

## 132. Über die Alkaloide aus der Rinde von *Strychnos melinoniana* Baillon.

25. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide<sup>1)</sup>

von E. Bächli, C. Vamvacas, H. Schmid und P. Karrer.

Herrn Prof. T. Reichstein zum 60. Geburtstag gewidmet.

(21. V. 57.)

*Strychnos melinoniana* Baillon, eine südamerikanische Strychnacee, ist zuerst von E. Schlittler & J. Hohl<sup>2)</sup> eingehender untersucht worden. Diese Autoren stellten in Übereinstimmung mit King<sup>3)</sup> fest, dass die rohen Extrakte nur sehr geringe Curare-Aktivität aufweisen; dasselbe finden D. Bovet, A. Duce, K. Adank & G. B. Marini-Betolo<sup>4)</sup>. Schlittler & Hohl konnten daraus zwei neue quarternäre Alkaloide, nämlich das Melinonin A in 0,6‰ und Melinonin B in 0,03‰ Ausbeute in kristallisierter Form isolieren.

Durch das Entgegenkommen von Herrn Professor Schlittler, dem wir hiefür bestens danken, sind wir in den Besitz einer grösseren Menge der Rinde von *Strychnos melinoniana* gekommen. Den aus der Rinde erhaltenen Methanol- und Wasserextrakt haben wir nach dem für die Aufarbeitung von Strychnaceen und Calebassencurare bewährten Gang<sup>5)</sup> weiter aufgearbeitet. Da von Schlittler & Hohl<sup>2)</sup> bei ihrer Untersuchung keine tertiären Alkaloide angetroffen worden sind, haben wir anfänglich ebenfalls nur auf quarternäre Alkaloide hin aufgearbeitet. Es zeigte sich aber, dass die Pflanze einen nicht unbeträchtlichen Anteil tertiäre Alkaloide enthält. Diese wurden dann, wo es sich als notwendig erwies, von den quartären abgetrennt. Aus dem Extrakt hat man zunächst die Alkaloide als Reineckate herausgeholt, diese in die Chloride umgewandelt und letztere mehreren Verteilungs-chromatogrammen an Cellulose unterworfen. Der detaillierte Aufarbeitungsgang ist im experimentellen Teil näher beschrieben. Die einzelnen Alkaloide hat man direkt oder in Form ihrer Pikrate in kristallisierter und chromatographisch einheitlicher Form abgetrennt. Insgesamt konnten wir auf diese Weise 14 kristallisierte Alkaloide isolieren<sup>6)</sup>. Zwei dieser Alkaloide, nämlich C und D, erwiesen sich als identisch mit den Opiumalkaloiden l-Narcotin und Thebain. Da die

<sup>1)</sup> 24. Mitteilung, Helv. **40**, 731 (1957).

<sup>2)</sup> Helv. **35**, 29 (1952).

<sup>3)</sup> H. King, J. chem. Soc. **1949**, 955.

<sup>4)</sup> Gazz. chim. ital. **84**, 1141 (1954).

<sup>5)</sup> H. Schmid, J. Kehrle & P. Karrer, Helv. **35**, 1864 (1952); H. Asmis, H. Schmid & P. Karrer, Helv. **37**, 1983 (1954).

<sup>6)</sup> Eine relativ grosse Fraktion, in der sich Melinonin A befand, ist noch nicht vollständig untersucht worden.

ersten Aufarbeitungsstufen in einer chemischen Firma, die auch Opium verarbeitet, vorgenommen worden sind, halten wir es für sehr wahrscheinlich, dass diese beiden Verbindungen keine genuinen Alkaloide aus *Strychnos melinoniana* darstellen<sup>7)</sup>. Immerhin soll diese Frage anhand von neuem Pflanzenmaterial noch überprüft werden.

In den nachfolgenden Tabellen I und II sind die wahrscheinlichsten Summenformeln, Schmelzpunkte der Derivate, Rf-Werte und Farbreaktionen der restlichen 12 Alkaloide aufgeführt.

Tabelle I.

Bezeichnung des Alkaloids	isoliert als . . . ungefähre Ausbeute in ‰	Summenformel	Schmelzpunkt des Pikrates	R <sub>B</sub> -Werte der Chloride* in Lösungsmittel „C“
Melinonin A †	Chlorid; > 0,14	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> <sup>+</sup>	nicht kristallin	1,46
Melinonin B	Chlorid; 0,027	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> ON <sub>2</sub> <sup>+</sup>	253 —255°	1
Melinonin E	Pikrat; 0,029	C <sub>20</sub> H <sub>23-25</sub> ON <sub>2</sub> <sup>+</sup>	120,5—122° und 216 —219° (Zers.)	0,8—0,9
Melinonin F ††	{ Pikrat; 0,0017 Chlorid; 0,0019	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> <sup>+</sup>	Zers. ab 233°	0,74
Melinonin G †††	Pikrat; 0,0015	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> <sup>+</sup>	229,5—230,5°	1,1—1,2
Melinonin H	Pikrat; 0,0025	C <sub>20</sub> H <sub>21-23</sub> ON <sub>2</sub> <sup>+</sup>	290 —292° (Zers.)	0,54
Melinonin I	Pikrat; 0,0035		160 —170° (Zers.)	0,74
Melinonin K	Pikrat; 0,0015		196 —199° (Zers.)	0,56
Melinonin L	freie Base; 0,011	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub>	nicht kristallin	—
Melinonin M	Pikrat; 0,0006		242 —245° (Zers.)	0,89
C-Mavacurin	Pikrat; 0,01	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>2</sub> <sup>+</sup>	179 —180°	2,70**
C-Fluorocurin	Pikrat; 0,011	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> <sup>+</sup>	179°	2,10**

\* R<sub>B</sub> =  $\frac{\text{zurückgelegt. Weg des Alkaloids}}{\text{zurückgelegt. Weg von Melinonin B}}$ ; Lsm. „C“ = wassergesättigtes Methyläthylketon + 1,5% Methanol.

Der Re-Wert des Melinonin-B-chlorids beträgt 2,72. Alle Chromatogramme wurden absteigend ausgeführt. Cf. P. Karrer & H. Schmid, Angew. Chem. **67**, 361 (1955).

\*\* Re-Werte.

† A = Tetrahydro-alstonin-N(b)-methylsalz.

†† F = Harman-N(b)-methylsalz.

††† G = Flavopereirinsalz.

Alle bisher in *Strychnos melinoniana* angetroffenen Alkaloide besitzen relativ grosse Rf-Werte. Keines dieser Alkaloide gehört der stark curarewirksamen diquartären C<sub>40</sub>-Gruppe mit Curarin, Calebassin, Toxiferin und C-Alkaloid D als Repräsentanten an<sup>8)</sup>. Die sehr geringe Curare-Aktivität der Extrakte aus *Strychnos melinoniana* ist daher verständlich.

<sup>7)</sup> C. Djerassi, M. Gorman, A. L. Nussbaum & J. Reynoso, J. Amer. chem. Soc. **76**, 4463 (1954), haben angegeben, dass das von ihnen früher (J. Amer. chem. Soc. **75**, 5446 (1953)) aus *Rauwolfia heterophylla* (Roem & Schult) isolierte Narcotin auf eine Verunreinigung der Droge durch Opium zurückzuführen ist. Andererseits hat A. Hofmann, Helv. **37**, 849 (1954), in *Rauwolfia serpentina* Benth. Thebain und Papaverin gefunden.

<sup>8)</sup> W. v. Philipsborn, H. Schmid & P. Karrer, Helv. **39**, 913 (1956).

**Tabelle II.**  
Farbreaktionen auf der Tüpfelplatte\*.

Bezeichnung des Alkaloids	1 Tropfen konz. $\text{H}_2\text{SO}_4$ + 1 Tropfen 1-proz. Cer(IV)-sulfat in 2-n. $\text{H}_2\text{SO}_4$	1 Tropfen konz. $\text{H}_2\text{SO}_4$ + 1 Körnchen wasserfreies Eisen(III)-chlorid	Konzentrierte Salpetersäure
Melinonin A†	<i>nil</i>	blau (2,5 PB 4/6) → grün	gelb (7,5 Y 8/10)
Melinonin B	<i>nil</i>	unbeständiges Blau	gelb (7,5 Y 8/10)
Melinonin E	<i>nil</i>	<i>nil</i>	<i>nil</i>
Melinonin F††	<i>nil</i>	<i>nil</i>	<i>nil</i>
Melinonin G†††	<i>nil</i>	<i>nil</i>	<i>nil</i>
Melinonin H	<i>nil</i>	<i>nil</i>	<i>nil</i>
Melinonin I	gelbbraun (2,5 Y 5/6)**	schmutzig gelb (5,0 Y 6/8)**	gelb (7,5 Y 8/10)
Melinonin K	gelbbraun (10,0 YR 6/8)	grün (5,0 GY 4/6) → rotbraun	gelb (5,0 Y 8/10)
Melinonin L	schwach blau (7,5 PB 5/4)	tiefblau (5,0 PB 3/6)	gelb (7,5 Y 8/10)
Melinonin M	<i>nil</i>	<i>nil</i>	<i>nil</i>
C-Mavacurin	karminrot (2,5 RB 5/10) → braun	<i>nil</i>	unbeständig karminrot
C-Fluorocurin	bräunlich	<i>nil</i>	schwach braungrün

\* Für die Farbreaktionen hat man die freien tertiären Basen, bei den quartären Alkaloiden die Chloride oder Perchlorate verwendet. In Klammern sind die Farbreaktionen nach dem *Munsell*-System (*Munsell-Book of Colour*, *Munsell Comp.*, Baltimore 1941) aufgeführt. Die Melinonin-Alkaloide geben keine charakteristischen Farbreaktionen mit 50-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Mit Ausnahme von C-Fluorocurin und C-Mavacurin treten keine Farbreaktionen mit Zimtaldehyd und konz. Salzsäure auf.

\*\* Mit konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  grünlich.

† A = Tetrahydro-alstonin-N(b)-methylsalz.

†† F = Harman-N(b)-methylsalz.

††† G = Flavopereirinsalz.

Dem Melinonin A kommt nach *Schlittler & Hohl*<sup>2)</sup> die Formel I zu, dem Melinonin B höchst wahrscheinlich die Formel II<sup>9)</sup>. Für Fluorocurin und Mavacurin können die Formeln III bzw. IV geschrieben werden<sup>10)</sup>. Die beiden letzten, kaum curareaktiven Alkaloide sind schon wiederholt aus *Calebassencurare*, sowie auch aus *Strychnos toxifera* isoliert worden<sup>11)</sup>.

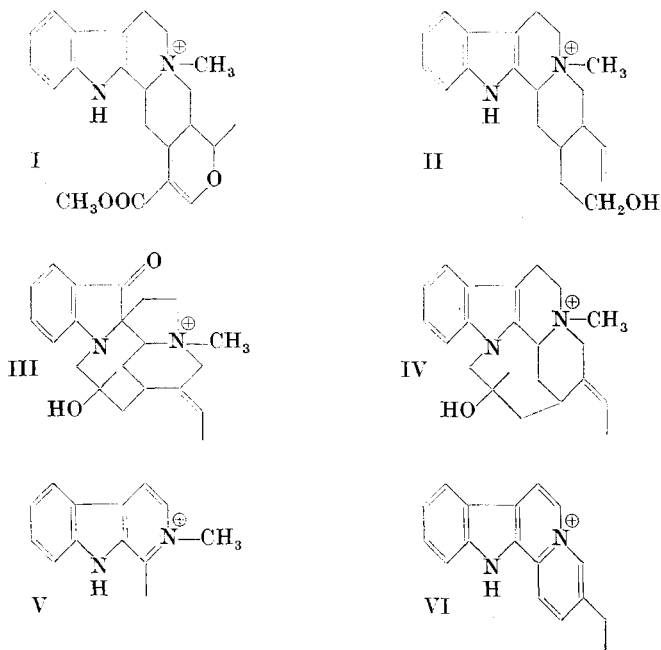
<sup>9)</sup> Cf. *W. Arnold, W. v. Philipsborn, H. Schmid & P. Karrer*, *Helv.* **40**, 705 (1957).

<sup>10)</sup> *H. Bickel, H. Schmid & P. Karrer*, *Helv.* **38**, 649 (1955).

<sup>11)</sup> Mavacurin aus Mavacure und Calebassen: *Chem. Ber.* **75**, 731 (1952); *Helv.* **37**, 1968 (1954); aus *Strychnos toxifera*: *Helv.* **37**, 1983 (1954).

Fluorocurin aus Calebassen: *Helv.* **30**, 2081 (1947); **35**, 1864 (1952); **37**, 1968 (1954); aus *Strychnos toxifera*: *Helv.* **37**, 1983 (1954).

Melinonin F haben wir als kristallisiertes Chlorid und Pikrat erhalten. Die Spektren des Chlorids in Alkohol bzw. in alkoholischer Natronlauge (Fig 1) entsprechen weitgehend denjenigen der quartären Derivate des Nor-harmans, Yobyryns etc.<sup>12)</sup>. Auf Grund dieser Eigenschaften und der Analysenwerte liess sich Melinonin F durch identische UV.-und IR.-Spektren (Fig. 4; Kurve 1) mit dem im Pflanzenreich bisher noch nicht aufgefundenen quartären N(b)-Methylharman identifizieren<sup>13)</sup> (Formel V).



Dem Melinonin G kommt auf Grund der Analysen des Pikrates und des Jodides die Formel  $C_{17}H_{15}N_2^+$  zu; es enthält keine  $(N)CH_3$ -Gruppe. Sein UV.-Spektrum in neutraler und alkalischer Lösung stimmt weitgehend mit demjenigen des Sempervirins in neutraler und alkalischer Lösung überein (Fig. 1). Auch die IR.-Spektren (KBr) (Fig. 4; Kurven 2 und 3) der beiden Alkaloidjodide weisen unverkennbare Ähnlichkeit auf. Im IR.-Spektrum des Melinonin G-Jodids fehlen Vinylbanden. Das durch katalytische Hydrierung mit  $PtO_2$  in wässrigem Alkali aus Melinonin-G-chlorid erhaltene Indolprodukt,

<sup>12)</sup> R. Schwarz & E. Schlittler, Helv. **34**, 629 (1951).

<sup>13)</sup> Harman selbst ist bisher aus der Rinde von *Symplocos racemosa* (Roxb.) (*Symplocaceae*) (O. Hesse, Ber. deutsch. chem. Ges. **11**, 1542 (1878)) und *Arariba rubra* Mort. (*Sickingia rubra* Schuman) (*Rubiaceae*) (R. Rieth, Liebigs Ann. Chem. **120**, 247 (1861); cf. E. Späth, Mh. Chem. **40**, 351 (1919)) isoliert worden.

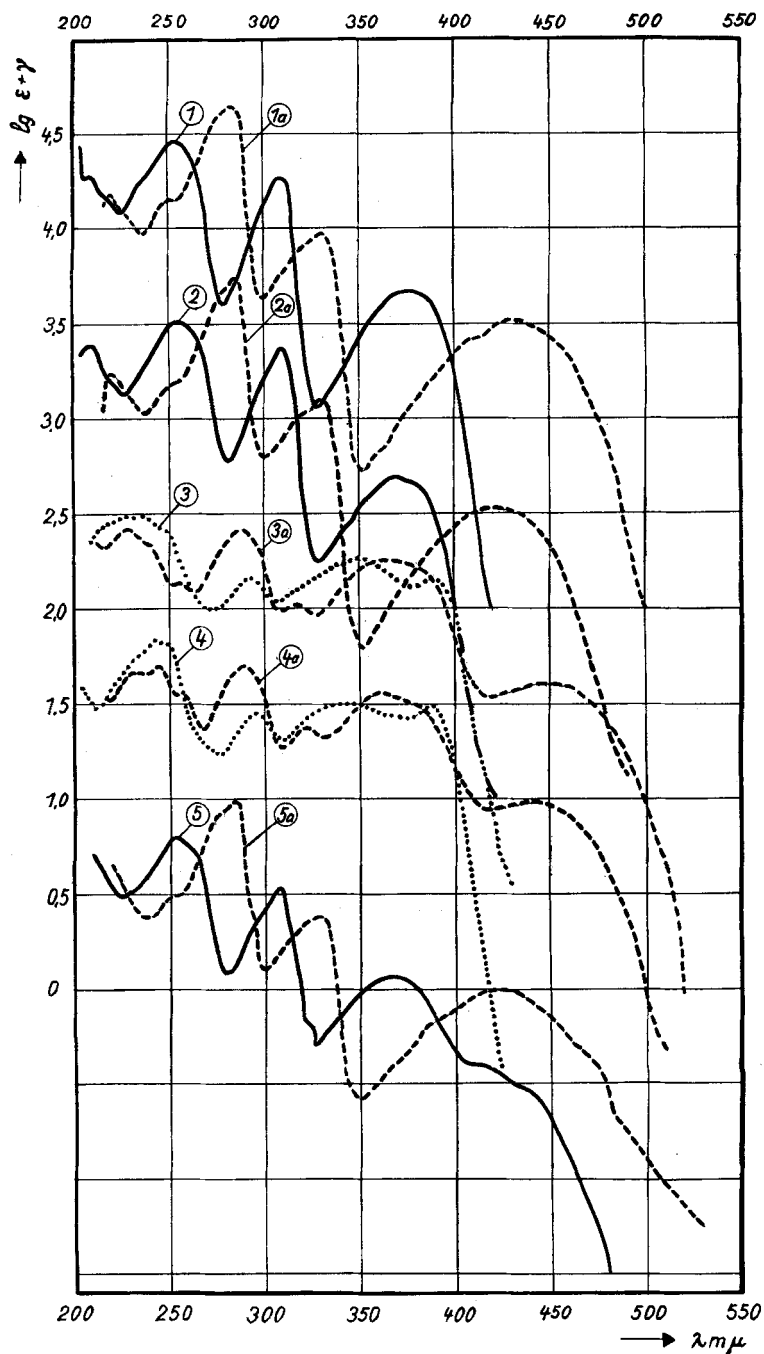


Fig. 1.

## Legende zu Fig. 1.

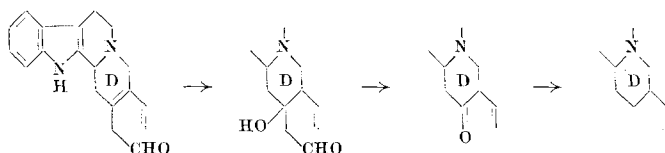
- Kurve 1: Melinonin-F-chlorid in 96-proz. Alkohol;  $c = 3,830 \cdot 10^{-5}$  Mol/l (MG = 232,71);  $y = 0$ .
- Kurve 1a: Melinonin-F-chlorid in 0,02-n. alkoholischer (94-proz.) Natronlauge;  $c = 3,830 \cdot 10^{-5}$  Mol/l;  $y = 0$ .
- Kurve 2: Melinonin-E-perchlorat in 96-proz. Alkohol;  $c = 5,834 \cdot 10^{-5}$  Mol/l (MG = 410,85);  $y = -1,0$ .
- Kurve 2a: Melinonin-E-perchlorat in 0,02-n. alkoholischer (94-proz.) Natronlauge;  $c = 2,917 \cdot 10^{-5}$  Mol/l;  $y = -1,0$ .
- Kurve 3: Melinonin-G-chlorid (aus Pikrat) in abs. Alkohol;  $c = 3,082 \cdot 10^{-5}$  Mol/l;  $y = -2,0$ .
- Kurve 3a: Melinonin-G-chlorid (aus Pikrat) in 0,05-n. alkoholischer Kalilauge;  $c = 6,163 \cdot 10^{-5}$  Mol/l;  $y = -2,0$ .
- Kurve 4: Sempervirinhydrochlorid in 96-proz. Alkohol;  $c = 2,216 \cdot 10^{-5}$  Mol/l (MG = 308,82);  $y = -3,0$ .
- Kurve 4a: Sempervirinhydrochlorid in 0,02-n. alkoholischer (94-proz.) Natronlauge;  $c = 2,216 \cdot 10^{-5}$  Mol/l;  $y = -3,0$ .
- Kurve 5: Melinonin-M-chlorid (aus Pikrat) in abs. Alkohol; Extinktion unbekannt.
- Kurve 5a: Melinonin-M-chlorid (aus Pikrat) in 0,05-n. Kalilauge; Extinktion unbekannt.

welches nicht weiter gereinigt wurde, lieferte bei der Mikrochromsäureoxydation<sup>9)</sup> neben Essigsäure Propionsäure. Auf Grund dieser Eigenschaften lässt sich für Melinonin G Formel VI postulieren<sup>14)</sup>.

Melinonin G ist höchst wahrscheinlich identisch mit dem Flavopereirin, dem soeben von *Bejar, Goutarel, Janot & Le Hir*<sup>15)</sup> die Konstitutionsformel VI zugeteilt worden ist. Flavopereirin wurde von den französischen Autoren aus der Rinde von *Geissospermum laeve* (Vellogo) Baillon (Apocynacee), die in Brasilien unter dem Namen „pao pereira“ bekannt ist, isoliert.

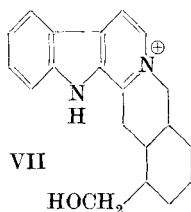
Auch das Melinonin E stellt das Salz einer Anhydroniumbase dar. Sein UV.-Spektrum in neutraler und alkalischer Lösung entspricht weitgehend demjenigen des Melinonins F und seinen Verwandten (Fig. 1). Auch in den IR.-Spektren sind im Bereich von  $6-7,5 \mu$  grosse Ähnlichkeiten vorhanden (Fig. 4, Kurve 4). Auf Grund der Analysen des gut kristallisierenden Pikrats, Perchlorats und Jodids ergeben sich die Formeln  $C_{20}H_{23}ON_2^+$  oder  $C_{20}H_{25}ON_2^+$ . Das Alkaloid enthält keine  $CH_3(C)-$ , keine  $CH_3(N)-$  und keine  $CH_3O-$ Gruppen. Die

<sup>14)</sup> Die Eliminierung der am C-15 des für die Indolalkaloide des Yohimbintypus angenommenen Vorläufers haftenden Seitenkette könnte man sich wohl am besten durch Retradolbspaltung vorstellen:



<sup>15)</sup> O. Bejar, R. Goutarel, M. M. Janot & A. Le Hir, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. **244**, 2066 (1957).

Vinylgruppenbestimmung nach *Doeuvre*<sup>16)</sup> zeigt die Abwesenheit einer solchen Gruppierung an. Die wasserstoffärmere Formel  $C_{20}H_{23}ON_2^+$  ist infolge des Fehlens der  $C-CH_3$ -Gruppe die viel wahrscheinlichere. Das Sauerstoffatom liegt als Hydroxylgruppe vor, da man mit Essigsäureanhydrid und Pyridin ein kristallisiertes, bei  $211-212^\circ$  schmelzendes O-Acetyl-melinonin-E-pikrat erhält, dessen UV.-Spektrum (als Chlorid) praktisch identisch ist mit demjenigen des Melinonin-E-chlorids. In sehr kleiner Menge bildet sich daneben noch ein längerwellig absorbierendes Produkt, das wir aber nicht weiter untersuchen konnten. Die angegebenen Eigenschaften des Melinonins E lassen es als möglich erscheinen, dass diesem Alkaloid die Formel VII zukommt. Wir sind gegenwärtig bemüht, diese Formel durch weitere Abbauprobversuche zu stützen.



Zu den Anhydroniumbasen gehört zweifellos auch das Melinonin M. Sein UV.-Spektrum (Fig. 1) ähnelt stark demjenigen des Melinonins E und Melinonins F, weist aber im langwelligeren Teil noch zusätzliche schwache Banden auf. Infolge der sehr kleinen Mengen konnte der Stoff nicht weiter untersucht werden.

Ein Indolalkaloid stellt das tertiäre, bei  $248-250^\circ$  schmelzende Melinonin L dar. Die Base gibt Analysenwerte, die auf die Formel  $C_{22}H_{26}O_4N_2$  passen. Sie enthält je eine  $CH_3O$ -, eine  $(N)CH_3$ - und eine  $(C)CH_3$ -Gruppierung. Nach *Zerewitinoff* werden bis zwei aktive H gefunden. Mit Pyridin und Essigsäureanhydrid wird eine bei  $220-221^\circ$  schmelzende Monoacetylverbindung  $C_{24}H_{28}O_5N_2$  erhalten. Es ist bisher noch nicht gelungen, von Melinonin L kristallisierte Salze herzustellen. Hingegen kristallisiert die mittels Dimethylsulfat gewonnene quartäre Base als Pikrat  $C_{29}H_{31}O_{11}N_5 \cdot H_2O$  vom Smp.  $241-243^\circ$ . Mit Methyljodid lässt sich Melinonin L unter Standardbedingungen nicht quaternisieren.

Das UV.-Spektrum von Melinonin L in Alkohol-Wasser ist demjenigen von Melinonin-A-chlorid sehr ähnlich (Fig. 2). Im Gegensatz zu letzterem erfährt aber die Absorption auf Zusatz von Lauge eine starke Verschiebung nach längeren Wellen. Auch in anderen Lösungsmitteln wie Dioxan, Methylcellosolve und Chloroform wird das Spek-

<sup>16)</sup> J. *Doeuvre*, Bull. Soc. chim. France **1936**, 613; Ausführung nach P. *Karrer* & J. *Kebrle*, Helv. **35**, 862 (1952).

trum, wiederum im Gegensatz zu Melinonin-A-chlorid, nach längeren Wellen verschoben. Mit der genaueren Untersuchung dieses interessanten Alkaloids sind wir zurzeit beschäftigt.

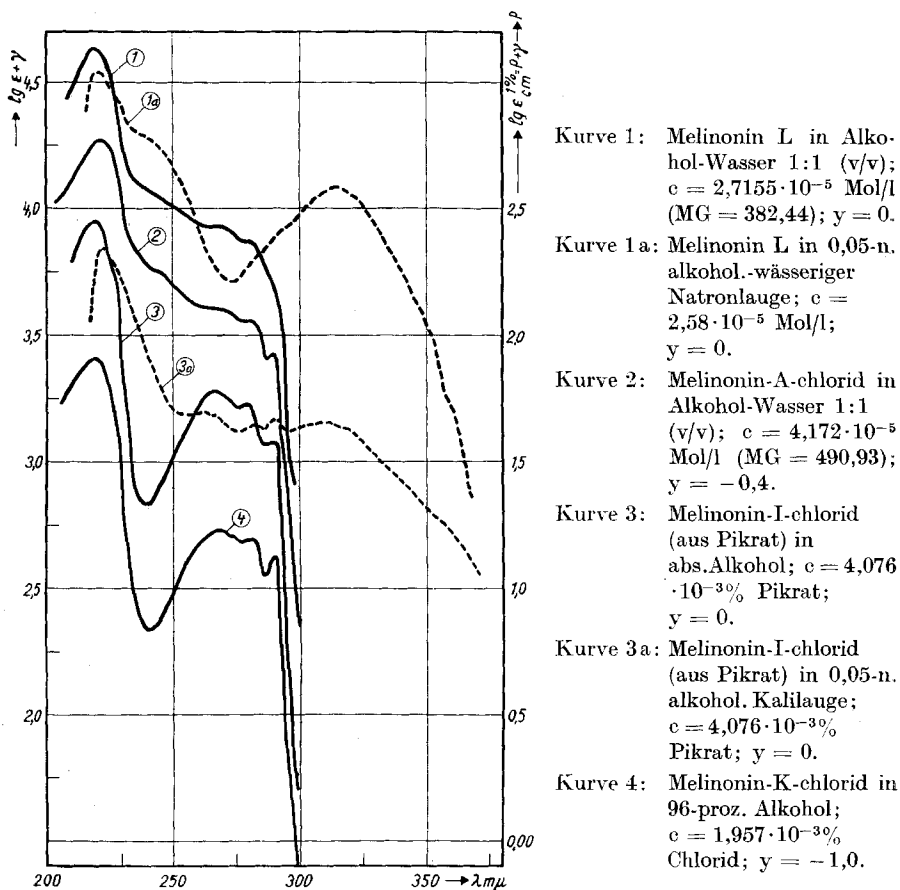


Fig. 2.

Dem quartären Melinonin H ist auf Grund der Analysen des gut kristallisierten Pikrates und Perchlorates die Summenformel  $C_{20}H_{21-23}ON_2^+$  zuzuordnen. Der Stoff enthält eine (N)CH<sub>3</sub>- und eine (C)CH<sub>3</sub>-Gruppierung; Methoxylgruppen fehlen. Dieses neue Alkaloid besitzt bemerkenswerterweise ein Chinolinchromophor, wie aus dem Vergleich seines UV.-Spektrums in neutraler und saurer Lösung mit Cinchonin-N(b)-chlormethylat hervorgeht<sup>17)</sup> (Fig. 3). Es ist möglich, dass in diesem Alkaloid ein Chinolinabkömmling vorliegt. Sehr überraschend, obwohl unseres Wissens zum ersten Mal beobachtet, ist das Auftreten eines Chinolinalkaloides unter den zahlreichen Indolalka-

<sup>17)</sup> M. Kohn & F. Grauer, Mh. Chem. 34, 1751 (1913).



liden nicht, wenn man sich den postulierten Übergang des Yohimbin-skelettes über Cinchonamin in Cinchonin vergegenwärtigt<sup>18</sup>). Leider stand uns von Melinonin H bisher eine viel zu kleine Substanzmenge zur Verfügung, als dass wir dieses Alkaloid näher hätten untersuchen können. Erwähnt sei nur, dass es sicher nicht identisch ist mit den quartären N(b)-Methylverbindungen des Cinchonins bzw. Cinchonidins, u. a. weil letztere als Chloride im Papierchromatogramm rascher wandern als Melinonin-H-chlorid. (Melinonin-H-chlorid = 1;

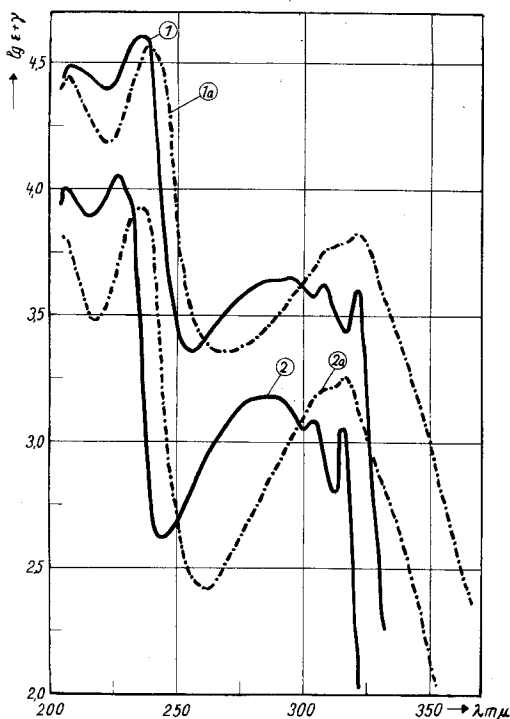


Fig. 3.

Kurve 1: Melinonin-H-chlorid (aus Pikrat) in 96-proz. Alkohol;  $c = 3,818 \cdot 10^{-5}$  Mol/l (MG = 535,53);  $y = 0$ .

Kurve 1a: Melinonin-H-chlorid (aus Pikrat) in 0,04-n. alkohol. (94-proz.)  $H_2SO_4$ ;  $c = 3,818 \cdot 10^{-5}$  Mol/l;  $y = 0$ .

Kurve 2: N(b)-Methyleinchoninchlorid (aus Pikrat) in 96-proz. Alkohol;  $c = 3,655 \cdot 10^{-5}$  Mol/l;  $y = -0,5$ .

Kurve 2a: N(b)-Methyleinchoninchlorid (aus Pikrat) in 0,04-n. alkohol. (94-proz.)  $H_2SO_4$ ;  $c = 3,655 \cdot 10^{-5}$  Mol/l;  $y = -0,5$ .

Cinchonin- bzw. Cinchonidin-methochlorid = 1,6 in Lösungsmittel, C<sup>66</sup>). Das IR.-Spektrum von Melinonin-H-perchlorat (Fig. 4; Kurve 5) ist von demjenigen des quartären N(b)-Methyleinchoninperchlorates deutlich verschieden.

Von den als kristallisierte Pikrate in sehr kleiner Menge isolierten Melinonin I und Melinonin K können wir zurzeit nicht viel aussagen. Die beiden Stoffe geben als Chloride in Papierchromatogrammen je nur einen Fleck und zeichnen sich durch eine intensiv gelbe, beständige Cerisulfat-Reaktion aus. Bei Versuchen, aus den Pikraten

<sup>18</sup>) R. Goutarel, M. M. Janot, V. Prelog & W. I. Taylor, *Helv.* **33**, 150 (1950); cf. R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **68**, 13 (1956).

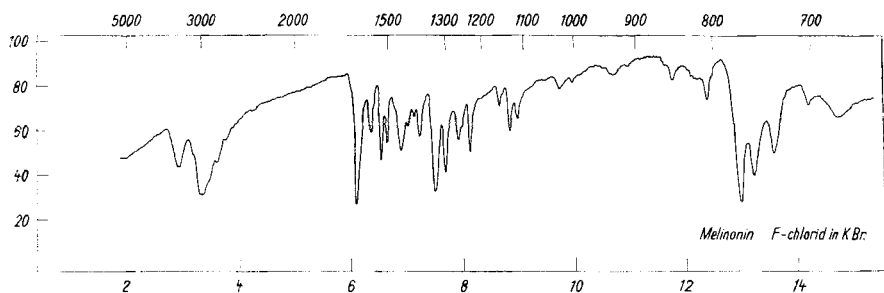


Fig. 4, Kurve 1.

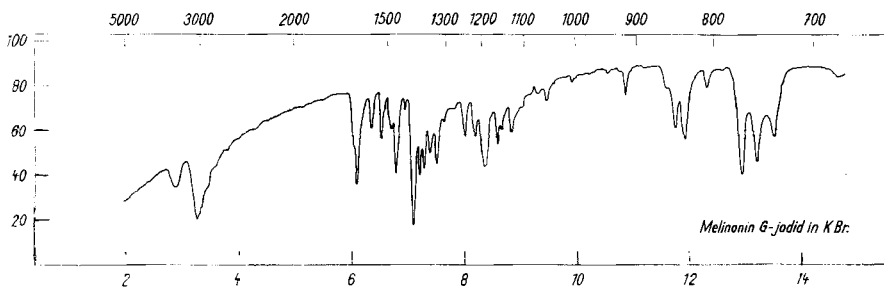


Fig. 4, Kurve 2.

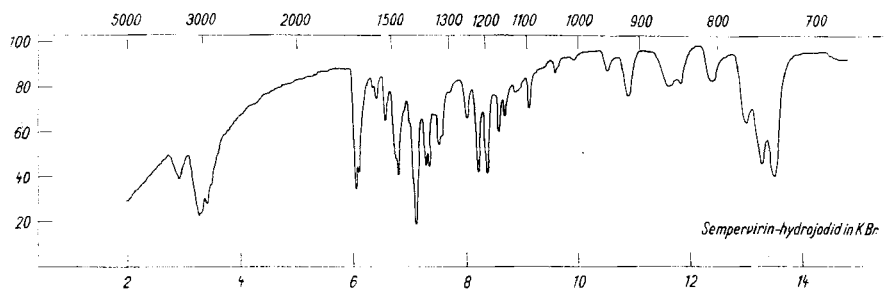


Fig. 4, Kurve 3.

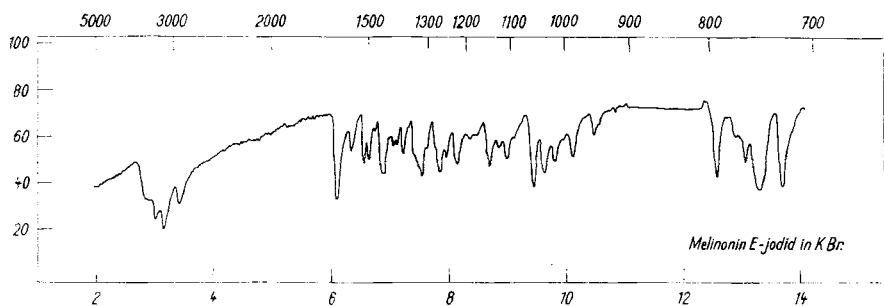


Fig. 4, Kurve 4.

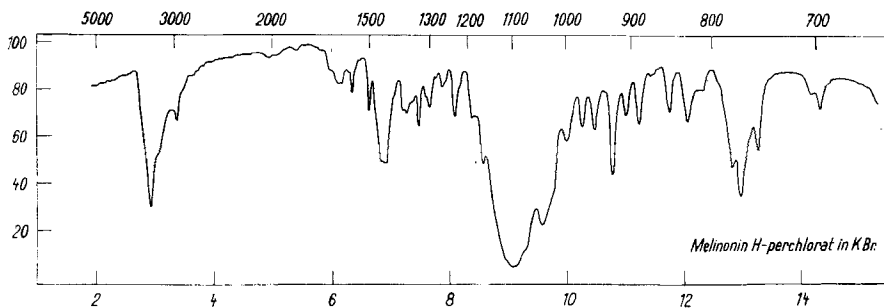


Fig. 4, Kurve 5.

über die Chloride die Perchlorate herzustellen, erhielt man zunächst kristallisierte Salze, die sich aber beim Umkristallisieren, selbst unter sehr schonenden Bedingungen, unter Verfärbung zersetzten. Eine Summenformel lässt sich für die beiden Alkaloide nicht angeben. Die spektroskopische Bestimmung der Pikrinsäure in den Pikraten<sup>19)</sup> (gef. für Melinonin I 69,59%; für Melinonin K 71,47%) weist auf das Vorliegen eines Dipikrates einer Base von relativ kleinem Molekulargewicht hin. Die UV.-Spektren (Fig. 2) sind mit einem Indolsystem, im speziellen einem 5- oder 8-Hydroxyindol<sup>20)</sup>, vereinbar.

Der Eidg. Stiftung zur Förderung schweizerischer Volkswirtschaft durch wissenschaftliche Forschung und dem Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir bestens für die gewährte Unterstützung.

### Experimenteller Teil<sup>21)</sup>.

#### A. Aufarbeitung der Rinde von *Strychnos Melinoniana* Baillon.

68 kg der fein zermahlenen Rinde hat man zunächst erschöpfend mit Wasser und anschliessend erschöpfend mit Methanol perkoliert. Beide Auszüge wurden darauf im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Wasserauszug hinterliess 1,615 kg, der Methanol-auszug 1,182 kg eines dunkelgefärbten Produktes. Beide Auszüge, die im Wasser nur teilweise löslich waren, hat man wie folgt verarbeitet: Die zu Pulver getrockneten Auszüge wurden in Portionen im Turmix mit Methanol zu einem Brei angerührt, anschliessend wurde mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt und weitere 2 Std. im Turmix verrührt. Vom Unlöslichen wurde nun abzentrifugiert und das Filtrat im Vakuum bei 40° (Badtemperatur) vom Methanol befreit. Der Rückstand wurde so oft mit Wasser-Methanol in der beschriebenen Weise behandelt — im ganzen 13mal — bis eine Probe des Filtrates keine Alkaloidreaktion mehr zeigte. Die wässrigen, von Methanol befreiten Filtrate hat man mit verdünnter Salzsäure auf pH ~ 2 eingestellt und aus dieser Lösung die Alkaloide nach J. J. Panouse<sup>22)</sup> als Reineckate gefällt.

Die bei 20° im Vakuum getrockneten Roh-Reineckate hat man in Portionen zu 100 g im Turmix zunächst mit 200 ml Aceton gründlich verrührt, die erhaltene Aufschlemmung 3 Std. auf der Schüttelmaschine geschüttelt und anschliessend filtriert. Das rot

<sup>19)</sup> H. Schmid & P. Karrer, *Helv.* **30**, 2081 (1947).

<sup>20)</sup> Vgl. J. R. C. Halmers, H. T. Openshaw & G. F. Smith, *J. chem. Soc.* **1957**, 1115.

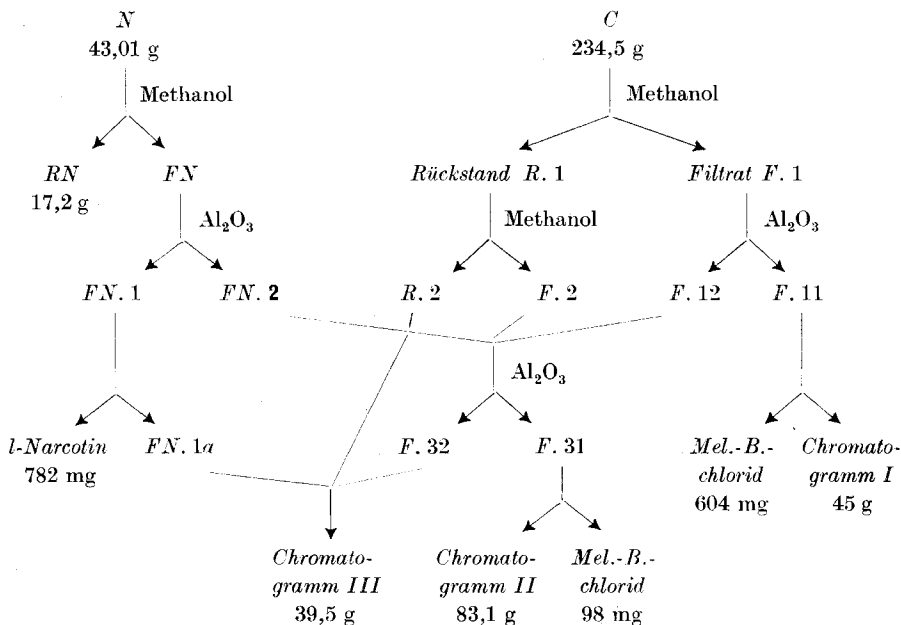
<sup>21)</sup> Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt.

<sup>22)</sup> *Bull. Soc. chim. France* **1949**, 594.

gefärbte Filtrat dampfte man bei 30° (Badtemperatur) zur Trockene ein. Der unlösliche Rückstand wurde in derselben Weise noch fünfmal mit Aceton extrahiert. Man erhielt insgesamt 722 g acetonlösliche Reineckate.

Diese acetonlösliche Reineckatfraktion hat man in Portionen zu je 50 g wie folgt in die Chloride umgewandelt: Man löste das Präparat in 400 ml Aceton und filtrierte diese Lösung über 70 g Aluminiumoxyd (Brockmann). Die Aluminiumoxydsäule wurde mit 400 ml Aceton nachgewaschen. Die vereinigten Eluate wurden im Vakuum auf 500 ml eingengt, mit 150 ml heissem Wasser verdünnt und in üblicher Weise nach J. Kapfhammer<sup>23)</sup> durch Zugabe von Silbersulfat-Bariumchlorid umgesetzt. Das ausgefallene Bariumsulfat wurde durch Filtration über 40 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$ <sup>24)</sup> abgetrennt. Die Säule hat man mit Wasser nachgewaschen und die insgesamt 50 l betragenden wässrigen Chloridlösungen im Vakuum bei 40° eingedampft. Während des Eindampfens fiel ein Niederschlag aus, von dem abfiltriert wurde (Fraktion N = 43 g). Das eingedampfte Filtrat hinterliess 234,5 g amorphe Alkaloidchloride (Fraktion C).

Vorversuche zeigten, dass sich die Chloride am besten mit dem Lösungsmittel „C“ (wassergesättigtes, peroxydfreies Methyläthylketon + 2% Methanol) chromatographieren lassen. In diesem System lösten sich die Chloride aber nicht auf, so dass die folgenden im Schema zusammengefassten Fraktionierungen notwendig waren.



Die 234,5 g der Fraktion C wurden in Portionen zu 50 g dreimal mit je 150 ml Methanol ausgekocht (Rückstand R. 1) und die vereinigten Filtrate (F. 1) aus je einem 50 g Ansatz nach dem Einengen auf 100 ml über saurem Aluminiumoxyd (Woelm)<sup>24)</sup> (5 × 24,5 cm) filtriert; die Säule hat man mit 1400 ml Methanol nachgewaschen. Die ersten drei vereinigten Fraktionen (F. 11) wurden eingedampft und der Rückstand aus Alkohol-Isopropanol 3:2 umgelöst. Nach längerem Stehen im Eisschrank erhielt man aus

<sup>23)</sup> J. Kapfhammer & C. Bischoff, Z. physiol. Chem. **191**, 182 (1930).

<sup>24)</sup> Saures  $\text{Al}_2\text{O}_3$  „Woelm“ hat man zweimal mit 2-n. HCl verrührt und anschliessend bis zur Neutralreaktion des Filtrates mit destilliertem Wasser ausgewaschen und bei 125° getrocknet.

F.11 insgesamt 604 mg Melinin-B-chlorid. Es hinterblieben 45 g amorphe Chloride, die in das Chromatogramm I eingesetzt wurden. Die späteren Fraktionen (F. 12) waren im Lösungsmittelgemisch „C“ (+10% Methanol) wiederum nur zum Teil löslich.

Die Rückstände R. 1 wurden erschöpfend mit Methanol ausgekocht (Rückstand R. 2), das Filtrat F. 2 zusammen mit der Fraktion F. 12 und der Fraktion FN. 2 (aus N, siehe unten) an saurem Aluminiumoxyd<sup>24</sup>) chromatographiert. Man erhielt aus den ersten Methanol-Eluaten F. 31 nach Umlösen aus Äthanol-Isopropanol 3:2-Gemisch 98 mg Melinin-B-chlorid. Das Filtrat (83,1 g) wurde in das Chromatogramm II eingesetzt. Die letzten Eluate F. 32 wurden mit R. 2 vereinigt, der nach dem Abdampfen verbleibende Rückstand in Wasser gelöst, als acetonlösliche Reineckate gefällt und in die Chloride umgewandelt (21,8 g). Dieses Produkt, zusammen mit FN. 1a (siehe unten) wurde in das Chromatogramm III eingesetzt.

Die 43,01 g wasserunlöslichen Chloride der Fraktion N wurden dreimal mit je 100 ml Methanol ausgekocht (Rückstand RN, 17,2 g; diese wurden verworfen). Der nach dem Eindampfen der Filtrate hinterbleibende Rückstand wurde in Methanol an saurem Aluminiumoxyd (*Woelm*)<sup>24</sup>) (2,4 × 42 cm) chromatographiert. Die ersten Fraktionen (FN. 1) lieferten aus Äthanol nach langem Stehen im Eisschrank 782 mg *l*-Narcotin. Das Filtrat FN. 1a (17,7 g) wurde im Chromatogramm III verwendet (siehe oben).

*l*-Narcotin: Die aus Fraktion FN. 1 (vgl. Schema) erhaltenen Kristalle (782 mg) hat man zur Reinigung aus Methanol, Benzol-Pentan und Methanol-Methylenchlorid umgelöst. Smp. 174,5–175,5°; Misch-Smp. mit authentischem *l*-Narcotin ohne Erniedrigung. Das Alkaloid gibt dieselben Farbreaktionen wie authentisches *l*-Narcotin.  $[\alpha]_D^{25} = -200^{\circ}$  ( $c = 0,891$ ; Chloroform.)

$C_{22}H_{23}O_7N$	Ber. C 63,94	H 5,57	N 3,39	3 $OCH_3$ 22,52%
(413,23)	Gef. „ 64,18	„ 5,93	„ 3,43	„ 22,50%

Das Pikrat schmolz nach dem Umlösen aus Äthanol-Wasser bei 175°; ebenso die Mischprobe mit authentischem *l*-Narcotinpikrat.

## B. Chromatographische Trennung der Chloride.

a) Verteilungschromatogramm I: Säule 8,2 × 170 cm, 4,7 kg aschenfreies Cellulosepulver „*Whatman*“ (Standard), Dichte 0,55 g/cm<sup>3</sup>. Die Säule wurde zunächst mit einer Lösung von 1 g Hydroxychinolin in 50 ml der Mischung „C“ (wassergesättigtes Methyläthylketon + 2% Methanol) durchgespült und hierauf 4 Tage mit dem Lösungsmittel „C“ vorklimatisiert. Wegen der Lichtempfindlichkeit der Chloride hat man im Dunkeln chromatographiert. Aufgetragen wurden 45 g amorphe Chloride, gelöst in 250 ml 5-proz. methanolischer Mischung „C“. Der oberste Teil der Säule wurde stufenweise der methanolreicheren Lösung angepasst, um nach dem Auftragen der Substanz wieder stufenweise auf die Mischung „C“ zurückgeführt zu werden. Tropfengeschwindigkeit: 1 Tropfen pro 2–3 sec, d. h. ca. 60 ml pro Std.

Das Chromatogramm lief 510 Std. ununterbrochen; darauf wurde die Säule mit 41 Methyläthylketon/Wasser/Methanol-Gemisch 20:20:3, schliesslich mit reinem Methanol ausgewaschen.

Wir haben 96 Fraktionen aufgefangen: Fr. 1–16 à 380 ml, 17–28 à 250 ml, 29–64 à 170 ml, 65–84 à 250 ml, 85–86 à 500 ml und 87–96 à 760 ml. Alle Fraktionen wurden im Vakuum bei 40–50° eingedampft. Die Mengenverteilung ist in Fig. 5 wiedergegeben. Die einzelnen Fraktionen wurden durch Papierstreifenchromatographie und Sichtbarmachung der Flecken durch Anspritzen mit alkoholischer Jodlösung und Cerisulfat in verdünnter Schwefelsäure charakterisiert. Entsprechend diesen Übersichtschromatogrammen erfolgte die Zusammenfassung in Fraktionen gemäss Tab. III.

b) Verteilungschromatogramm II: Man hat dieselbe Säule verwendet und ist genau gleich wie beim Chromatogramm I vorgegangen. Aufgetragen wurden 83,1 g amorphe Chloride, gelöst in 350 ml 6-proz. methanolischer Mischung „C“. Laufzeit: 620 Std. Nachgewaschen wurde mit 15 l Methyläthylketon/Wasser 1:1 und mit 10 l Methanol.

110 Fraktionen wurden aufgefangen: Fr. 1—25 à 310 ml, 26—68 à 220 ml, 69—107 à 310 ml und 108—110 à 620 ml. Mengenverteilung siehe Fig. 5. Die einzelnen Fraktionen hat man entsprechend der Tab. III zusammengefasst.

Tabelle III.

Verteilungschromatogramm I				Verteilungschromatogramm II			
I 1	Fr. 1-16	I 11	Fr. 61-63	II 1	Fr. 1-6	II 11	Fr. 52-56
I 2	17-20	I 12	64-65	II 2	7-12	II 12	57-59
I 3	21-23	I 13	66-74	II 3	13-16	II 13	60-65
I 4	24-30	I 14	75-82	II 4	17-19	II 14	66-71
I 5	31-36	I 15	83-86	II 5	20-25	II 15	72-75
I 6	37-42	I 16	87-95	II 6	26-33	II 16	76-79
I 7	43-48			II 7	34-40	II 17	80-92
I 8	49-54			II 8	41-44	II 18	93-99
I 9	55-57			II 9	45-47	II 19	100-106
I 10	58-60			II 10	48-51		

c) Verteilungschromatogramm III: Säule und Lösungsmittel wie beim Verteilungschromatogramm I. 39,5 g amorphe Chloride wurden aufgetragen, gelöst in 500 ml Methyläthylketon/Methanol 4:1. Laufzeit: 520 Std.; die Säule hat man mit 15 l Methyläthylketon/Wasser/Methanol 20:20:4, darauf mit 10 l Methanol nachgewaschen. 51 Fraktionen wurden aufgefangen: Fr. 1—10 à 360 ml, 11—12 à 720 ml, 13—44 à 360 ml, 45—46 à 720 ml und 47—51 à 1440 ml. Mengenverteilung siehe Fig. 5.

Untersuchung der einzelnen Fraktionen. Aufarbeitung der Chromatogramme I und II: Es zeigte sich, dass besonders die Chromatogramme I und II ähnlich zusammengesetzt waren, so dass korrespondierende Fraktionen häufig gemeinsam aufgearbeitet wurden.

Die Fraktionen I<sub>1-5</sub>, II<sub>1-II<sub>5</sub></sub> und II<sub>7</sub> sowie III<sub>1-28</sub> hat man, da darin viele tertiäre Alkaloide enthalten waren, vereinigt und gemeinsam weiter untersucht (siehe weiter unten).

Aufarbeitung der Fraktionen I<sub>6-I<sub>16</sub></sub> und II<sub>8-II<sub>17</sub></sub>. Aus den Fraktionen I<sub>8</sub>, I<sub>7</sub>, II<sub>8-II<sub>10</sub></sub> erhielt man nach dem Aufnehmen in wenig Methyläthylketon und Zusatz von wenigen Tropfen Methanol nach längerem Stehen im Eisschrank 1,14 g Melinonin-B-chlorid.

Aus den Fraktionen I<sub>8-II<sub>11</sub></sub>, II<sub>11-II<sub>12</sub></sub> hat man mit gesättigter wässriger Pikrinsäure in üblicher Weise die Pikrate gefällt. Die getrockneten rohen Pikrate löste man in wenig Methyläthylketon. Nach längerem Stehen fiel das Pikrat einer neuen Base, nämlich des Melinonins E kristallin aus. Nach dem Absaugen erhielt man insgesamt 1,98 g Melinonin-E-pikrat.

Das aus Fraktion I<sub>13</sub> gewonnene Pikrat lieferte aus Methyläthylketon 114,3 mg Melinonin-F-pikrat.

Die von Melinonin B befreiten Mutterlaugen von den Fraktionen I<sub>6</sub> und I<sub>7</sub>, II<sub>8-II<sub>10</sub></sub> sowie die in die Chloride in üblicher Weise zurückverwandelten Melinonin-E-pikrat-Mutterlaugen der Fraktionen I<sub>8-I<sub>10</sub></sub> hat man zusammengefasst (15 g) und jetzt in Lösungsmittel „D“ (Essigester: Pyridin: Wasser 7,5:2,3:1,65) an 2,3 kg Cellulosepulver chromatographiert. Man fing Fraktionen von 200 ml auf → Chromatogramm MM.

Fraktionen MM 2—6 (3,03 g) lieferten aus Methanol 647 mg Thebain (siehe nachstehend).

Die Fraktionen MM 26—30 (1,90 g Rohchloride) enthielten das Curare-Alkaloid Mavacurin und daneben eine Base, die im UV.-Licht schwach blau fluoreszierte. Letztere zeigte in den Lösungsmitteln „C“ und „D“ dieselben Rf-Werte wie Mavacurin, so dass die Trennung der beiden Alkaloide durch fraktionierte Kristallisation der Pikrate zu be-

werkstelligen war. Hierzu hat man das aus 1,9 g Chloriden erhaltene amorphe und getrocknete Pikrat in siedendem Aceton gelöst. Beim Abkühlen schieden sich feine Kristalle aus (103 mg), die Melinonin-G-pikrat darstellen. Die Mutterlauge hat man im Vakuum eingedampft und den Rückstand aus Methyläthylketon umkristallisiert, wobei 720 mg Mavacurin-pikrat anfielen.

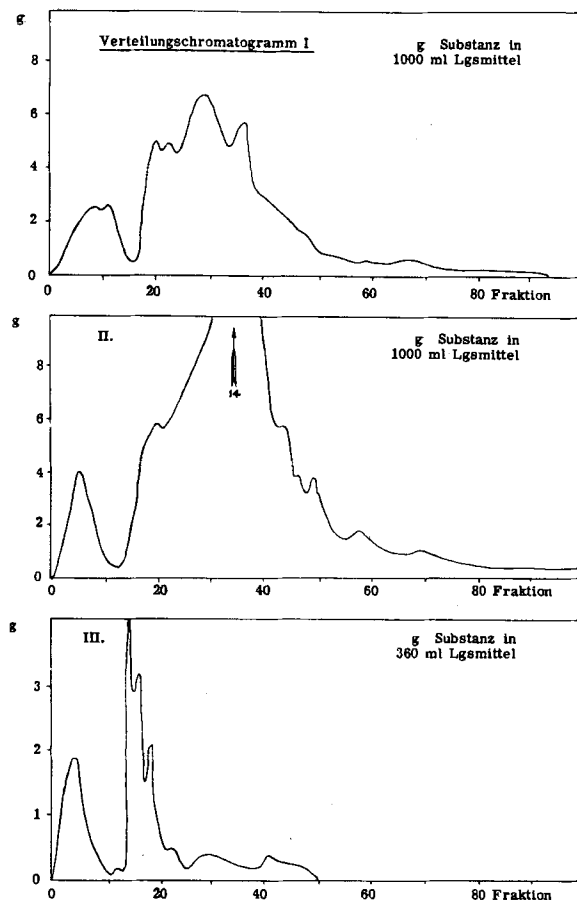


Fig. 5.

Die Fraktionen MM 31—41 (0,6 g Chloride) hat man an 160 g Cellulosepulver mit Lösungsmittel „C“ chromatographiert, wobei 70 Fraktionen zu je 10 ml aufgefangen wurden (Chromatogramm YY). Aus den Fraktionen YY 27—29 (161 mg) liessen sich 38 mg eines in Aceton schwerlöslichen Pikrats abtrennen, das als Melinonin-M-pikrat bezeichnet wird.

Die Fraktionen YY 38—59 (26 mg) enthielten das Calebassenalkaloid Y<sup>25)</sup>, das aber weder als Pikrat noch als Chlorid kristallin erhalten werden konnte.

Die anderen Fraktionen des Chromatogrammes enthielten nur geringe Substanzmengen und wurden verworfen. Die Fraktionen MM 7—25 (8,5 g) enthielten teils tertiäre, teils quartäre Basen; sie wurden bisher noch nicht näher untersucht. Die Fraktionen MM 42—47 enthielten geringe Mengen von dunkel gefärbten Zersetzungsprodukten; sie wurden verworfen.

<sup>25)</sup> Helv. 37, 1968, 1983 (1954).

Die Fraktionen  $I_{12}$ ,  $I_{14-15}$ ,  $II_{13-16}$  sowie die Mutterlaugen aus den Fraktionen  $I_{11}$ ,  $I_{13}$  und  $II_{11-12}$  hat man (nach eventueller Umwandlung in die Chloride) zusammengefasst (6,5 g) und an 1 kg Cellulosepulver mit Lösungsmittel „D“ chromatographiert (Chromatogramm K). Man fing insgesamt 115 Fraktionen von je 60–70 ml auf. Aus den Fraktionen 37–40 (1,3 g) liessen sich nach Umwandlung in die Pikrate durch Umlösen aus Isopropylalkohol 750 mg kristallisiertes C-Fluorocurinpikrat abtrennen. Die Identifikation erfolgte durch die Mischprobe mit authentischem Fluorocurinpikrat sowie durch papierchromatographischen Vergleich des aus dem Pikrat gewonnenen Chlorids mit authentischem C-Fluorocurinchlorid.

Aus den Fraktionen K 50–58 erhielt man nach dem Aufnehmen in wenig Methanol 131 mg schwach gelbliche Kristalle, die Melinonin-F-chlorid darstellen.

Die weiteren Fraktionen aus Chromatogramm K haben noch keine Bearbeitung gefunden.

In den Fraktionen  $I_{16}$  und  $II_{17}$  waren 3,3 g Rohchloride enthalten. Diese hat man mit Lösungsmittel „D“ an 350 g Cellulosepulver chromatographiert. Man fing 8 Fraktionen zu ca. 100 ml auf. Aus der Fraktion 4 erhielt man aus Aceton-Wasser ein kristallisiertes Pikrat (172 mg), welches Melinonin-H-pikrat darstellt. Die übrigen Fraktionen enthielten nur relativ wenig Substanz und waren, wie aus der Papierchromatographie hervorging, komplexe Alkaloidgemische. Sie wurden deshalb verworfen.

Aufarbeitung der Fraktionen aus Chromatogramm III. Die Fraktionen 1–28 hat man mit den Spitzenfraktionen von Chromatogrammen I und II vereinigt. Die zusammengefassten Fraktionen  $III_{29-40}$  (2,3 g) hat man an 340 g Cellulosepulver mit Lösungsmittel „D“ chromatographiert (Chromatogramm III C). Man fing 10 Fraktionen zu je 170 ml auf. Die zusammengefassten Fraktionen III C (5–7) wurden in die Pikrate umgewandelt. Das amorphe Pikrat schied aus Aceton-Wasser 241 mg eines kristallisierten Pikrates aus, welches mit Cerisulfat eine charakteristische zitronengelbe Farbreaktion zeigte. Es handelte sich um das Melinonin-I-pikrat. Die restlichen Fraktionen aus Chromatogramm III C hat man verworfen.

Die späteren Fraktionen vom Hauptchromatogramm III (41–50) enthielten ebenfalls einen Stoff der sich beim Anspritzen mit Cer(IV)-sulfat gelb färbte, aber im Papierchromatogramm einen deutlich kleineren Rf-Wert zeigte als Melinonin I. Die Verbindung konnte als Pikrat kristallisiert erhalten werden (Melinonin K).

Aufarbeitung der Fraktionen  $I_{1-5}$ ,  $II_{1-5}$  und  $II_7$ , sowie III (1–28). Diese vereinigten Fraktionen hat man dreimal mit je 400 ml Chloroform ausgekocht. Der in Chloroform unlösliche Anteil wurde in Wasser aufgenommen, vom Unlöslichen abgetrennt und das Filtrat mit verdünntem Ammoniak auf pH = 8 gebracht. Nach einiger Zeit bildete sich ein Niederschlag, der durch öfteres Ausschütteln in Chloroform aufgenommen wurde. Diesen Chloroform-Auszug hat man mit dem ersten vereinigt und nach dem Trocknen im Vakuum eingedampft. Es hinterblieben 28 g eines im wesentlichen aus tertiären Alkaloiden zusammengesetzten Produktes (Auszug TA).

Die wässrige Phase hinterliess nach dem Eindampfen 65g Material (Fraktion QA). Die Fraktion QA ist bisher noch nicht näher untersucht worden.

Die Fraktion TA hat man nun an 900 g Aluminiumoxyd (Brockmann; 10% Wasser enthaltend) mit Chloroform, das 0,01% Äthanol enthält, chromatographiert (Chromatogramm TA). Mit einem Liter dieses Lösungsmittels wurden 13,2 g dunkel gefärbtes Material eluiert (Fraktion  $TA_1$ ). Mit weiteren 6 l dieses Lösungsmittels erhielt man 2,3 g Substanz (Fraktionen  $TA_{2-14}$ ). 4 l Chloroform mit 1% Äthanol eluierten 2,1 g Substanz (Fraktionen  $TA_{15-24}$ ). Mit 7 l Chloroform + 2,5% Alkohol, mit 4 l Chloroform + 5% Alkohol, sowie mit 4 l Chloroform + 10% Alkohol wurden 1,2 g (Fraktionen  $TA_{25-40}$ ), 0,5 g (Fraktionen  $TA_{41-45}$ ) und 6,3 g (Fraktionen  $TA_{46-50}$ ) eluiert. Von all diesen Fraktionen gelangte bisher nur  $TA_1$  zur näheren Untersuchung. Die Fraktion  $TA_1$  wurde nun aus Methanol fraktioniert umkristallisiert. Als schwerlösliche Fraktion erhielt man 770 mg eines kristallisierten tertiären Alkaloides, das die Bezeichnung Melinonin L erhielt. Beim weiteren Einengen der Methanollösung schieden sich 529 mg *l*-Narcotin aus, das durch Farbreaktionen, Smp. und Misch-Smp. identifiziert wurde.



Aufarbeitung der Fraktion II<sub>6</sub>. Aus dieser Fraktion schieden sich direkt 96 mg Thebain-hydrochlorid aus. Smp. nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol-Äther 182° (Zers.).

$C_{19}H_{21}O_3N \cdot HCl \cdot H_2O$ (365,88)	Ber. C 62,50 H 6,62 N 3,83% Gef. „ 62,73 „ 6,68 „ 4,10%
---	--

Die aus dem Hydrochlorid bereitete Base schmolz nach dem Umlösen aus Äther bei 191–192°. Misch-Smp. mit authentischem Thebain ohne Erniedrigung. Auch im UV.-Spektrum und in den Farbreaktionen liess sich kein Unterschied feststellen.  $[\alpha]_D^{17} = -229,6^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,836$ ; Chloroform)<sup>26)</sup>.

Die nach Abtrennung des Thebain-hydrochlorids verbleibende Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Alkohol-Aceton umgelöst, wobei man 3,8 g Melinonin-A-chlorid erhielt, das durch Smp. (255°), Farbreaktionen, das UV.-Spektrum und die optische Drehung ( $[\alpha]_D^{22} = -125^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,88$ ; Wasser)) mit authentischem Melinonin-A-chlorid identifiziert wurde.

Die Mutterlauge, welche nicht mehr kristallisierte, wurde in üblicher Weise in tertiäre und quartäre Alkaloide getrennt. Die quartäre Fraktion lieferte aus Alkohol-Aceton weitere 5,5 g Melinonin-A-chlorid. Die 1,7 g betragende tertiäre Fraktion wurde bisher noch nicht aufgearbeitet.

Melinonin E. Das aus Fraktionen I<sub>8</sub>–I<sub>11</sub> und II<sub>11</sub>–II<sub>12</sub> isolierte Melinonin-E-pikrat wurde mehrmals aus Aceton-Wasser umgelöst. Beim Erhitzen schmolz das Pikrat zuerst bei 120,5–122°, wurde dann zum grossen Teil wieder fest und schmolz dann bei 216–219° unter Zersetzung. Zur Analyse wurde mehrere Std. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei 125° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{20}H_{23}ON_2^+ \cdot C_6H_2O_7N_3^-$ (535,53)	Ber. C 58,31 H 4,71 N 13,08%
$C_{20}H_{25}ON_2^+ \cdot C_6H_2O_7N_3^-$ (537,55)	Ber. „ 58,09 „ 5,06 „ 13,03% Gef. „ 58,21; 58,21; 58,20 „ 4,78; 4,53; 4,76 „ 13,30; 13,57%

Zur Gewinnung des Perchlorates hat man 100 mg Melinonin-E-pikrat am Ionenaustauscher in das Chlorid umgewandelt und letzteres tropfenweise mit gesättigter Natriumperchloratlösung versetzt. Nach längerem Stehen wurde das amorphe Perchlorat abgesaugt und mit wässriger Na-Perchloratlösung und Eiswasser gewaschen. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Wasser erhielt man das Perchlorat in Form schwachgelb gefärbter Nadelchen. Das Perchlorat schmolz zunächst bei 187,5°, wurde dann wieder fest und schmolz zum zweiten Mal bei 220–222°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum, wie üblich, bei 100–110° zur Gewichtskonstanz getrocknet.

$C_{20}H_{23}ON_2^+ \cdot ClO_4^- \cdot H_2O$ (424,89)	Ber. C 56,54 H 5,93 N 6,59 Cl 8,34%
$C_{20}H_{25}ON_2^+ \cdot ClO_4^- \cdot H_2O$ (426,90)	Ber. „ 56,27 „ 6,38 „ 6,56 „ 8,31% Gef. „ 56,10; 56,19; 56,43 „ 5,86; 5,93; 5,65 „ 6,64 „ 8,83%

Das Jodid wurde durch tropfenweise Zugabe von 30-proz. wässriger Natriumjodidlösung als amorphes Pulver erhalten. Nach dem Nachwaschen mit kalter Natriumjodidlösung und Eiswasser hat man das Präparat dreimal aus Methanol umkristallisiert. Smp. der gelblichen Nadeln: 234–238° (Zers.). Zur Analyse wurde bei 90° im Hochvakuum zur Gewichtskonstanz getrocknet.

$C_{20}H_{23}ON_2^+ \cdot J^- \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$ (461,35)	Ber. C 52,07 H 5,68 N 6,07 J 27,51%
$C_{20}H_{25}ON_2^+ \cdot J^- \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$ (463,37)	Ber. „ 51,84 „ 6,09 „ 6,05 „ 27,39% Gef. „ 52,49 „ 5,52 „ 6,68 „ 29,19%

Melinonin E enthält, wie aus der Analyse des Jodides und Pikrats folgt, keine CH<sub>3</sub>(C)-, CH<sub>3</sub>(N)- und OCH<sub>3</sub>-Gruppen. Die Vinylgruppenbestimmung nach *Doewre*, wel-

<sup>26)</sup> In gleicher Weise wurde das aus den Fraktionen MM<sub>2-6</sub> isolierte Thebain identifiziert. Zur Kontrolle wurde noch das bei 215–217° schmelzende Pikrat bereitet.

che am Chlorid — das bisher nicht kristallisiert erhalten werden konnte — ausgeführt wurde, zeigte die Abwesenheit einer solchen Gruppierung an.

UV.- und IR.-Spektren siehe theoretischer Teil.

Versuche, die freie Anhydroniumbase aus den Melinonin-E-Salzen zu gewinnen, führten bisher nicht zum Ziel. Man erhielt einen dunkelrotbraun gefärbten Lack, der sich nicht kristallisieren liess.

Acetylierung von Melinonin-E-chlorid. Melinonin-E-chlorid aus 40 mg Melinonin-E-pikrat hat man nach sorgfältigem Trocknen in 2 ml Essigsäureanhydrid und 2 ml Pyridin im Hochvakuum in eine Ampulle eingeschmolzen und 1 Std. auf 50° erwärmt. Anschliessend wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum von den letzten Spuren Pyridin befreit. Der Rückstand wurde in Methanol-Wasser über Amberlit IRA 400 (Cl<sup>-</sup>-Form) filtriert und das erhaltene Chlorid an 27 g Cellulosepulver mit Lösungsmittel „C“ der Verteilungsschromatographie unterworfen. Als Hauptmenge erschien im Eluat ein im UV.-Licht blau fluoreszierender Stoff, gefolgt von einer im UV.-Licht nicht fluoreszierenden gelb gefärbten Verbindung. Die den blau fluoreszierenden Stoff enthaltenden Fraktionen hat man im Vakuum eingedampft und in das Pikrat umgewandelt, welches nach viermaligem Umkristallisieren aus Aceton (Wasser) bei 211—212° schmolz. Zur Analyse wurde mehrere Stunden bei 125° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{22}H_{25}O_2N_2 \cdot C_6H_2O_7N_3^-$  Ber. C 58,23 H 4,71 N 12,12 (C)CH<sub>3</sub> 2,60%  
(577,57)

$C_{22}H_{27}O_2N_2 \cdot C_6H_2O_7N_3^-$  Ber. „ 58,03 „ 5,04 „ 12,07 „ 2,59%  
(579,58) Gef. „ 58,33 „ 4,66 „ 12,34; 11,82 „ 2,62%

Es handelt sich um das Monoacetyl-melinonin-E-pikrat. UV.-Spektrum siehe theoretischer Teil. Das gelb gefärbte Nebenprodukt wurde mit der korrespondierenden Verbindung aus einem Vorversuch, bei welchem das Acetylierungsgemisch 5 Std. im siedenden Acetonbad erhitzt worden war, und bei dem der gelbe Stoff in relativ grösserer Menge entstand, vereinigt und ebenfalls in das Pikrat umgewandelt. Dieses liess sich aus Aceton-Wasser in kristallisierter Form gewinnen. Smp. 228—231°. Für eine Analyse war zu wenig Substanz vorhanden.

Das UV.-Spektrum des entsprechenden Chlorids zeigt folgende Maxima:

in 96-proz. Alkohol: 214, 285, 348 und ca. 430 mμ

in 0,05-n. alkalischer Kalilauge: 225, 308, 369 und ca. 510 mμ

Melinonin F wurde als Chlorid aus den Fraktionen K<sub>50-58</sub> und als Pikrat aus der Fraktion I<sub>13</sub> gewonnen.

Das Chlorid hat man aus Methanol unter Zusatz von Norit mehrmals umkristallisiert. Smp. der schwach gelblichen Nadeln 288° (Zers.). Das IR.-Spektrum in KBr ist identisch mit demjenigen des Harmanchlormethylats. Auch die UV.-Spektren in Alkohol (96-proz.) sind praktisch identisch.

Melinonin-F-chlorid:  $\lambda_{\max}$  253 (4,46), 308 (4,27), 377 (3,67) mμ.

$\lambda_{\min}$  225 (4,08), 279 (3,60), 328 (3,06) mμ.

Harmanchlormethylat:  $\lambda_{\max}$  253 (4,43), 308 (4,25), 377 (3,64) mμ.

$\lambda_{\min}$  225 (4,05), 279 (3,58), 328 (3,01) mμ.

Die Verschiebung des Spektrums in alkalischer Lösung war bei beiden Stoffen dieselbe. Beide zeigen im UV.-Licht eine starke blaue Fluoreszenz.

Das Melinonin-F-pikrat aus Fraktionen K<sub>50-58</sub> sowie das aus dem natürlichen Chlorid mit wässriger Pikrinsäure bereitete Pikrat hat man mehrmals aus Aceton-Wasser umgelöst. Das Pikrat färbt sich beim Erhitzen ab 233° schwarz ohne richtig zu schmelzen. Zur Analyse wurde 6 Std. bei 90—100° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

$C_{13}H_{13}N_2 \cdot C_6H_2N_3O_7$  Ber. C 53,65 H 3,56 N 16,47%

(425,35) Gef. „ 53,76 „ 3,99 „ 16,67%

Das aus dem natürlichen Melinonin-F-pikrat auf die übliche Weise bereitete Chlorid wurde durch UV.- und IR.-Spektren mit authentischem Harmanchlormethylat identifiziert. Harmanchlormethylat und das daraus bereitete Pikrat haben wir nach dem üblichen Verfahren aus authentischem Harman gewonnen.

Melinonin G. Das aus den Fraktionen MM<sub>28-30</sub> erhaltene Melinonin-G-pikrat hat man zur weiteren Reinigung zweimal aus Aceton umkristallisiert; Smp. 229,5–230,5°. Zur Analyse wurde 8 Std. bei 90–100° im Hochvakuum getrocknet. —OCH<sub>3</sub> und N—CH<sub>3</sub>-Gruppen sind nicht vorhanden.

$C_{17}H_{15}N_2 \cdot C_6H_2N_3O_7$	Ber. C 58,11	H 3,60	N 14,73 %
(475,43)	Gef. ,, 58,35; 57,77	„ 3,91; 4,07	„ 14,55; 14,93%

Das in üblicher Weise aus dem Pikrat gewonnene Jodid liess sich aus Methanol nur schwierig umkristallisieren. Zur Analyse hat man 9 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet. UV.- und IR.-Spektren siehe theoretischer Teil.

$C_{17}H_{15}N_2^+ \cdot J^-$	Ber. C 54,55	H 4,05	J 33,91%
(374,22)	Gef. ,, 54,00	„ 4,27	„ 32,02%

3,730 mg Melinonin-G-pikrat hat man in das Chlorid umgewandelt und dieses mit 15 mg PtO<sub>2</sub> bei pH = 9 bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Anschliessend hat man mit reinstem Äther im Soxhlet extrahiert, den Ätherextrakt eingedampft und den Rückstand direkt der qualitativen Mikrochromsäureoxydation<sup>9)</sup> unterworfen. Im Papierchromatogramm trat neben dem Fleck der Essigsäure deutlich der Fleck der Propionsäure auf.

Melinonin H isolierte man aus den Fraktionen I<sub>16</sub> und II<sub>17</sub> als Pikrat. Es schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton-Wasser bei 290–292° unter Zersetzung. Zur Analyse hat man 8 Std. bei 100° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Hochvakuum getrocknet. Methoxyl-Gruppe ist keine vorhanden.

$C_{20}H_{21}N_2O \cdot C_6H_2N_3O_7$	Ber. C 58,53	H 4,35	N 13,13	(N)CH <sub>3</sub> 2,82	(C)CH <sub>3</sub> 2,82%
(533,51)					
$C_{20}H_{23}N_2O \cdot C_6H_2N_3O_7$	Ber. ,, 58,31	„ 4,71	„ 13,08	„ 2,81	„ 2,81%
(535,53)	Gef. ,, 58,78	„ 4,73	„ 13,07	„ 2,95	„ 2,51%
	Gef. ,, 58,25	„ 4,62%			

Zur Bereitung des Perchlorates hat man 52 mg Melinonin-H-pikrat auf die übliche Weise in das Chlorid umgewandelt, welches bisher nicht kristallisiert werden konnte. Beim Versetzen des in wenig Wasser gelösten Chlorides mit einer gesättigten Natriumperchloratlösung fiel zunächst das amorphe Melinonin-H-perchlorat aus, welches nach Reiben kristallin wurde. Zur Analyse hat man das Salz dreimal aus Wasser umkristallisiert und mehrere Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Smp. 302–304° (Zers.). UV.- und IR.-Spektren siehe theoretischer Teil.

$C_{20}H_{21}N_2O \cdot ClO_4$ (404,84)	Ber. C 59,33	H 5,23	N 6,92%
$C_{20}H_{23}N_2O \cdot ClO_4$ (406,88)	Ber. ,, 59,04	„ 5,70	„ 6,89%
	Gef. ,, 59,19; 59,41	„ 5,72; 5,56	„ 6,97%

Melinonin I. Das aus den Fraktionen III<sub>29-40</sub> isolierte Melinonin-I-pikrat hat man zur Reinigung aus Aceton-Wasser umkristallisiert und zur Analyse bei 90–100° im Hochvakuum zur Gewichtskonstanz getrocknet. Smp. 160–170° (Zers.).

Gef. C 49,32; 50,17 H 3,89; 4,12 N 15,70; 15,55 (N)CH<sub>3</sub> 2,41%

Pikrinsäuregehalt des Pikrates<sup>13)</sup>: 69,6%. OCH<sub>3</sub>-Gruppen fehlen.

Bei Versuchen, aus dem amorphen Chlorid mit Na-Perchloratlösung das Perchlorat herzustellen, resultierte zunächst ein kristallines Produkt, das sich aber beim Umkristallisieren unter Verfärbung zersetzt. Die frische methanolische Lösung des Chlorids zeigt im Papierchromatogramm nur einen Fleck. Nach mehreren Tagen war die Lösung, wie aus Papierchromatogrammen hervorging, aber weitgehend zersetzt. Die grosse Unbeständigkeit des Melinonins I hat es bisher verunmöglicht, für dieses Alkaloid eine Summenformel aufzustellen. UV.-Spektrum siehe theoretischer Teil.

Melinonin K hat man in sehr kleiner Menge (ca. 120 mg) aus den Fraktionen III<sub>41-50</sub> als Pikrat gewonnen. Zur Reinigung hat man dieses mehrmals aus Aceton-Wasser und Methyläthylketon umkristallisiert. Smp. 196–199° (Zers.). Zur Analyse wurde es, wie üblich, bei 90–100° im Hochvakuum getrocknet.

Gef. C 49,56; 49,53 H 4,08; 3,97 N 15,69 (N)CH<sub>3</sub> 1,60%

Pikrinsäuregehalt des Pikrates<sup>19</sup>): 71,5%.  $\text{OCH}_3$ - und  $(\text{C})\text{CH}_3$ -Gruppen scheinen zu fehlen.

Das in üblicher Weise aus dem Pikrat bereitete Chlorid hat man mehrmals aus Methanol-Äther umkristallisiert und bei Zimmertemperatur im Vakuum getrocknet. Smp. 210—212° (Zers.) unter allmählicher Rotfärbung ab ca. 80°.

Gef. C 57,48 H 7,03 N 9,72 Cl 15,66%

UV.-Spektrum siehe theoretischer Teil.

Auch für dieses Alkaloid lässt sich zur Zeit keine Summenformel aufstellen.

Melinonin L erhielt man als tertiäre Base aus der Fraktion  $\text{TA}_1$ . Zur Reinigung hat man es mehrmals aus Chloroform-Alkohol unter Zusatz von Norit umgelöst. Smp. 248—250°. Zur Analyse wurde 5 Std. bei 100—110° im Hochvakuum getrocknet. UV.-Spektrum siehe theoretischer Teil.

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$ (382,44)	Ber. C 69,17	H 6,86	N 7,33	$\text{OCH}_3$ 8,17	$(\text{N})\text{CH}_3$ 3,93
				$(\text{C})\text{CH}_3$ 3,93%	aktives H 0,27%
	Gef. C 69,11	H 7,03	N 7,87; 7,51	$\text{OCH}_3$ 8,20	$(\text{N})\text{CH}_3$ 3,78; 3,66
			$(\text{C})\text{CH}_3$ 3,83%	aktives H 0,24 (kalt); 0,46 (warm) %	

Alle Versuche, aus der tertiären Base kristallisierte Salze (Hydrochlorid, Perchlorat und Pikrat) zu gewinnen, schlugen bisher fehl.

Acetyl-melinonin L. 50,7 mg Melinonin L liess man mit 2 ml Essigsäureanhydrid und 1 ml Pyridin 22 Std. bei 20° und 1 Std. bei 60° stehen. Anschliessend wurde im Vakuum bei 20° zur Trockene eingedampft. Der Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Äther. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Äther schmolzen die farblosen Nadeln bei 220—223°. Zur Analyse wurden sie 6 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{N}_2$ (424,48)	Ber. C 67,90	H 6,65	N 6,60%
	Gef. „ 67,72	„ 6,84	„ 6,44%

Methopikrat von Melinonin L. 37 mg Melinonin L liess man mit 0,15 ml reinem Dimethylsulfat 18 Std. bei 20° und 1 Std. bei 40—45° stehen. Zur klaren Lösung setzte man etwas Wasser und Na-Acetat zu, erwärmte eine Zeitlang gelinde und fällte anschliessend das Pikrat durch Zugabe von wässriger Pikrinsäurelösung aus. Nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Wasser erhielt man das Pikrat als dünne Plättchen, die beim Erhitzen zunächst bei 156—160° schmolzen, dann bildeten sich lange Nadeln, die endgültig bei 241—243° durchschmolzen. Zur Analyse hat man das Methopikrat 6 Std. bei 60—70° getrocknet.

$\text{C}_{23}\text{N}_{25}\text{O}_4\text{N}_3 + \cdot \text{C}_6\text{H}_2\text{O}_7\text{N}_3^-$ (643,62)	Ber. C 54,12	H 5,17	N 10,88	$\text{OCH}_3$ 4,82	2 $(\text{N})\text{CH}_3$ 4,68%
	Gef. „ 54,34	„ 5,53	„ 10,58	„ 4,83	„ 3,89%

Melinonin M. Das Pikrat dieser Anhydroniumbase liess sich in sehr kleiner Menge (38 mg) aus den Fraktionen YY 27—29 isolieren. Es schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton bei 245—246° (Zers.). Zur Analyse hat man es 8 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet. UV.-Spektrum siehe theoretischer Teil.

Gef. C 56,79 H 4,88%

### Zusammenfassung.

Aus der Rinde von *Strychnos melinoniana* Baillon wurden ausser den von E. Schlittler & J. Hohl früher dargestellten Melinoninen A und B 12 weitere Alkaloide isoliert: Melinonine E, F, G, H, I, K, L, M, Mavacurin, Fluorocurin sowie *l*-Narcotin und Thebain. Die beiden letzteren Pflanzenbasen stammen sehr wahrscheinlich nicht aus der Rinde, sondern sind während deren Aufarbeitung künstlich eingeschleppt worden.

Melinonin F ist mit Harman-N(b)-methylsalz identisch, Melinonin G mit dem Alkaloid Flavopereirin. Für die Melinonine B (Indol-Alkaloid) und E konnten wahrscheinliche Formeln angegeben werden.

Im Melinonin H liegt ein neues Chinolin-Alkaloid vor. Bei den Melinoninen E, M, G sowie der Base aus Harman-N(b)-methylchlorid handelt es sich um Anhydroniumbasen.

Alle Alkaloide wurden durch Schmelzpunkte, Farbreaktionen,  $R_B$ -Werte und Spektren charakterisiert.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

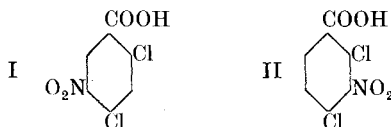
### 133. Sur les acides nitro-5- et nitro-3-dichloro-2,4-benzoïques

par Henri Goldstein et Eugène Schaaf.

En hommage au Prof. T. Reichstein à l'occasion de son 60<sup>e</sup> anniversaire.

(23 V 57)

V. Villiger<sup>1)</sup> a constaté que la nitration de l'acide dichloro-2,4-benzoïque conduit à l'acide nitro-5-dichloro-2,4-benzoïque (I); nous avons isolé, comme produit secondaire, une petite quantité d'acide nitro-3-dichloro-2,4-benzoïque (II) et avons préparé quelques dérivés des acides I et II.



#### Partie expérimentale.

Tous les F. ont été déterminés avec la platine chauffante de Kofler et sont corrigés. Les microanalyses ont été effectuées dans le laboratoire Dietrich à Zurich.

1. *Acide nitro-5-dichloro-2,4-benzoïque* (I). On introduit 30 g d'acide dichloro-2,4-benzoïque dans un mélange de 7 cm<sup>3</sup> d'acide azotique à 99% (d = 1,52) et de 150 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré, agite 2 h à la température ordinaire, puis verse sur de la glace et essore; le produit obtenu est un mélange des acides I (produit principal) et II. On dissout dans le carbonate de sodium très dilué, filtre la solution et concentre au bain-marie; la majeure partie du sel de sodium de l'acide I se dépose par refroidissement; on essore, redissout dans l'eau et précipite par l'acide chlorhydrique. Rdt. 24,6 g. L'acide II est contenu dans l'eau-mère du sel de sodium (voir plus loin, sous chiffre 2).

*Chlorure*. On chauffe 1 h à reflux 0,5 g d'acide nitro-5-dichloro-2,4-benzoïque et 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle, puis on élimine le réactif en excès par distillation (finalement dans le vide).

<sup>1)</sup> Ber. deutsch. chem. Ges. **61**, 2598 (1928).