

## 134. Ulein, das Hauptalkaloid von *Aspidosperma ulei Mgf.*

*Aspidosperma*-Alkaloide, I. Mitteilung

von J. Schmutz, F. Hunziker und R. Hirt.

Unserem verehrten Lehrer, Herrn Prof. T. Reichstein,  
zum 60. Geburtstage gewidmet.

(23. V. 57.)

Das Genus *Aspidosperma* gehört zur Familie der Apocynaceen und ist mit *Rauwolfia* botanisch sehr nahe verwandt. Es sind über 50 *Aspidosperma*-Arten bekannt, die alle im tropischen und subtropischen Gebiet beheimatet sind<sup>1)</sup>; bis heute wurden sie zum grössten Teil chemisch wenig bearbeitet. Selbst für die in den Jahren 1878 und 1882<sup>2)</sup> isolierten Hauptalkaloide Aspidospermin und Quebrachamin ist heute die genaue Konstitution nicht bekannt. Für eine eingehende Literaturübersicht sei auf die Werke von *Henry*<sup>3)</sup> und *Manske & Holmes*<sup>4)</sup> verwiesen.

In neuester Zeit hat das Interesse für das Genus *Aspidosperma* zugenommen. *Kulkarni* und Mitarb.<sup>5)</sup> haben verschiedene *Aspidosperma*-Arten pharmakognostisch bearbeitet und *Banerjee & Lewis*<sup>6)</sup> deren Gesamtalkaloide pharmakologisch untersucht. *Witkop* und Mitarb.<sup>7)</sup>, sowie *Openshaw* und Mitarb.<sup>8)</sup> konnten für das chromophore System von Aspidospermin ( $C_{22}H_{30}O_2N_2$ ) die Struktur eines 8-Methoxy-N-acetyl-dihydro-indols ableiten. Letztere Autoren<sup>9)</sup> stellten für dieses Alkaloid aus biogenetischen Überlegungen eine Strukturformel auf, die kürzlich von *Conroy* und Mitarb.<sup>10)</sup> auf Grund neuer chemischer Resultate entsprechend modifiziert wurde.

Sehr nahe verwandt mit Aspidospermin dürfte das von *Djerassi* und Mitarb.<sup>11)</sup> in der Rinde von *Aspidosperma chakensis Spegazzini* kürzlich gefundene neue Alkaloid Spegazzinin ( $C_{21-22}H_{28-30}O_3N_2$ ) sein, dem die Teilformel eines 8-Hydroxy-N-acetyl-dihydro-indols zukommt. Aus derselben Droge wurde noch das bereits bekannte Alkaloid Quebrachamin ( $C_{13}H_{26}N_2$ ) isoliert, das ein Indolderivat darstellt.

*Aspidosperma ulei Mgf.*, früher als *Aspidosperma vergasii A. D. C.* bezeichnet, ist ein Baum, der hauptsächlich in Brasilien, Brit. Guayana, Venezuela und Kolumbien gefunden wird. Unseres Wissens ist

<sup>1)</sup> L. Leprestre, Thèse Pharm., Paris 1927; P. C. Standley, Tropical Woods, Nr. 36, 13 (1933).

<sup>2)</sup> G. Fraude, Ber. deutsch. chem. Ges. **11**, 2189 (1878); **12**, 1560 (1879); O. Hesse, Liebigs Ann. Chem. **211**, 249 (1882).

<sup>3)</sup> T. A. Henry, The Plant Alcaloids, Philadelphia 1949, 4th ed., S. 511—515.

<sup>4)</sup> L. Marion in R. H. F. Manke & H. L. Holmes, The Alcaloids, Vol. II, Seiten 422—424, New York 1952.

<sup>5)</sup> a) G. E. Trease & J. D. Kulkarni, J. Pharm. Pharmacol. **7**, 463 (1955); b) J. D. Kulkarni, J. M. Rowson & G. E. Trease, ibid. **7**, 905 (1955); **7**, 914 (1955); **11**, 937 (1956).

<sup>6)</sup> J. N. Banerjee & J. J. Lewis, a) Nature (London) **171**, 802 (1953); J. Pharm. Pharmacol. **6**, 246, 466, 660 (1954); ibid. **7**, 46 (1955); b) ibid. **7**, 42 (1955).

<sup>7)</sup> B. Witkop & J. B. Patrick, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5603 (1954).

<sup>8)</sup> J. R. Chalmers, H. T. Openshaw & G. F. Smith, J. chem. Soc. **1957**, 1115.

<sup>9)</sup> A. J. Everett, H. T. Openshaw & G. F. Smith, J. chem. Soc. **1957**, 1120.

<sup>10)</sup> H. Conroy, P. R. Brook, M. K. Rout & N. Silverman, J. Amer. chem. Soc. **79**, 1763 (1957).

<sup>11)</sup> O. O. Orazi, R. A. Corral, J. S. E. Holker & C. Djerassi, J. org. Chemistry **21**, 979 (1956).

diese Art erst vor kurzem von *Palmer*<sup>12)</sup> chemisch untersucht worden, der mehrere Alkaloide nachwies. *Banerjee & Lewis*<sup>6b)</sup> konnten zeigen, dass die Gesamtalkaloide dieser Droge die Wirkung von Adrenalin und zum Teil auch von Acetylcholin antagonisieren; sie besitzen ausserdem am Tier eine zentral stimulierende Wirkung und sollen *in vitro* amöbizid wirksam sein.

Durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Professor Dr. *R. Wasicky*<sup>13)</sup>, São Paulo, sind wir in den Besitz einer kleinen Menge Wurzelrinde von *Aspidosperma ulei* Mg. gelangt, über deren Untersuchung wir berichten möchten.

Die Gesamtalkaloide wurden nach einer im experimentellen Teil beschriebenen Methode gewonnen.

Durch Kristallisation der Rohalkaloide (1,72% auf die Droge berechnet) aus Methanol konnte in 0,42-proz. Ausbeute (auf die Droge berechnet) ein bisher noch unbekanntes Alkaloid isoliert werden, das wir als Ulein bezeichnen. Chromatographie der Mutterlaugen an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  gab noch eine weitere Menge Ulein, so dass die Gesamtausbeute an reinem Alkaloid ca. 0,6% betrug. Daneben konnten in geringer Menge 3 weitere Alkaloide isoliert werden, die wir bis jetzt nicht weiter untersucht haben (siehe exper. Teil).

Ulein konnte nur aus Methanol, Alkohol, oder wässrig-alkoholischen Lösungsmitteln kristallisiert werden. Wegen des Kristalllösungsmittelgehaltes ist sein Schmelzpunkt sehr unscharf. Weder durch Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , noch durch Reinigung der Base über ihr scharfschmelzendes Hydrochlorid wurde ihr Schmelzpunkt verändert. Ulein ist optisch aktiv und lässt sich im Vakuum bei ca.  $140 - 145^\circ/0,06 \text{ mm}$  unzersetzt destillieren; die Analyse stimmt auf die Summenformel  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2$ , die durch Bestimmung des Äquivalentgewichtes und durch Analyse seines kristallisierten Hydrochlorides und Methoiodides bestätigt werden konnte (Tab. 1).

Ulein besitzt eine N-Alkylgruppe (gef. 90% des theoretischen Wertes); dass es sich um eine N-Methylgruppe handeln muss, wird weiter unten durch den *Hofmann'schen* Abbau der Base gezeigt. Nach der Methode von *Kuhn & Roth* wurde eine C-Alkylgruppe nachgewiesen (gef. 66,7% des theoretischen Wertes). Mit der modifizierten qualitativen Mikrochromsäureoxydation nach *Karrer* und Mitarb.<sup>14)</sup> (Destillation der primär entstandenen, leichtflüchtigen Fettsäuren während der Oxydation) konnte papierchromatographisch neben Essigsäure auch Propionsäure gefunden werden (Verhältnis ca. 1:1)<sup>15)</sup>.

<sup>12)</sup> *Palmer*, M. Pharm. Thesis, Nottingham 1954, durch Lit. 5a. Es war uns leider nicht möglich, diese Dissertation einzuschauen.

<sup>13)</sup> Die Droge wurde unter botanischer Kontrolle im Staate Bahia, Brasilien, gesammelt. <sup>14)</sup> *H. Bickel, H. Schmid & P. Karrer*, Helv. **38**, 649 (1955).

<sup>15)</sup> Diese Bestimmungen wurden in unserem analytischen Laboratorium (Leitung: Dr. *H. Lehner*) ausgeführt. Wir danken den Herren *A. Egli & R. Steiner* für die gewissenhafte Ausführung.

Dieser Befund ist eher mit einer C-Äthylgruppe als mit einer C-Methylgruppe vereinbar.

Tabelle 1.

| Substanz              | Formel   | Smp. <sup>o</sup> | $[\alpha]_D$<br>in $\text{CHCl}_3$ | pK <sup>16)</sup><br>in MCS | UV.-Spektrum in Alkohol  |
|-----------------------|--|-------------------|------------------------------------|-----------------------------|--|
| Ulein . . . .<br>Base | $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2$                         | 76–118            | + 18,50 <sup>o</sup>               | 8,23                        | $\lambda_{\max}$ 209 m $\mu$ ; $\epsilon = 24000$<br>$\lambda_{\max}$ 309 m $\mu$ ; $\epsilon = 19900$ |
| Hydrochlorid          | $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2$ , HCl                   | 241–242           | —                                  | —                           | $\lambda_{\max}$ 210 m $\mu$ ; $\epsilon = 26400$<br>$\lambda_{\max}$ 308 m $\mu$ ; $\epsilon = 19000$ |
| Methojodid .          | $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2$ , $\text{CH}_3\text{J}$ | 204–206           | —                                  | —                           | —  |
| Dihydro-ulein<br>Base | $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2$                         | 75–115            | - 110 <sup>o</sup>                 | 8,87                        | $\lambda_{\max}$ 220 m $\mu$ ; $\epsilon = 39900$<br>$\lambda_{\max}$ 283 m $\mu$ ; $\epsilon = 8000$  |
| Hydrochlorid          | $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2$ , HCl                   | 230–233           | —                                  | —                           | —  |
| Methojodid .          | $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2$ , $\text{CH}_3\text{J}$ | 192–195           | —                                  | —                           | —  |

Tabelle 2.

| Farbreaktion mit   | Ulein  | Dihydro-ulein   |
|--|--|---|
| Konz. $\text{HNO}_3$ . . . . .   | olivgrün → dunkelgrün<br>→ grasgrün → gelbgrün | intensives Gelb   |
| Konz. $\text{H}_2\text{SO}_4$ . . . . .                                  | kirschart → dunkelrot →<br>→ schmutzig rot     | farblos bis sehr schwach<br>rosa →<br>sehr hell weinrot →<br>schwach braunrot |
| Konz. $\text{H}_2\text{SO}_4^-$<br>Cer(IV)-sulfat <sup>17)</sup> . . . . | intensiv violett                               | hell grau-grün  |

Ulein hat ferner eine leicht hydrierbare Doppelbindung. Beim Hydrieren mit  $\text{PtO}_2$  in Alkohol oder mit Pt-Kohle in Eisessig wurde rasch 1 Mol  $\text{H}_2$  aufgenommen, und man erhielt das kristallisierte Dihydro-ulein, in welchem nach der Methode von *Kuhn & Roth* wiederum eine C-Alkylgruppe nachgewiesen werden konnte (gef. 52,1 % des theoretischen Wertes). Mit der Mikrochromsäureoxydation nach *Karrer* und Mitarb.<sup>14)</sup> konnte papierchromatographisch neben

<sup>16)</sup> Die Bestimmung dieser Konstanten verdanken wir den Herren PD. Dr. E. Heilbronner & Dr. W. Simon, ETH., Zürich. Die gemessenen pK<sub>MCS</sub>-Werte sind in 80 Gew.-% Methylcellosolve (MCS)/20 Gew.-% Wasser gemessenen scheinbaren Dissoziationskonstanten, die durch Titration einer rund  $3,5 \cdot 10^{-3}$ -m. Lösung der Basen mit 0,1-n. Salzsäure bei 25° erhalten wurden. Die angegebenen Werte sind das arithmetische Mittel zweier Messungen; Standardfehler ca.  $\pm 0,05$  pK<sub>MCS</sub>. Vgl. W. Simon, Helv. **39**, 883 (1956); Chimia **10**, 286 (1956); W. Simon & E. Heilbronner, Helv. **40**, 210 (1957).

<sup>17)</sup> Vgl. H. Schmid, J. Kebrle & P. Karrer, Helv. **35**, 1864 (1952).

Essigsäure ebenfalls Propionsäure gefunden werden<sup>15)</sup>, was mit den für Ulein erhaltenen Resultaten übereinstimmt. Dihydro-ulein sowie sein kristallisiertes Hydrochlorid und Methojodid analysierten auf die erwartete Summenformel (Tab. 1). Auffallend ist der grosse Unterschied in der optischen Drehung und in den Farbreaktionen zwischen Ulein und seinem Dihydro-Derivat (Tab. 2).

#### Das chromophore System:

Ulein weist ein auffallendes UV.-Spektrum auf (Tab. 1 und Fig. 1); bemerkenswert ist die hohe Extinktion des langwelligen Maximums; demgegenüber besitzt Dihydro-ulein ein typisches Indol-Spektrum<sup>18)</sup>. Dies zeigt, dass die hydrierbare Doppelbindung in Konjugation zum Indolring stehen muss. Diacetyl-allo-cinchonamin<sup>19)</sup>, das ebenfalls eine Doppelbindung in Konjugation zum Indolring besitzt, weist ein ähnliches UV.-Spektrum mit hoher Extinktion des langwlligen Maximums auf ( $\lambda_{\max}$  304 m $\mu$ ;  $\log \epsilon = 4,45$ ).

Das IR.-Spektrum<sup>20)</sup> von Dihydro-ulein (Fig. 2, Kurve 2) ist demjenigen von Quebrachamin ( $C_{19}H_{26}N_2$ ) und von Ibogamin ( $C_{19}H_{24}N_2$ )<sup>21)</sup> auffallend ähnlich. Bei  $740\text{ cm}^{-1}$  befindet sich eine Bande, die dem orthodisubstituierten Benzolring zukommt. Die Doppelbande bei  $1630$  und  $1615\text{ cm}^{-1}$  im IR.-Spektrum von Ulein (Fig. 2), die beim Dihydro-ulein nicht auftritt (nur eine Bande schwacher Intensität bei  $1622\text{ cm}^{-1}$ ), dürfte vermutlich auf die zum Indolring in

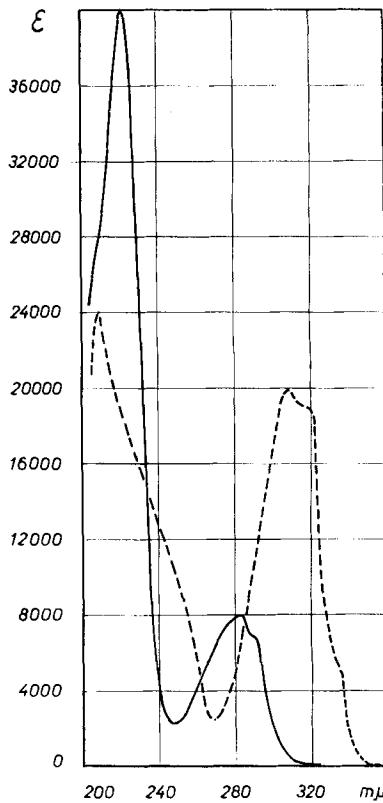


Fig. 1.  
UV.-Absorptionsspektren  
in abs. Alkohol.  
— Ulein  
— Dihydro-ulein

<sup>18)</sup> Das gegenüber andern Indolalkaloiden etwas nach kürzeren Wellen verschobene Maximum bei  $283\text{ m}\mu$  ist in guter Übereinstimmung mit demjenigen von 1,2,3,4-Tetrahydro-carbazol ( $\lambda_{\max}$  282 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,81$ ); R. J. S. Beer, L. McGrath & A. Robertson, J. chem. Soc. 1950, 2118.

<sup>19)</sup> R. Goutarel, M.-M. Janot, V. Prelog & W. I. Taylor, Helv. 33, 150 (1950).

<sup>20)</sup> Für die Aufnahme der IR.-Spektren (mit Perkin-Elmer double beam Spectrograph, NaCl-Optik) sind wir Herrn Prof. Dr. Hs. H. Günthard, Zürich, zu Dank verpflichtet.

<sup>21)</sup> N. Neuss, Physical Data of Indole and Dihydroindole Alkaloids, Lilly Research Laboratories, December 1956.

Konjugation stehende Doppelbindung zurückzuführen sein. Eine zu einem aromatischen System in Konjugation stehende Doppelbindung soll eine Bande im Bereich von  $1625\text{ cm}^{-1}$  zeigen<sup>22)</sup>. Die charakteristische Bande bei  $840\text{ cm}^{-1}$ , die im Spektrum von Dihydro-ulein nicht vorhanden ist, dürfte auf eine trisubstituierte Doppelbindung  $>\text{C}=\text{CH}-$  deuten.

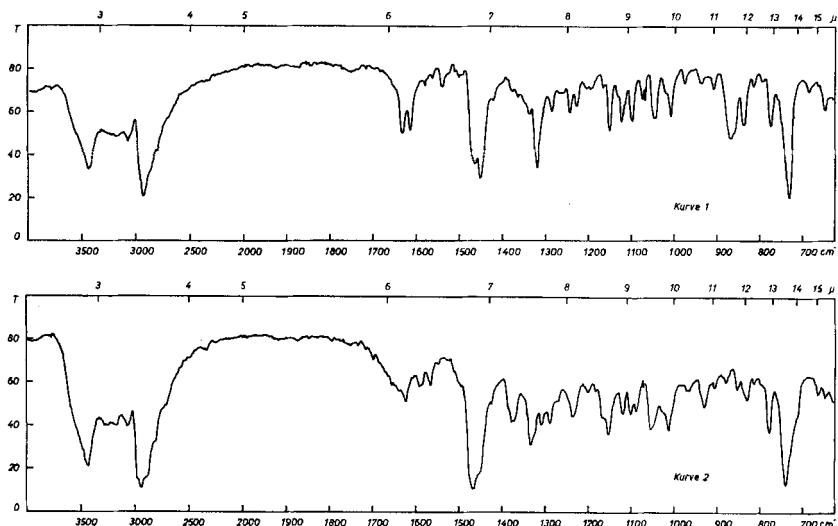
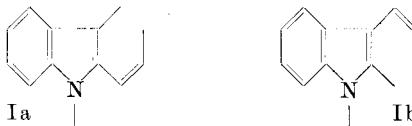


Fig. 2.  
Kurve 1: Ulein, 1 mg in KBr. Kurve 2: Dihydro-ulein, 2 mg in KBr.

Auf Grund der spektroskopischen Untersuchungen kann für das chromophore System von Ulein die Teilformel Ia oder Ib aufgestellt werden.



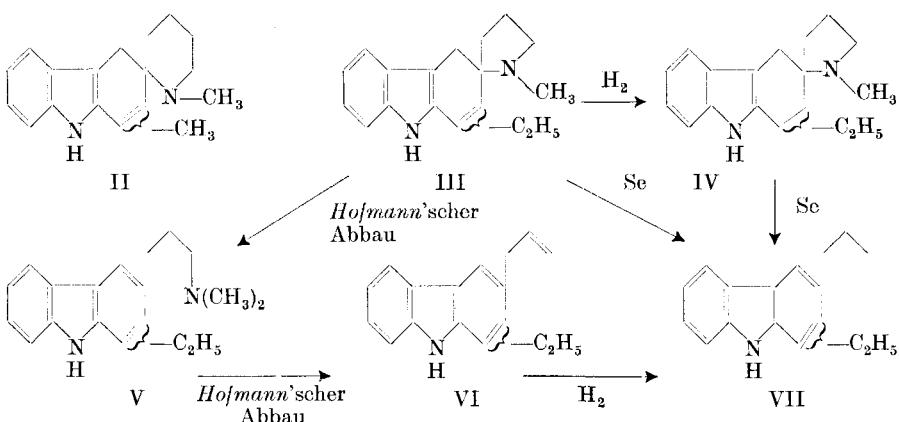
**Die Stickstoff-Funktionen:** Der Indolstickstoff ist nicht substituiert, da Ulein und Dihydro-ulein im IR.-Spektrum bei  $3440\text{ cm}^{-1}$  eine NH-Bande aufweisen (OH-Gruppe abwesend)<sup>23)</sup>. Der zweite Stickstoff  $\text{N}_{(b)}$  besitzt eine N-Methylgruppe und ist tertiärer Natur, da er leicht und quantitativ ein Methojodid bildet; er befindet sich ausserdem in einem Ring, was durch den Hofmann'schen Abbau bewiesen wird. Dementsprechend besitzt nur das  $\text{N}_{(b)}$ -Atom basische Eigenschaften, d. h. Ulein und Dihydro-ulein bilden nur Monohydrochloride

<sup>22)</sup> Vgl. L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, Darmstadt 1955, S. 33.

<sup>23)</sup> L. Marion, D. A. Ramsey & R. N. Jones, J. Amer. chem. Soc. **73**, 305 (1951).

und Monomethojodide. Mit der Abklärung der Bruttoformel, des chromophoren Systems und der funktionellen Gruppen kann für Ulein eine tetracyclische Struktur postuliert werden.

Durch Messung der  $pK_{MCS}^*$ -Werte von Ulein und Dihydro-ulein hofften wir zu entscheiden, ob das  $N_{(b)}$ -Atom in Beziehung zur hydrierbaren Doppelbindung steht (Tab. 1)<sup>16)</sup>. Der  $\Delta pK_{MCS}^*$ <sup>24)</sup>-Wert beträgt 0,64, was für eine Allylamingruppierung in Ulein spricht. Für eine Vinylamingruppierung wäre die Differenz bedeutend grösser. Gegen eine solche Gruppierung spricht auch die Abwesenheit einer  $(+)$  Immoniumbande  $C=NH-$ <sup>25)</sup> im IR.-Spektrum von Ulein-hydrochlorid; bei  $2530\text{ cm}^{-1}$  (in Nujol) ist eine starke Bande, die dem Ammoniumkation  $>NH-$ <sup>(+)</sup> zukommt. Der Einfachheit halber werden schon jetzt für Ulein die Arbeitsformeln II und III diskutiert, mit denen unsere analytischen Befunde und Abbaureultate in Einklang stehen; aus biogenetischen Überlegungen (Tryptamin-Derivat) ziehen wir das chromophore System Ia gegenüber Ib vor. Auf Grund der Mikrochromsäureoxydation von Ulein und Dihydro-ulein nach Karrer und Mitarb.<sup>14)</sup> (siehe oben; Nachweis von Essigsäure und Propionsäure) geben wir vorläufig der Formulierung III den Vorzug.



**Die Selen-Dehydrierung:** Den ersten Hinweis für das Grundgerüst des Alkaloides erbrachte die Selen-Dehydrierung von Dihydro-ulein. Mit Ulein selbst erhielt man ein analoges Resultat. Das basische  $N_{(b)}$ -Atom wurde dabei als Gemisch von Ammoniak und Methylamin eliminiert. Nach chromatographischer Reinigung der rohen Dehydrierungsprodukte an  $Al_2O_3$  konnte in guter Ausbeute ein kristal-

<sup>24)</sup> Vgl. H. C. Brown, D. H. McDaniel & O. Häfliger in E. A. Braude & F. C. Nachod, Determination of organic structures by physical methods, New York 1955, S. 567.

<sup>25)</sup> B. Witkop, Exper. **10**, 420 (1954); J. Amer. chem. Soc. **76**, 5597 (1954); *ibid.* **78**, 2873 (1956).

liner, optisch inaktiver Neutralkörper der Formel  $C_{17}H_{19}N$  (VII) isoliert und als rotes Pikrat charakterisiert werden; die Substanz weist im UV. ein typisches Carbazol-Spektrum auf (Fig. 3, Kurve 1)<sup>26).</sup>

Mit der spirocyclischen Anordnung des Ringes D in Ulein (II oder III) kann die leichte Aufspaltbarkeit dieses Ringes unter Ammoniak- und Methylaminabspaltung während der Selen-Dehydrierung erklärt werden. Ein Ringsystem mit einem anneliierten Piperidinring entsprechend Formulierung VIIIa oder VIIIb sollte nach den Erfahrungen mit der Selen-Dehydrierung (vgl. hydrierte Chinolin- und Isochinolinderivate und Yohimbin) nicht aufgesprengt werden; eine Struktur mit einem anneliierten Pyrrolidinring würde in Widerspruch zum Resultat des *Hofmann'schen* Abbaues stehen (siehe unten).

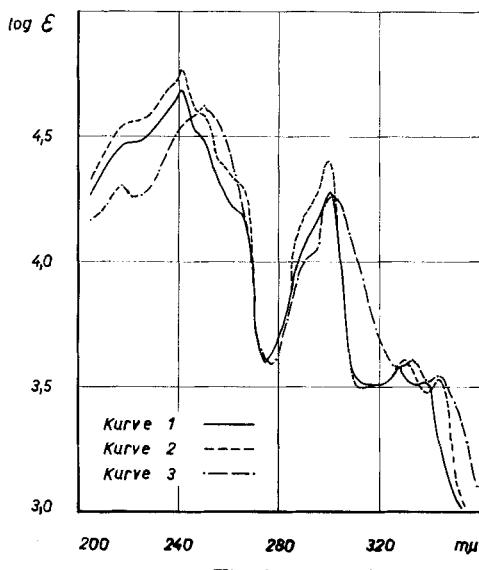
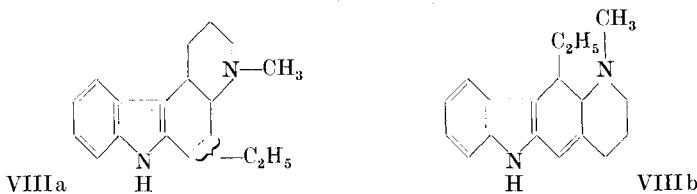


Fig. 3.

UV.-Absorptionsspektren in abs. Alkohol.

Kurve 1: Selendehydrierungsprodukt VII.

Kurve 2: Produkt aus *Hofmann'schem* Abbau (1. Stufe) V.

Kurve 3: Produkt aus *Hofmann'schem* Abbau (2. Stufe) VI.

<sup>26)</sup> Vgl. H. Schmid, A. Ebnöther & P. Karrer, Helv. **33**, 1486 (1950); G. R. Clemo & D. G. I. Felton, J. chem. Soc. **1952**, 1662.

Der *Hofmann*'sche Abbau von Ulein-methojodid erbrachte einen weiteren, wichtigen Hinweis für die Dihydro-carbazol-Struktur des Alkaloides. Bei der 1. Stufe des Abbaues wurde in guter Ausbeute eine kristallisierte, tertiäre und optisch inaktive Base der Formel  $C_{19}H_{24}N_2$  (V), die im UV. das typische Carbazol-Spektrum<sup>26)</sup> aufwies (Fig. 3, Kurve 2), erhalten. Die neu gebildete Doppelbindung ist somit in den Dihydrocarbazolring eingetreten, was ein weiterer Beweis für die Lage der in Ulein (II resp. III) vorgebildeten Doppelbindung ist.

Im Gegensatz dazu war das Resultat des *Hofmann*'schen Abbaues von Dihydro-ulein (IV) für die Konstitution nicht auswertbar; die gebildete tertiäre Base (Rohprodukt) zeigte im UV. ein Indolspektrum, so dass keine Doppelbindung in Konjugation zum Indolring getreten sein kann.

Die zweite Stufe des Abbaues von Ulein gab aus dem kristallisierten Methojodid der Base V unter Abspaltung von Trimethylamin in guter Ausbeute das Carbazol-Derivat  $C_{17}H_{19}N$  (VI), welches eine leicht hydrierbare Doppelbindung besitzt. Letztere ist auf Grund des UV.-Spektrums kaum in Konjugation zum aromatischen System getreten (Fig. 3, Kurve 3), was gegen einen annelierten Pyrrolidinring spricht.

VI konnte zum Carbazol-Derivat  $C_{17}H_{19}N$  (VII) hydriert werden, das sich als identisch erwies mit dem Selen-Dehydrierungsprodukt VII aus Dihydro-ulein (IV).

Die Lage der C-Methyl- bzw. C-Äthylgruppe in Ulein: Wie bereits gesagt, ist die Base V aus der 1. Stufe des *Hofmann*'schen Abbaues von Ulein (III bzw. II) optisch inaktiv, was eher gegen eine C-Alkylierung im Ring D spricht (eine geminale Dimethylgruppe ausgeschlossen). Auf die Lage im Ring C an der Doppelbindung weist das IR.-Spektrum von Ulein hin (trisubstituierte Doppelbindung,  $> C=CH-$ , siehe Diskussion oben) und der grosse Unterschied in der optischen Aktivität zwischen Ulein und Dihydro-ulein.

### Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Die Mikroanalysen wurden in unserer analytischen Abteilung (Leitung: Dr. H. Lehner) ausgeführt und die UV.-Spektren in unserem physikalisch-chemischen Laboratorium (Leitung Dr. A. V. Willi) aufgenommen. Die pK-Werte, UV.- und IR.-Spektren sind im theoretischen Teil beschrieben. Die DZ. wurde durch Mikrohydrierung mit  $PtO_2$  in Alkohol bestimmt.

#### 1. Extraktion der Droge.

1,8 kg pulverisierte Wurzelrinde von *Aspidosperma ulei* Mgf. wurden mit 7 l Methanol 48 Std. bei 20° mazeriert, darauf 4 Std. auf der Maschine geschüttelt und abgenutscht. Den Drogenrückstand extrahiert man noch 3 Std. mit 4 l Methanol durch Schütteln auf der Maschine.

Die vereinigten methanolischen Filtrate wurden im Wasserstrahlvakuum bei 45° eingeengt, wobei sich eine kristalline Substanz abschied. Die Kristalle nutschte man ab

und erhielt nach dem Trocknen 17,5 g prismatische Kristalle vom Smp. 183—185° (Substanz A). Durch weiteres Einengen der Mutterlaugen wurden noch 18,1 g Substanz A vom Smp. 173—183° erhalten; die Gesamtausbeute betrug somit 35,6 g, d. h. 2% auf die Droge berechnet. Die Substanz A ist stickstofffrei und in heissem Wasser löslich; sie wurde bis jetzt nicht weiter untersucht.

Den Drogenrückstand extrahierte man anschliessend mit 5 l Methanol und 100 cm<sup>3</sup> Eisessig während 15 Std. durch Schütteln auf der Maschine. Die Extraktion wurde noch zweimal mit je 5 l Methanol wiederholt.

Die Mutterlauge von Substanz A sowie alle methanolischen Extrakte engte man im Wasserstrahlvakuum bei 40° auf ca. 1,3 l ein. Das konzentrierte Extrakt wurde mit 2,5 l 3-proz. wässriger Essigsäure versetzt und 8 Std. bei —5° stehengelassen. Darauf nutzte man über ein Hyflo-Filter von harzigen Substanzen ab, wusch diese mit 40-proz. wässrigem Methanol gut nach und befreite das Filtrat im Wasserstrahlvakuum bei 40° vom Methanol.

Die wässrige, essigsäure Alkaloidlösung wurde zweimal mit je 1,5 l Äther ausgeschüttelt und die organische Phase zweimal mit wenig verd. Essigsäure nachgewaschen und darauf verworfen. Die wässrige, saure Lösung stellte man unter gutem Kühlen mit konz. Ammoniaklösung alkalisch und schüttete viermal mit je 2,5 l Chloroform aus. Die Chloroformauszüge passierten einen zweiten Scheidetrichter mit wenig Wasser. Die über Natriumsulfat getrockneten Chloroformauszüge ergaben nach dem Eindampfen und Trocknen 31 g Roh-Alkaloide (1,72% der Droge).

Die mit Chloroform ausgeschüttelte ammoniakalische, wässrige Lösung stellte man unter gutem Kühlen mit konz. Natronlauge stark alkalisch und schüttete mehrmals mit Chloroform aus. Es konnte auf diese Weise nur noch sehr wenig Substanz isoliert werden, die nicht weiter untersucht wurde.

## 2. Isolierung der Alkaloide.

Die Roh-Alkaloide (31 g) wurden in Methanol gelöst und über Nacht bei 0° stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht und mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen. Man erhielt 7,6 g Ulein in Form von gelblichen, prismatischen Kristallen vom Smp. 73—110°.

Die Mutterlaugenprodukte (23,5 g) wurde an 650 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, „Woelm“ neutral, Akt. II, im Durchlaufchromatogramm getrennt; die Lösungsmittelfraktionen betrugen je 2,4 l. Die mit Benzol-Petroläther (4:1) und reinem Benzol eluierbaren Anteile ergaben aus Methanol noch 2,35 g Ulein vom Smp. 76—110°.

Die Gesamtausbeute an kristallisiertem Ulein betrug somit 0,6% auf die Droge berechnet.

Aus den mit Benzol-Äther-Gemischen eluierbaren Anteilen wurden durch wiederholtes Umkristallisieren aus Methanol 3 weitere Alkaloide in geringer Menge isoliert: farblose, prismatische Nadeln vom Smp. 212—215° (Zers.); farblose, primatische Kristalle vom Smp. 244—248° (Zers.); braun-gelbe, prismatische Kristalle vom Smp. 298—304° (Zers.); sie wurden vorläufig nicht weiter untersucht.

## 3. Ulein.

Die Base ist in Aceton, Benzol, Chloroform leicht löslich, etwas schwerer in Methanol und Alkohol, sehr schwer löslich in Petroläther. Sie konnte nur aus Methanol, Alkohol oder wässrigem Alkohol in Kristallen erhalten werden. Aus Methanol kristallisiert Ulein in schwach gelblich gefärbten prismatischen Nadeln vom Smp. 76—118°. Die Kristalle enthalten Kristalllösungsmittel und schmelzen darin zwischen ca. 76—80°, ein Teil der Substanz kristallisiert wieder aus, die Schmelze ist erst bei ca. 115—118° klar.

Eine Probe Ulein wurde an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, „Woelm“, Akt. I, chromatographiert; die mit Benzol-Chloroform (9:1) eluierbaren Anteile zeigten aus Methanol kristallisiert den oben angegebenen unscharfen Smp.

Eine weitere Probe Ulein wurde über das kristallisierte Hydrochlorid vom Smp. 241—242° (Zers.) gereinigt. Die aus Methanol kristallisierte Base zeigte wiederum denselben Smp.

Ulein destilliert unzersetzt im Vakuum bei 140—145°/0,06 Torr.  $[\alpha]_D^{20} = +18,45^\circ$  in  $\text{CHCl}_3$  ( $c = 1,627$ ,  $l = 1 \text{ dm}$ ). Für die Analyse wurde eine im Hochvakuum destillierte Probe verwendet. Äquiv.-Gewicht: ber. 266,37; gef. 266,5<sup>16</sup>.

|  |              |        |         |                             |                         |                |
|--|--------------|--------|---------|-----------------------------|-------------------------|----------------|
| $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2$ | Ber. C 81,16 | H 8,33 | N 10,52 | $\text{C}-\text{CH}_3$ 5,64 | N-CH <sub>3</sub> 5,64% | DZ. 1          |
| (266,37)                               | Gef. ,       | 80,98  | , 8,36  | , 10,45                     | , 3,76                  | , 5,09% , 0,98 |
|  | Gef. ,       | 80,93  | , 8,49% |                             |                         |                |

Hydrochlorid: Aus abs. Isopropanol-Äther farblose, körnige Kristalle vom Smp. 241—242° (Zers.); kurz vor dem Schmelzen wandeln sich die Körner in Prismen um. Zur Analyse wurde eine Probe 3 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

|   |              |              |              |                 |
|---|--------------|--------------|--------------|-----------------|
| $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{Cl}$ | Ber. C 71,38 | H 7,65       | N 9,25       | Cl 11,78%       |
| (302,84)  | Gef. ,       | 70,94; 70,90 | , 7,70; 7,80 | , 9,06 , 11,55% |

Methojodid: Aus abs. Alkohol farblose, prismatische Kristalle vom Smp. 204—206°. Aus 100 mg Base wurden in abs. Alkohol auf Zusatz von Methyljodid 120 mg Methojodid erhalten. Zur Analyse trocknet man eine Probe 2 Std. bei 100° im Hochvakuum.

|  |              |              |              |                        |
|--|--------------|--------------|--------------|------------------------|
| $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{J}$ | Ber. C 55,88 | H 6,17       | N 6,86       | J 31,08%               |
| (408,33)                                       | Gef. ,       | 55,84; 55,54 | , 6,30; 6,18 | , 6,70 , 31,18; 30,94% |

#### 4. Dihydro-ulein.

0,53 g Ulein wurden in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 0,2 g 5-proz. Pt-Kohle bei 20° und Normaldruck hydriert. Nach ca. 2 Std. war die für eine Doppelbindung berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen; die Hydrierung stand still. Man filtrierte vom Katalysator ab und engte das Filtrat im Vakuum ein. Darauf wurde mit Wasser versetzt, mit verd. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Äther ausgeschüttelt. Den Ätherrückstand kristallisierte man aus Methanol-Wasser und erhielt 0,45 g farblose Kristalle vom Smp. 75—115°. Weiteres Umkristallisieren veränderte den Smp. nicht. Dihydro-ulein kristallisiert mit Kristallösungsmittel und verhielt sich beim Schmelzen wie Ulein. Es lässt sich im Vakuum bei 145—150°/0,07 Torr unzersetzt destillieren.  $[\alpha]_D^{24} = -110^\circ$  in  $\text{CHCl}_3$  ( $c = 1,06$ ;  $l = 1 \text{ dm}$ ). Zur Analyse wurde eine im Hochvakuum destillierte Probe verwendet. Äquiv.-Gew. ber. 268,39; gef. 268<sup>16</sup>).

|  |              |              |              |                         |
|--|--------------|--------------|--------------|-------------------------|
| $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2$ | Ber. C 80,55 | H 9,01       | N 10,44      | $1\text{-C-CH}_3$ 5,60% |
| (268,39)                               | Gef. ,       | 80,57; 80,73 | , 9,17; 9,24 | , 10,11; 10,15 , 2,92%  |

Hydrochlorid: Aus abs. Isopropanol und viel Äther farblose, derbe Kristalle vom Smp. 230—233° (Zers.). Zur Analyse wurde eine Probe 5 Std. im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

|  |             |           |             |           |
|--|-------------|-----------|-------------|-----------|
| $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{Cl}$ (404,85) | Ber. N 9,19 | Cl 11,63% | Gef. N 8,95 | Cl 11,96% |
|--|-------------|-----------|-------------|-----------|

Methojodid: Es kristallisiert aus abs. Methanol-Äther in glänzenden Körnern vom Smp. 192—195° (Zers.). Aus 182 mg Base und überschüssigem Methyljodid in Benzol wurden 280 mg Methojodid erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe 3 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

|  |              |        |        |                 |
|--|--------------|--------|--------|-----------------|
| $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{J}$ | Ber. C 55,61 | H 6,63 | N 6,83 | J 30,93%        |
| (410,34)                                       | Gef. ,       | 55,63  | , 6,84 | , 6,80 , 31,14% |

#### 5. Selendehydrierung von Dihydro-ulein.

0,8 g Dihydro-ulein wurden mit 2 g schwarzem Selen gut vermischt und in einem Kugelrohr in ein Bad von 200° getaut. Innerhalb 15 Min. erhitzte man darauf auf 295° und hielt 10 Min. bei dieser Temperatur. Während des Erhitzens wurden die Dämpfe in eine Vorlage mit verd. Salzsäure geleitet.

Die wässrige Salzsäure der Vorlage schüttelte man mit Äther aus und brachte die wässrige Phase zur Trockne. Man erhielt 90 mg eines festen, etwas hygrokopischen Hydrochlorides, das, aus Methanol-Äther umgefällt, den Smp. 190—195° aufwies; eine kleine Menge Substanz war nicht schmelzbar.

|  |            |        |        |                  |
|--|------------|--------|--------|------------------|
| $\text{NH}_4\text{Cl}$ (53,50)               | Ber. C 0,0 | H 7,53 | N 26,2 | Cl 66,3 %        |
| $\text{CH}_3\text{NH}_2, \text{HCl}$ (67,52) | Ber. ,     | 17,77  | , 8,95 | , 20,7 , 52,5 %  |
|  | Gef. ,     | 7,98   | , 7,93 | , 22,85 , 58,47% |

Durch Papierchromatographie des Amingemisches<sup>27)</sup> konnten qualitativ Ammoniak und Methylamin nachgewiesen werden<sup>15).</sup>

Das Kugelrohr mit dem Dehydrierungsprodukt wurde im Mörser zertrümmert und erschöpfend mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase schüttelte man mit verd. Salzsäure und Sodalösung aus; letztere wurden verworfen.

Die ausgeschüttelte ätherische Lösung mit den Neutralteilen gab nach dem Eindampfen 0,60 g dunkel gefärbtes Harz. Dieses wurde an 20 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, „Woelm“, Akt. II, im Durchlaufchromatogramm getrennt. Mit Benzol-Petroläther (1:9) erhielt man 10 Fraktionen (zusammen 210 mg), die spontan kristallisierten und aus Methanol-Wasser kleine Nadeln vom Smp. 74—77° gaben (VII). Zur Analyse wurde eine Probe bei 140°/0,07 Torr destilliert.

|                                   |                |          |           |
|-----------------------------------|----------------|----------|-----------|
| C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N | Ber. C 86,03   | H 8,07   | N 5,90%   |
| (237,33)                          | Gef. , , 85,95 | , , 7,97 | , , 5,72% |

Die Substanz erwies sich als optisch inaktiv ( $c = 1,633$  in Chloroform,  $l = 1$  dm). Farbreaktion mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-HNO<sub>3</sub>: sofort tiefgrün, rasch über oliv nach braun sich verändernd.

Pikrat von VII: kristallisiert aus Methanol-Wasser; zweimal umkristallisiert aus Äther-Petroläther, purpurrote Kristalle vom Smp. 160—162°; löslich in Äther und Benzol.

|   |                |          |            |
|---|----------------|----------|------------|
| C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> O <sub>7</sub> N <sub>4</sub> | Ber. C 59,22   | H 4,75   | N 12,01%   |
| (466,44)  | Gef. , , 59,13 | , , 4,79 | , , 12,05% |

Ein analoges Resultat wurde bei der Selendehydrierung von Ulein erhalten.

#### 6. Hofmann'scher Abbau von Ulein<sup>28).</sup>

1. Stufe (Bildung von V): 690 mg Uleinmethojodid wurden in einer Mischung von 4,6 cm<sup>3</sup> Äthylenglykol, 1,5 cm<sup>3</sup> Wasser und 1 g pulv. KOH 1 Std. schwach unter Rückfluss erhitzt (Badtemperatur 150—155°). Das Methojodid zersetzte sich sofort unter Bildung eines rot-brauen Öles. Das Reaktionsprodukt verdünnte man mit Wasser und schüttelte zweimal mit viel Äther aus. Die ätherische Phase wurde erschöpfend mit verd. Essigsäure ausgeschüttelt, die vereinigten sauren Auszüge wurden mit verd. NaOH alkalisch gestellt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat betrug der Ätherrückstand 430 mg. Aus Äther-Petroläther erhielt man 395 mg Kristalle vom Smp. 115—116°. Zur Analyse wurde eine Probe bei 140°/0,07 Torr destilliert.

|  |                |          |            |
|--|----------------|----------|------------|
| C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> | Ber. C 81,38   | H 8,63   | N 9,99%    |
| (280,40)                                       | Gef. , , 81,30 | , , 8,50 | , , 10,04% |

Die Substanz erwies sich als optisch inaktiv ( $c = 1,677$  in Chloroform,  $l = 1$  dm). Farbreaktion mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-HNO<sub>3</sub>: sofort tiefgrün, rasch über oliv nach braun sich verändernd.

Methojodid von V: aus Methanol-Äther kleine, prismatische Kristalle vom Smp. 300—302° (Zers.).

|  |                |          |           |
|--|----------------|----------|-----------|
| C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> J | Ber. C 56,87   | H 6,44   | N 6,63%   |
| (422,35)   | Gef. , , 56,58 | , , 6,22 | , , 6,80% |

2. Stufe (Bildung von VI): 500 mg Methojodid von V wurden in einer Mischung von 4,5 cm<sup>3</sup> Äthylenglykol, 1,5 cm<sup>3</sup> Wasser und 2 g pulv. KOH 1,5 Std. unter Rückfluss erhitzt (Badtemperatur 180—185°). Das Reaktionsprodukt verdünnte man mit Wasser und schüttelte zweimal mit viel Äther aus. Die ätherische Phase wurde mit verd. Essigsäure, verd. NaOH und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man erhielt 300 mg Neutralteile als farbloses Öl, das spontan kristallisierte. Aus Petroläther unter gutem Kühlen kristallisierte die Substanz in flachen Nadeln vom Smp. 67—68°.

|                                   |                |          |          |          |
|-----------------------------------|----------------|----------|----------|----------|
| C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N | Ber. C 86,77   | H 7,28   | N 5,95   | DZ. 1    |
| (235,31)                          | Gef. , , 87,00 | , , 7,36 | , , 6,04 | , , 1,02 |

<sup>27)</sup> R. Schwyzer, Acta chem. scand. 6, 219 (1952).

<sup>28)</sup> Vgl. P. L. Julian, E. W. Meyer & H. C. Printy, J. Amer. chem. Soc. 70, 887 (1948).

Dihydro-Derivat VII von VI: 90 mg VI wurden in Eisessig mit 40 mg 5-proz. Pt-Kohle bei Normaldruck während 2 Std. hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockne gebracht, in Äther aufgenommen und mit verd. NaOH und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat betrug der spontan kristallisierende Ätherrückstand 85 mg. Aus Petroläther unter gutem Kühlen erhielt man kleine Nadeln vom Smp. 76—77°. Zur Analyse wurde eine Probe bei 140°/0,07 Torr destilliert.

|                                   |              |        |                   |
|-----------------------------------|--------------|--------|-------------------|
| C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N | Ber. C 86,03 | H 8,07 | N 5,90%           |
| (237,33)                          | Gef. ,,      | 86,15  | ,, 7,98 ,,, 5,99% |

Mit VI wurde eine starke Smp.-Depression erhalten, mit VII vom Smp. 74—77° aus der Se-Dehydrierung betrug der Misch-Smp. 74—77°.

Pikrat von VII: kristallisiert aus Methanol-Wasser; zweimal umkristallisiert aus Äther-Petroläther, dunkelrote Kristalle vom Smp. 160—163°, löslich in Äther und Benzol. Misch-Smp. mit Pikrat vom Selen-Dehydrierungsprodukt: 160—162°.

### Zusammenfassung.

Aus der Wurzelrinde von *Aspidosperma ulei* Mg. wurde in ca. 0,6-proz. Ausbeute ein bisher nicht beschriebenes Dihydro-carbazol-Alkaloid, Ulein genannt, isoliert, für welches auf Grund von Abbauresultaten verschiedene Strukturen diskutiert werden.

Forschungsinstitut Dr. A. Wander AG., Bern  
Leiter: Prof. Dr. G. Schönholzer.

## 135. Thermodynamische Messungen an Gemischen von Äthylbenzol mit Toluol und Methyläthylketon

von H. Arm, F. Hügli und R. Signer.

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

(25. V. 57.)

Über die Viskosität, den osmotischen Druck, die Lichtstreuung, die Sedimentations- und Diffusionsgeschwindigkeit eines Polystyrols, einerseits gelöst in Toluol als einem guten Lösungsmittel und andererseits in Methyläthylketon als einem schlechten Lösungsmittel, liegen ausgedehnte vergleichende Untersuchungen vor<sup>1)</sup>. Alle Messungen lassen erkennen, dass die Dichte der Molekelknäuel im schlechten Lösungsmittel höher ist als im guten Lösungsmittel. Zur Vertiefung des Verständnisses der verschiedenen Gestalten der gelösten Kettenmolekülen in den beiden Lösungsmitteln schien es uns nützlich, die Wechselwirkung zwischen Lösungsmittel und isoliertem Kettenbaustein zu untersuchen. Als solchen wählten wir Äthylbenzol. In dieser Arbeit

<sup>1)</sup> Vgl. Report on Molecular-Weight Measurements of Standard Polystyrene Sample. II. International Union of Pure and Applied Chemistry. H. P. Frank & H. F. Mark, J. Polymer Sci. 17, 1 (1955).