auf 80° (Badtemperatur) erhitzt. Während dieser Zeit war das Jodmethylat schon in der Hitze zum grössten Teil kristallin ausgefallen. Nach Öffnen der Bombe wurde ihr Inhalt zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus Alkohol-Äther kristallisiert. Smp. 226—227°. Zur Analyse wurde zweimal aus Alkohol-Äther umkristallisiert, wobei der Smp. auf 236—238° stieg. Die Substanz wurde 48 Std. lang bei 0,01 mm Hg und Zimmertemperatur über P₂O₅ und Paraffin getrocknet.

C ₂₂ H ₂₇ O ₃ N ₂ ⁺ J ⁻ , ½ H ₂ O	Ber. C 52,49	H 5,61	N 5,56%
(503,38)	Gef. , ,	52,74	5,37 , , 5,74%

Verwandlung von Nor-melinonin-A-jodmethylat in Melinonin-A-chlorid: 160 mg krist. nor-Melinonin-A-jodmethylat wurden mit 1 g AgCl (20fache Menge, frisch gefällt, mit viel Wasser und nachher mit Methanol gewaschen und mit Äther getrocknet) 1 Std. lang in 20 cm³ Methanol am Rückfluss gekocht. Nach Abnutschen vom AgJ und überschüssigen AgCl wurde der Rückstand nochmals mit 10 cm³ Methanol ausgekocht, abfiltriert und das Filtrat dem ersten Filtrat zugegeben. Nach Eindampfen zur Trockne hinterblieben 140 mg hellgelber Schaum. Er wurde aus einem siedenden Gemisch von Alkohol-Aceton kristallisiert: 80 mg Kristalle, Smp. 249—252°. Nach nochmaligem Umkristallisieren: 256—257°, keine Depression mit analysenreinem Melinonin-A-chlorid.

e) Verseifungsversuche am Nor-melinonin-A. 300 mg krist. Nor-melinonin-A wurden mit 3,4 g Ba(OH)₂, 8 H₂O (25fache theoretische Menge) in 150 cm³ Methanol 6 Std. am Rückflusskühler gekocht. Nach Erkalten wurde durch tropfenweises Zugeben von konz. HCl auf Kongopapier angesäuert und 12 Std. stehengelassen. Dann wurde auf dem Wasserbad i. V. zur Trockne eingedampft. Der weisse krist. Rückstand roch noch stark nach HCl. Nach 4ständigem Aufbewahren im Vakuumexsikkator über P₂O₅ hat man den Rückstand dreimal mit je 50 cm³ abs. Alkohol ausgekocht, um vom Bariumchlorid zu trennen. Nach Abdampfen des Alkohols i. V. wog der teils kristalline, teils schaumige weisse Rückstand 320 mg. Nach nochmaligem Trocknen über P₂O₅ wurde er wieder in 10 cm³ abs. Alkohol aufgenommen und von wenig unlöslichem Rückstand filtriert. Nach Einengen auf 2,5 cm³ kristallisierte schon in der Hitze eine schön weisse Substanz in Prismen vom Smp. 266—268°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus abs. Alkohol stieg der Smp. auf 270—271°. Vor der Analyse wurde 40 Std. bei 0,02 mm Hg und Zimmertemperatur über P₂O₅ und Paraffin getrocknet.

Ber. 1 OCH ₃ 8,28%	Gef. OCH ₃ 8,41%
-------------------------------	-----------------------------

260 mg krist. Nor-melinonin-A wurden in 7,5 cm³ Methanol und 1,50 g KOH 30 Min. am Rückfluss gekocht. Trotz Einengen auf die Hälfte und Stehen über Nacht im Eiskasten konnte kein Kaliumsalz isoliert werden. Mit HCl wurde deshalb auf Kongo angesäuert und vom ausgefallenen KCl abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt bis zur Trockne und 3 Std. über P₂O₅ i. V. getrocknet. Nach Aufnehmen in abs. Alkohol wurde wieder vom KCl abfiltriert. Da das Filtrat nicht kristallisiert werden konnte, wurde es zur Trockne eingeeengt, bei 12 mm Hg und 80° über P₂O₅ und Paraffin während 3 Std. getrocknet und als gelber Schaum zur Analyse gegeben.

Gef. C 58,82; 59,09	H 7,43; 7,47	OCH ₃ 4,22; 4,03%	Rückstand 0,5%
---------------------	--------------	------------------------------	----------------

f) Versuche zur Benzoylierung, Acetylierung und Kondensation mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Ein Benzoylierungsversuch von Nor-melinonin-A in

Pyridin mit Benzoylchlorid in der Wärme ergab nur ein rotes Öl, welches nicht kristallisiert werden konnte.

Bei einem Acetylierungsversuch in Pyridin mit Acetanhydrid wurde nach 6tägigem Stehen nur reines Nor-melinonin-A isoliert.

30 mg krist. Nor-melinonin-A wurden in Alkohol mit einer Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazinsulfat versetzt. Nach Verdünnen mit Wasser war nach 5tägigem Stehen kein Niederschlag eines gebildeten 2,4-Dinitrophenylhydrazons zu beobachten.

C. Das Ringgerüst des Melinonins-A.

a) Zinkstaubdestillation von Nor-melinonin-A. Die Destillation wurde in der von Schmid, Ebnöther & Karrer¹⁾ beschriebenen Apparatur mit frisch bereitetem elektrolytischem Zinkstaub²⁾ bei 400° im Wasserstoffstrom durchgeführt. Insgesamt wurden 25mal je 20 mg rohes Nor-melinonin-A der Zinkstaubdestillation unterworfen. Die gesammelten gelbbraunen Destillate wogen 150 mg. Das Öl roch stark nach Indolbasen und gab eine karminrote Ehrlich'sche Reaktion. Es wurde in 20 cm³ Äther aufgenommen und mit je 2 cm³ 2-n. Essigsäure 13mal ausgeschüttelt. Der Essigsäureauszug gab eine starke Fällung mit Mayer's Reagens. Er wurde unter Eiskühlung mit konz. NaOH alkalisch gemacht und mit je 20 cm³ Äther viermal ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Pottasche getrocknet. Sie hinterliess nach Abdampfen des Äthers 35 mg eines milchigen Öls, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Die ursprüngliche ätherische Lösung wurde unter Eiskühlung mit je 2 cm³ n. HCl 15mal ausgeschüttelt. Der Salzsäureauszug wurde mit konz. NaOH unter Eiskühlung sofort alkalisch gemacht und mit je 15 cm³ Äther viermal extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung blieben 55 mg eines braunen Öls zurück, das keinen Niederschlag mit Mayer's Reagens gab. Es liess sich nicht mit Wasserdampf destillieren (vgl. Schmid, Ebnöther & Karrer, loc. cit.). Es wurde in 5 cm³ Benzol-Petroläther 1:1 gelöst und an 2,0 g Aluminiumoxyd (Säule 1,2 × 2,0 cm) adsorbiert.

Fraktion	cm ³	Lösungsmittel	Bemerkungen
1	125	Benzol-Petroläther 1:1	25 mg gelbes Öl
2	50	Benzol-Petroläther 3:1	5 mg gelbes Öl
3	75	Benzol	10 mg gelbes Öl

Die erste Fraktion des Chromatogramms wurde bei 0,05 mm Hg und 130° Badtemperatur destilliert. Es destillierten 20 mg zähes gelbes Öl. In wenig abs. Alkohol gelöst, wurde es mit alkoholischer Pikrinsäurelösung im Überschuss versetzt, wobei 20 mg kristallines gelbes Pikrat ausfielen. Zur Analyse wurde dreimal aus Methanol umkristallisiert und 48 Std. bei 0,005 mm Hg und Zimmertemperatur über P₂O₅ und Paraffin getrocknet. Smp. 196—197°.

Gef. C 58,73 H 4,76 N 13,04%

Die ursprüngliche ätherische Lösung wurde mit je 3 cm³ 10-proz. NaHCO₃-Lösung viermal gewaschen, mit Pottasche getrocknet und der Äther abdestilliert. Zurück blieben 60 mg braunes Öl, welches eine starke Ehrlich'sche Reaktion gab. Zur weiteren Reinigung wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm Hg destilliert: Badtemp. 75—90°; 40 mg farbloses Öl; id. 90—130°: 15 mg gelbes Öl.

¹⁾ H. Schmid, A. Ebnöther & P. Karrer, Helv. **33**, 1491 (1950). — Herrn Prof. H. Schmid sind wir für die Überlassung seines Apparates sowie für seine Ratschläge zu grossem Dank verpflichtet.

²⁾ Darst. von el. Zinkstaub nach Dr. F. Hansgirg: F. Kögl, A. **515**, 19 (1935). — Herrn A. Meyer vom analytischen Labor der Metallwerke Dornach möchten wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank für seine Hilfe bei der Zinkstaubdarstellung ausdrücken.

Die 40 mg der ersten Fraktion wurden in 4 cm³ Petroläther gelöst und mit Pikrinsäure, in Benzol gelöst, versetzt, bis sich kein Niederschlag mehr bildete. Nach 2stündigem Stehen wurde abgenutscht und die roten zweigförmigen Nadeln dreimal aus Benzol-Petroläther umkristallisiert: Smp. 115—117°. Vor der Verbrennung wurde das Pikrat 15 Std. bei 0,01 mm Hg und Zimmertemperatur über P₂O₅ und Paraffin getrocknet.

Ber.¹⁾ C 50,92 H 3,65 N 15,14% Gef. C 51,09 H 3,60 N 15,45%

Die 15 mg Öl der zweiten Fraktion (s. oben) wurden auf die gleiche Weise in das Pikrat übergeführt. Die gelben Nadelchen (6 mg) schmolzen bei 204—209°. Sie wurden einmal aus Methanol umkristallisiert und 48 Std. lang bei 0,005 mm Hg und Zimmertemperatur über P₂O₅ und Paraffin getrocknet.

Gef. C 61,15 H 5,01 N 12,22%

b) Selendehydrierung von Nor-melinonin-A und Isolierung des Alstyrs. 570 mg nicht völlig reines Nor-melinonin-A (aus einer alkoholischen Mutterlauge) wurden innig mit 570 mg grauem Selen verrieben und in einem 10 cm³-Kölbchen, das mit einem 20 cm langen Hals versehen war, in ein auf 260° vorgeheiztes Nitratbad gestellt und langsam auf 300° geheizt. Die Reaktion trat sofort ein unter Aufschäumen und Destillation eines roten Öls in den Kolbenhals. Nach 5 Min. wurde aus dem Bad genommen und erkalten gelassen. In einem Mörser wurde das Kölbchen samt Inhalt gut zerstossen und mit Seesand verrieben. Der Inhalt der Reibschale wurde nun mit Benzol 5 Std. und anschliessend mit Methanol 10 Std. lang im Soxhlet extrahiert. Der benzolische Extrakt wurde i. V. vom Lösungsmittel befreit. Als Rückstand blieben 160 mg braun-schwarzes Öl, das stark nach Selenwasserstoff roch. Es gab keine Rotfärbung mit *Ehrlich's Reagens*.

Es wurde in 15 cm³ Chloroform aufgenommen und mit je 5 cm³ 10-proz. NaHCO₃-Lösung zweimal gewaschen. Mit je 10 cm³ 2-n. HCl wurde nun zehnmal ausgeschüttelt. Der Salzsäureauszug wurde mit konz. NaOH unter Eiskühlung alkalisch gemacht und mit 20 cm³ Chloroform in 4 Portionen ausgezogen. Die Chloroformlösung wurde nach Trocknen über Pottasche zur Trockne eingeengt: Rückstand 5 mg Öl.

Die Chloroformlösung, welche die schwächer basischen Anteile enthielt, wurde zur Trockne eingedampft, in 5 cm³ Benzol gelöst und an 5,0 g Aluminiumoxyd (*Ciba* grob, aktiviert wie üblich) adsorbiert.

Fraktion	cm ³	Lösungsmittel	Bemerkungen
1	50	Benzol	60 mg gelbes Öl, teils krist.
2	100	Benzol-Chloroform 1:1	20 mg gelbes Öl
3	150	Chloroform	20 mg gelbes Öl

Der Rest wurde verworfen, da er nur noch dunkle, selenhaltige Produkte enthielt.

Die 60 mg der ersten Fraktion wurden in 5 cm³ Petroläther aufgekocht, filtriert und auf 2 cm³ eingeengt. Beim Stehen über Nacht im Eiskasten kristallisierten 25 mg sechseckige, farblose Platten vom Smp. 103—104°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther wogen die Kristalle noch 16 mg und schmolzen bei 110—111°; Misch-Smp. mit Alstyryl (Smp. 110—111°), das wir von Prof. *M. M. Janot* erhalten hatten: 110—111°. Zur Analyse wurde das dreimal aus Petroläther umkristallisierte Alstyryl 44 Std. bei 0,01 mm Hg und Zimmertemperatur über P₂O₅ und Paraffin getrocknet.

C₁₉H₂₂N₂ Ber. C 81,97 H 7,97 N 10,06%
(278,38) Gef. „ 81,56 „ 7,90 „ 10,13%

Das UV.-Spektrum war innerhalb der Fehlergrenzen mit dem von *Schlittler & Schwarz*²⁾ aus Serpentin isolierten Alstyryl identisch: log ε_{max} = 4,45 bei 324 mμ; log ε_{min} = 3,68 bei 275 mμ.

¹⁾ Für ein Gemisch von 30% Skatolpikrat und 70% β-Äthylindolpikrat, wie es auch von *Schmid, Ebnöther & Karrer* (loc. cit.) gefunden worden ist.

²⁾ *E. Schlittler & H. Schwarz*, Helv. 33, 1475 (1950).

Aus den vereinigten Mutterlaugen des Alstyrlins wurde mit benzolischer Pikrinsäurelösung das Pikrat dargestellt und einmal aus Alkohol umkristallisiert: Smp. 211—213°. Smp. von Alstyrylpikrat von *Schlittler & Schwarz*¹⁾ 211—213°. Misch-Smp. 211—213°.

c) Vergleich mit Tetrahydro-alstonin. Eine Probe von Tetrahydro-alstonin, welche uns Herr Dr. R. C. Elderfield in verdankenswerter Weise zur Verfügung gestellt hatte, schmolz bei 225—226° (Lit. 230—231°); Misch-Smp. von Nor-melinonin-A mit Tetrahydro-alstonin: 225—226°.

D. Das Melinonin-B.

a) Darstellung von krist. Melinonin-B-chlorid. Die Fraktion 4 von Seite 38 (= 3,12 g roter Reineckatschaum) wurde in 5 cm³ abs. Aceton gelöst und an 80 g Aluminiumoxyd (*Ciba* grob, aktiviert wie üblich; Säule 2,5×15,0 cm, eingefüllt mit 150 cm³ abs. Aceton und mit 50 cm³ nachgewaschen) adsorbiert. Eluiert wurde mit abs. Aceton, so lange, bis das anfangs rote Eluat nur noch hellgelb gefärbt war; dies war nach 200 cm³ Durchlauf der Fall. Nach der üblichen Aufarbeitung blieben 2,08 g roter Schaum zurück. Dieser wurde zur Verwandlung in das Chlorid in 25,0 cm³ Aceton gelöst und mit 8,4 cm³ dest. Wasser verdünnt. In der üblichen Weise wurde dann mit 64,3 cm³ Silbersulfat- und 13,9 cm³ Bariumchloridlösung versetzt. Das gelbe schaumige Öl wog nach dem Trocknen 870 mg. Es wurde in kaltem Methanol aufgenommen und vom überschüssigen BaCl₂ abfiltriert. Beim Einengen i. V. schieden sich 130 mg weisse Kristallnadeln ab. Aus der Mutterlauge konnten keine Kristalle mehr isoliert werden. Diese Kristalle unterschieden sich schon dadurch vom Melinonin-A-chlorid, dass sie aus Methanol kristallisiert werden konnten. Sie schmolzen bei 298—299°.

Zur Analyse wurde das Melinonin-B-chlorid dreimal aus abs. Methanol umkristallisiert. Es schmolz dann bei 305—306°. Die Substanz wurde 13 Std. bei 0,01 mm Hg und Zimmertemperatur über P₂O₅ und Paraffin getrocknet.

C ₂₀ H ₂₉ ON ₂ ⁺ Cl ⁻	Ber. C 68,84 (348,95)	H 8,38 Gef. „ 69,15 „	N 8,03 „ 8,31 „	Cl 10,60 7,65 „	1 OCH ₃ 10,16 „	8,88% 0,0; 0,98%
			Ber. 1 NCH ₃ Gef. „	4,32 4,67 „	1 CCH ₃ 0,0 %	4,32% 0,0 %
				[α] _D ²³ = ± 0°; + 5°; + 3° (± 4°)		(c = 0,393 in Wasser)

b) Melinonin-B-pikrat. 30 mg krist. Melinonin-B-chlorid wurden unter Erwärmen in 2 cm³ dest. Wasser gelöst und mit einer wässrigen Pikrinsäurelösung im Überschuss versetzt. Es fielen sofort gelbe Nadeln vom Smp. 250—252° aus. Zur Analyse wurde das Melinonin-B-pikrat noch zweimal aus dest. Wasser umkristallisiert und 24 Std. bei 0,001 mm Hg und Zimmertemperatur über P₂O₅ getrocknet: Smp. 253—255°.

C ₂₀ H ₂₉ ON ₂ ⁺ C ₆ H ₂ O ₇ N ₃ ⁻	Ber. C 57,66 (525,55)	H 5,77 Gef. „ 57,79 „	N 12,93% 5,60 „
			12,99%

c) Melinonin-B-perchlorat. Dieses wurde genau gleich wie das Melinonin-A-perchlorat dargestellt. Aus Wasser kristallisierten bis 1 em lange Nadeln vom Smp. 247—248°. Das zweimal aus Wasser umkristallisierte Präparat wurde bei 0,01 mm Hg und Zimmertemperatur 16 Std. über P₂O₅ und Paraffin getrocknet.

C ₂₀ H ₂₉ ON ₂ ⁺ ClO ₄ ⁻ , ½ H ₂ O	Ber. C 56,92 (421,21)	H 7,17 Gef. „ 56,61 „	N 6,64 6,60 „	Cl 8,40% 6,52 „
				8,22%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem Mikrolabor der organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (Leitung: E. Thommen) und dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA AG.*, Basel.

Die UV.-Spektren hat Herr P. Zoller mit dem Beckman-Spektrophotometer Modell DU der organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel aufgenommen.

Die IR.-Spektren verdanken wir den Herren Dr. E. Ganz (*CIBA AG.*, Basel) und Dr. H. Günthard (ETH., Zürich).

¹⁾ E. Schlittler & H. Schwarz, Helv. 33, 1475 (1950).

Herrn Dr. R. Goutarel, Faculté de Pharmacie, Paris, sind wir für die Diskussion unserer experimentellen Resultate zu grossem Dank verpflichtet.

Zu besonderem Dank verpflichtet sind wir der CIBA AG., Basel, für technische Hilfe bei der Aufarbeitung der Extrakte.

Zusammenfassung.

Aus *Strychnos melinoniana Baillon* wurden die beiden quaternären Indolalkaloide Melinonin-A ($C_{22}H_{27}O_3N_2^+$) und Melinonin-B ($C_{20}H_{29}ON_2^+$) isoliert. Durch Abbau konnte Melinonin-A in Tetrahydro-alstonin übergeführt werden; damit ist zum erstenmal die Konstitution eines südamerikanischen Strychnosalkaloids mit Ausnahme geringfügiger Einzelheiten aufgeklärt worden.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

3. Die Glykoside der Wurzelrinde von Acokanthera friesiorum *Markgr.*

Glykoside und Aglykone, 85. Mitteilung¹⁾
von P. R. O. Bally²⁾, K. Mohr und T. Reichstein.

(5. XI. 51.)

Acokanthera friesiorum Markgr. ist neben *A. schimperi Benth* et *Hook* und *A. longiflora Stapf* eine der Arten der Gattung *Acokanthera*, die in den nördlichen Teilen Ostafrikas auch heute noch von den Eingeborenen ausgiebig zur Bereitung von Pfeilgiften verwendet werden³⁾⁴⁾⁵⁾.

¹⁾ 84. Mitteilung: J. P. Rosselet, A. Hunger & T. Reichstein, Helv. **34**, 2143 (1951).

²⁾ Botanist, The Coryndon Memorial Museum, Nairobi.

³⁾ Vgl. C. Wehmer, „Die Pflanzenstoffe“, Bd. II, 977–978, 2. Aufl. (Jena 1931), sowie Ergänzungsband, p. 4 (1935). K. Braun, „Acokanthera-Arten als Giftpflanzen“, Z. f. angew. Botanik **14**, 511, 534 (1932). W. D. Raymond, „Tanganyika Arrow Poisons“, Tanganyika Notes Records, Nr. 23, p. 1, Juni 1947; ferner derselbe: Analyst **63**, 480 (1938); **64**, 113 (1939).

⁴⁾ Nach L. Lewin, Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **4**, 29 (1894), soll in Ostafrika außerdem auch noch *A. deflersii Schweinf.* viel verwendet werden. Nach *Stapf* handelt es sich aber nur um eine Varietät von *A. schimperi Benth* et *Hook*. Dieselbe Ansicht vertritt Herr R. D. Meikle vom Kew Herbarium (Privatmitteilung vom 21. April 1950).

⁵⁾ Für die unsichere Art aus Somaliland, die zunächst als Pfeilgiftlieferant bekannt wurde und aus der *Arnaud* im Jahre 1882 erstmals Ouabain isolierte, ist 1888 von *Poisson* vorsichtshalber zuerst der vorläufige Name *Carissa ouabaio* vorgeschlagen worden, da das vorhandene Material (nur Blätter und Holz) zwar der *Acokanthera schimperi Benth* et *Hook* (damals *Carissa schimperi A. DC.*) sehr ähnlich war, für eine sichere Identifizierung aber nicht ausreichte. Da die frühere *Carissa schimperi* inzwischen in die Gattung *Acokanthera* eingereiht wurde, hat dann *Cathelineau* („L'ouabaio“, Paris, 1889, p. 9) vorgeschlagen, diesen provisorischen Namen in *Acokanthera ouabaio* abzuändern, was *Arnaud* akzeptiert hat, und seither wird sie als *Acokanthera ouabaio*