

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn H. FROHOFER im mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt. Der CIBA AG. in Basel möchten wir für die Unterstützung dieser Arbeit bestens danken.

SUMMARY

The synthesis of carbobenzoxy-L-aspartic acid β -*t*-butyl ester (III) and of L-aspartic acid β -*t*-butylester (IV), new intermediates for synthetic work in the peptide field, is described.

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

**249. Alkaloide aus *Diplorrhynchus condylocarpon* (MUELL. ARG.)
PICHON ssp. *mossambicensis* (BENTH.) DUVIGN.¹⁾**

von D. Stauffacher

(4. X. 61)

Von den Eingeborenen Westafrikas wird ein Dekokt aus der Rinde von *Diplorrhynchus condylocarpon* (MUELL. ARG.) PICHON ssp. *mossambicensis* (BENTH.) DUVIGN. als Emeticum und Diureticum, sowie gegen Kopf- und Magenschmerzen verwendet. Da Vorversuche in unseren Laboratorien zeigten, dass einige Alkaloidfraktionen dieser bisher noch nicht untersuchten Apocynaceae²⁾ *in vitro* eine deutliche Cytostase an embryonalen Hühnerfibroblasten³⁾ bewirken, haben wir die basisch reagierenden Inhaltsstoffe einer eingehenden chemischen Bearbeitung unterworfen.

Für unsere Untersuchungen standen uns Wurzel- und Stammrinde von *Diplorrhynchus condylocarpon* ssp. *mossambicensis* zur Verfügung, die im November 1959 in Angola gesammelt worden waren. Je nach dem Standort des baumartigen Strauches, der in einigen eingeborenen Dialekten auch «Tomboza» genannt wird, enthält die Rinde zwischen 0,3–0,5% schwach basische und ca. 0,1% stark basische Alkaloide, deren Zusammensetzung stark variieren kann.

Aus dem recht kompliziert zusammengesetzten Alkaloidgemisch konnten wir bisher aus der schwach basischen Fraktion sieben Alkaloide in reiner Form isolieren. Zur Abtrennung der einzelnen Alkaloide wurde die mit Ammoniak fällbare Basenfraktion einer Gegenstromverteilung in 10 Scheidetrichtern zwischen 1N wässriger Salzsäure und Chloroform als mobiler Phase unterworfen. Dabei zeigte sich, dass in der wässrigen Phase vor allem Indolalkaloide verblieben, während sich im Chloroform Alkaloide mit dem Ringgerüst des α -Methylenindolins anreicherten.

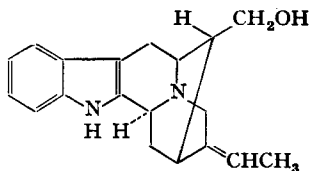
¹⁾ Auszugsweise vorgetragen an der Winterversammlung der Schweiz. Chem. Ges. vom 11. Februar 1961 in Fribourg. Referat in *Chimia* 15, 322 (1961).

²⁾ In der Literatur findet sich als einzige Angabe die Anmerkung, dass die Rinde von *Diplorrhynchus mossambicensis* BENTH. Alkaloide und gebundene Zucker enthalte. In den Samen wurden indessen nur Spuren von Alkaloiden festgestellt [E. ABISCH & T. REICHSTEIN, *Helv.* 43, 1844 (1960)].

³⁾ Die pharmakologischen Prüfungen wurden in unseren pharmakologischen Laboratorien (Leitung Dr. A. CERLETTI) ausgeführt.

Isolierung und Charakterisierung der Indol-Basen

Aus den vereinigten wässrigen Phasen der Scheidetrichter Nr. 1 und 2 wurde ein Basengemisch erhalten, aus dem durch Chromatographie an trockenem Silicagel und an Aluminiumoxid drei Alkaloide in reiner kristallisierter Form abgetrennt werden konnten. Zwei davon erwiesen sich identisch mit bekannten Alkaloiden, nämlich mit *Yohimbin* und β -*Yohimbin*, während das dritte Alkaloid neu war und als *Tombozin* bezeichnet wurde. Die Daten des Tombozins sind in der Tabelle zusammengestellt, und das IR.-Spektrum ist in Fig. 1 wiedergegeben. Das schwerlösliche, gut kristallisierende Alkaloid enthält eine in Acetanhydrid/Pyridin bei Zimmertemperatur acetylierbare alkoholische Hydroxylgruppe, ein mit Methyljodid quaternisierbares Stickstoffatom, einen im UV.-Spektrum nachweisbaren 2,3-disubstituierten Indolkern und keine N-Methylgruppe. Das quaternäre Salz zeigte in Bruttoformel, Schmelzpunkt (Zers.) und optischer Drehung gute Übereinstimmung mit dem kürzlich von BATTERSBY aus *Strychnos toxifera* isolierten und in seiner Struktur aufgeklärten Macusin B⁴⁾. Ein direkter Vergleich unseres Tombozins mit Normacusin B⁵⁾, welches durch thermische Spaltung von Macusin B erhalten worden war, ergab völlige Übereinstimmung in den physikalischen Daten und im IR.-Spektrum. Damit kommt dem Tombozin⁶⁾ die Struktur I zu.



I Tombozin

Aus den vereinigten wässrigen Phasen der Scheidetrichter Nr. 3 bis 9 wurde ein Alkaloidgemisch erhalten, aus dem beim Lösen in Methanol ein Alkaloid auskristallisierte, das in Bezug auf Schmelzpunkt, Misch-Smp., spezifische Drehung und IR.-Spektren der Base und des Hydrochlorides mit *Stemmadenin*⁷⁾ identisch war. Stemmadenin ist vor kurzem aus den Früchten von *Stemmadenia Donnell-Smithii*⁸⁾ isoliert worden. Seine Struktur ist noch nicht aufgeklärt. Von diesem Alkaloid ist bisher nur das IR.-Spektrum des Hydrochlorids⁹⁾ publiziert worden, welches im Carbonylgebiet 2 Banden, bei 1728 und 1743 cm^{-1} , aufweist. Die freie Base zeigt

⁴⁾ A. R. BATTERSBY, R. BRINKS, H. F. HODSON & D. A. YEOWELL, J. chem. Soc. 1960, 1848; A. R. BATTERSBY & D. A. YEOWELL, Proc. chem. Soc. 1961, 17.

⁵⁾ Herrn Prof. A. R. BATTERSBY, Univ. Bristol, sind wir für die freundliche Übersendung einer Probe von Normacusin B sehr zu Dank verpflichtet.

⁶⁾ Zur Vereinheitlichung der Nomenklatur möchten wir für das aus einer Pflanze isolierte Alkaloid die Bezeichnung Tombozin vorschlagen. Tombozin (= Desmethoxylochnerin = Deshydroxysarpagin = Normacusin B = Desformoakuammidinol) wurde bis heute nur als Zwischenprodukt bei der Konstitutionsermittlung von Macusin B⁴⁾ und Akuammidin [J. LÉVY, J. LE MEN & M.-M. JANOT, C. r. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 253, 131 (1961)] erhalten.

⁷⁾ Herr Prof. A. SANDOVAL, Univ. Mexico, hat uns zu Vergleichszwecken eine Probe von Stemmadenin-hydrochlorid überlassen, wofür wir ihm bestens danken möchten.

⁸⁾ F. WATTS, O. COLLERA & A. SANDOVAL, Tetrahedron 2, 173 (1958).

⁹⁾ N. NEUSS, Physical Data of Indole and Dihydroindole Alkaloids, 4th edition, Lilly Res. Lab., Indianapolis 6, Indiana, U.S.A. (1960).

indessen nur eine Carbonylbande, bei 1718 cm^{-1} (Fig. 2). Das UV.-Spektrum des Stemmadenins wie auch die positive Farbreaktion nach KELLER¹⁰⁾ (vgl. Tabelle) weisen auf das Vorliegen eines 2,3-disubstituierten Indolkerns hin.

Isolierung und Charakterisierung der α -Methylenindolin-Basen

Aus den basischen Anteilen der 10 Chloroformphasen, die bei der Gegenstromverteilung dem Scheidetrichter Nr. 10 entnommen wurden, konnten durch Chromatographie an Aluminiumoxid drei neue Alkaloide gewonnen werden.

Das beim Chromatographieren an Aluminiumoxid am leichtesten eluierbare Alkaloid haben wir *Condyllocarpin* genannt. Es ist isomer mit Akuammicin, dessen Struktur kürzlich aufgeklärt worden ist¹¹⁾. Dem Condyllocarpin, das wie das Akuammicin eine Methoxylgruppe enthält und dessen UV.- und IR.-Spektren (Tabelle

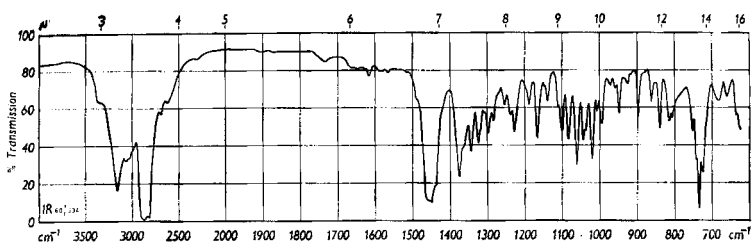


Fig. 1. IR.-Spektrum von Tombozin in Nujol

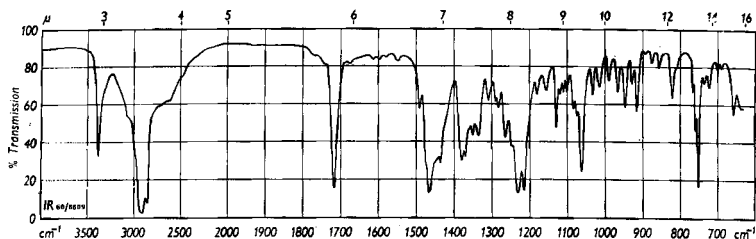


Fig. 2. IR.-Spektrum von Stemmadenin in Nujol

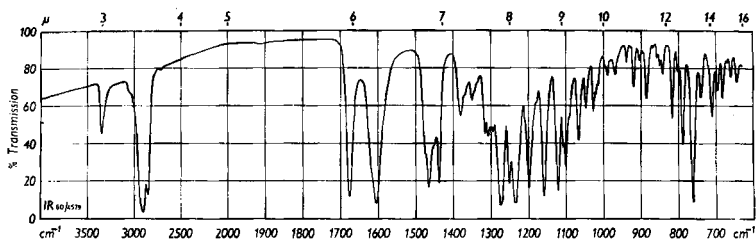


Fig. 3. IR.-Spektrum von Condyllocarpin in Nujol

¹⁰⁾ Durchführung vgl. A. HOFMANN, *Helv.* 37, 314 (1954).

¹¹⁾ K. BERNAUER, W. ARNOLD, CH. WEISSMANN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 43, 717 (1960); P. N. EDWARDS & G. F. SMITH, *J. chem. Soc.* 1961, 152; J. LÉVY, J. LE MEN & M.-M. JANOT, *Bull. Soc. chim. France* 1960, 979; P. N. EDWARDS & G. F. SMITH, *Proc. chem. Soc.* 1960, 215.

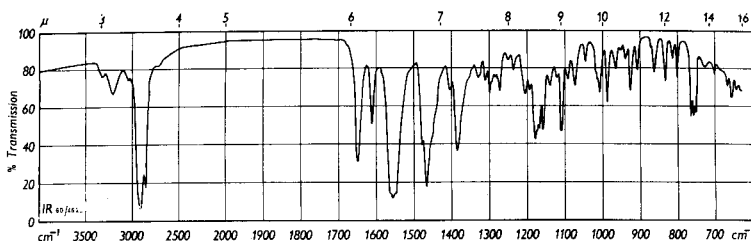


Fig. 4. IR.-Spektrum von Norfluorocurarin in Nujol

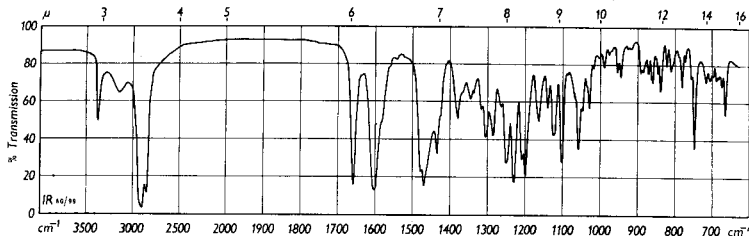
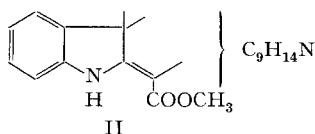


Fig. 5. IR.-Spektrum von Mossambin in Nujol

und Fig. 3) den Spektren des Akuammicins ähnlich sind, dürfte daher die Teilstrukturformel II zukommen.



Für das zweite aus den vereinigten Chloroformfraktionen isolierte Alkaloid konnte die Struktur des *Norfluorocurarin*s abgeleitet werden. Das neue Alkaloid, dem die Bruttoformel $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ON}_2$ zukommt, besitzt den auffallend hohen optischen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -1230^\circ$ in Chloroform und ein IR.-Spektrum mit einer ausserordentlichen, starken Bande bei 1648 cm^{-1} (vgl. Fig. 4). Es färbt verdünnte Eisen-(III)-chlorid-Lösung intensiv grün und gibt mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in methanolischer salzsaurer Lösung ein schwerlösliches Hydrazon. Das UV.-Spektrum (Tabelle) zeigt bei gleichen Wellenlängen Absorption wie C-Fluorocurarin (C-Curarin III); auch die Verschiebung der Absorptionsmaxima in alkalischer Lösung erfolgt in ähnlicher Weise wie bei diesem Curare-Alkaloid¹²⁾, dessen Konstitution kürzlich aufgeklärt¹³⁾ und durch Synthese bewiesen wurde¹⁴⁾. Wir stellten deshalb das Methochlorid unseres neuen Alkaloids her und verglichen dieses mit einer Probe von authentischem C-Fluorocurarinchlorid¹⁵⁾. Die beiden Substanzen hatten die gleichen Kristallisationseigenschaften, identische R_f -Werte im Papierchromatogramm, den gleichen Zersetzungspunkt, auch bei der Mischprobe, und übereinstimmende IR.-Spektren. Damit kann dem neuen Alkaloid die Struktur III des

¹²⁾ W. v. PHILIPSBORN, H. MEYER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 41, 1257 (1958).

¹³⁾ W. v. PHILIPSBORN, K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 42, 461 (1959).

¹⁴⁾ H. FRITZ, E. BESCH & TH. WIELAND, *Angew. Chem.* 71, 126 (1959).

¹⁵⁾ Herrn Prof. P. KARRER danken wir bestens für die Überlassung einer Probe von C-Fluorocurarinchlorid.

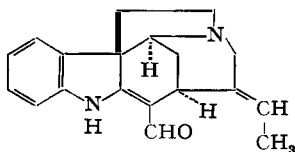
Tabelle *). *Physikalische und chemische Daten der aus D. condylocarpon ssp. mossambicensis isolierten Alkaloide*

Name	Bruttoformel	Smp. (Zers.)	$[\alpha]_D^{20}$	λ_{max} (in Me) $m\mu/\log \epsilon$	Derivate	Rf-Werte **)	Farbreaktionen nach KELLER	Farbreaktionen in HNO_3 konz.
1. Yohimbin	$C_{21}H_{28}O_3N_2$	228–232°	+ 2° (Chf) + 58° (Et) + 110° (Pyr)	223/4,58 279/3,90 288/3,82	Hydrochlorid: Smp. 283–288° (Zers.) $[\alpha]_D^{20} + 115^\circ$ (W)	0,46	braun-violett	gelb
2. β -Yohimbin	$C_{21}H_{28}O_3N_2$	226–230°	– 12° (Chf) – 15° (Et) – 47° (Pyr)	224/4,58 281/3,90 289/3,80	Hydrochlorid: Smp. 293–297° (Zers.) $[\alpha]_D^{20} + 32^\circ$ (W)	0,28	braun-violett	gelb
3. Tombozin (Normacusin B)	$C_{19}H_{22}ON_2$	270–272°	+ 38° (Et)	222/4,60 280/3,87 289/3,77 Sh 272/3,85	O-Acetyl: Smp. 220° $[\alpha]_D^{20} + 1^\circ$ (Et), + 11° (Chf) Methojodid Smp. 275–277°; $[\alpha]_D^{20} + 14^\circ$ (W)	0,23	violett	gelb
4. Stenmadenin	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	189–191°	+ 329° (Pyr)	226/4,57 284/3,89 292/3,86 Sh 275/3,81 Sh 305/3,33	Hydrochlorid: Smp. 215–216° (Zers.)	0,33	von blau nach oliv	gelb
5. Condylocarpin	$C_{20}H_{22}O_2N_2$	159–162°	+ 900° (Chf) + 870° (Et)	228/4,04 295/4,01 328/4,17	—	0,90	fbl.	von grünlich nach gelb
6. Norfluorourarin	$C_{19}H_{20}ON_2$	184–186°	– 1230° (Chf)	242/3,98 299/3,57 360/4,25 Sh 290/3,51	Methochlorid identisch mit C-Fluorourarin-chlorid	0,62	gelblich	gelb
7. Mossambin	$C_{20}H_{22}O_3N_2$	238–242°	– 470° (Chf)	228/4,13 296/4,06 329/4,21	Hydrochlorid: Smp. 225–228° (Zers.)	0,22	fbl.	intensiv blau, dann grün

*) Abkürzungen: Chf = Chloroform, Et = Äthanol, Me = Methanol, Pyr = Pyridin, W = Wasser, Sh = Schulter (UV.-Spektren).

**) Papierchromatogramme auf Formamid-impregniertem Papier SCHLEICHER & SCHÜLL 2043 b Mgl, Laufmittel Heptan-Methyläthylketon-1,1-Gemisch, absteigend in NH_3 -Atmosphäre, nach F. KAISER & A. POPELAK, Chem. Ber. 92, 278 (1959); Sichtbarmachung mit DRAGENDORFF-Reagens, z. T. durch Fluoreszenz im UV.-Licht.

Norfluorocurarin (= Desoxydehydro-WIELAND-GUMLICH-Aldehyd) zugewiesen werden¹⁶⁾.



III Norfluorocurarin

Das dritte, aus den vereinigten Chloroformphasen isolierte neue Alkaloid, mit der Bruttoformel $C_{20}H_{22}O_3N_2$, haben wir *Mossambin* genannt. Dieses Alkaloid fällt durch die intensiv blaue, über grün verblassende Färbung beim Lösen in konzentrierter Salpetersäure auf. Es enthält bei gleichem Methoxyl-Gehalt ein Sauerstoffatom mehr als Condyllocarpin (vgl. Tabelle). Das UV.-Spektrum des Mossambins ist praktisch mit jenem von Condyllocarpin und Akuammicin identisch, was auf dasselbe chromophore System (Teilstruktur II) hinweist. Im IR.-Spektrum (Fig. 5) liegen im OH, NH-Gebiet zwei Banden vor, die Carbonylbande der Carbomethoxygruppe bei 1760 cm^{-1} ist gegenüber jener des Condyllocarpins um 20 cm^{-1} nach niedrigeren Wellenzahlen verschoben.

Die beiden neuen Alkaloide Condyllocarpin und Mossambin gehören auf Grund ihrer UV.- und IR.-Spektren, wie Norfluorocurarin, zum Typus der « α -Methylenindoline», nur besitzen sie an Stelle der Aldehydgruppe des Norfluorocurarins eine Carbomethoxygruppe (vgl. Teilstruktur in Formel II). Nach den Bruttoformeln, den hohen optischen Drehungen, den Farbreaktionen und Spektren sind sie mit sieben, zum grossen Teil erst kürzlich aus verschiedenen Apocynaceen isolierten Alkaloiden¹⁷⁾ vergleichbar, aber nicht in allen Eigenschaften identisch. Mit Condyllocarpin und Mossambin hat sich die Zahl dieser α -Methylenindolin-Alkaloide mit einer Carbomethoxygruppe in Konjugation zur Doppelbindung auf neun erhöht.

Herrn Dr. E. SEEBECK danke ich für Ratschläge und das Interesse, das er diesen Untersuchungen stets entgegenbrachte.

¹⁶⁾ Bei der Synthese des C-Fluorocurarins (C-Curarin-III) aus dem WIELAND-GUMLICH-Aldehyd entstand Norfluorocurarin in der zweitletzten Stufe, es wurde jedoch nicht isoliert und charakterisiert¹⁴⁾.

¹⁷⁾ 1. *Echitamidin*: J. A. GOODSON, J. chem. Soc. 1932, 2626; A. CHATTERJEE & S. GHOSAL, Naturw. 48, 219 (1961).

2. *Akuammicin*: T. A. HENRY, J. chem. Soc. 1932, 2759; M. F. MILLSON, R. ROBINSON & A. F. THOMAS, Experientia 9, 89 (1953); sowie ¹⁰⁾ ¹¹⁾.

3. *Tabersonin*: M.-M. JANOT, H. POURRAT & J. LE MEN, Bull. Soc. chim. France 1954, 707.

4. *Lancein*: M.-M. JANOT, J. LE MEN & Y. GABBAI, Ann. pharm. franç. 15, 474 (1957).

5. *Lochnericin*: C. P. N. NAIR & P. D. PILLAY, Tetrahedron 6, 89 (1959); M. GORMAN, N. NEUSS, G. H. SVOBODA, A. J. BARNES JR. & N. J. CONE, J. Amer. Pharm. Assoc. 48, 256 (1959).

6. *Callichilin*: R. GOUTAREL, A. RASSAT, M. PLAT & J. POISSON, Bull. Soc. chim. France 1959, 893.

7. *Lochneridin*: G. H. SVOBODA, M. GORMAN, N. NEUSS & A. J. BARNES JR., J. pharmacol. Sci. 50, 409 (1961).

Experimenteller Teil¹⁸⁾

1. *Isolierung der schwach basischen Rohalkaloide.* 30 kg lufttrockene Wurzelrinde von *Diplorhynchus condylocarpon* ssp. *mossambicensis* wurden fein gemahlen, 3mal mit je 60 l 90-proz. Methanol, dem 2,5% Essigsäure zugesetzt waren, 2 Std. bei Zimmertemperatur gut gerührt und dann abfiltriert. Die vereinigten methanolischen Extrakte engte man im Vakuum bei 50° auf 15 l ein und vermischte sie im Rührgefäß gut mit 9 l Äther. Nach dem Abtrennen der Ätherschicht wurde die essigsäure wässrige Phase noch mit 3 l Äther gewaschen und dann mit konzentrierter Ammoniumhydroxidlösung unter Eiskühlung auf pH 8 eingestellt. Die ausgefallenen, schwach basischen Alkaloide liessen sich durch 6maliges Ausrühren mit je 4 l Chloroform extrahieren. Der Rückstand des über Natriumsulfat getrockneten, bei 50° im Vakuum eingedampften Chloroformextraktes wog 183 g und bestand aus einem braunen, pulvrigen Gemisch der schwach basischen Gesamtalkaloide und ätherunlöslichen, neutralen Substanzen.

2. *Gegenstromverteilung der schwach basischen Rohalkaloide.* Eine 2,5-proz. Lösung des schwach basischen, noch Neutralteile enthaltenden Rohalkaloidgemisches in Chloroform wurde in einen Scheidetrichter zum gleichen Volumen 1N Salzsäure gegeben, dann wurde das Substanzgemisch in 10 Scheidetrichtern einer Gegenstromverteilung zwischen gleichen Mengen Chloroform und 1N Salzsäure in der Weise unterworfen, dass 10 Chloroformphasen dem 10. Scheidetrichter entnommen wurden. Die Verteilung von 170 g Gemisch ergab folgendes Resultat:

a) Aus den salzsauren, wässrigen Phasen gewann man durch Alkalisieren mit Ammoniumhydroxid und Extraktion mit Chloroform folgende Alkaloidmengen:

aus Scheidetrichter Nr. 1: 20,2 g	aus Scheidetrichter Nr. 6: 3,7 g
Nr. 2: 8,1 g	Nr. 7: 3,5 g
Nr. 3: 5,4 g	Nr. 8: 3,6 g
Nr. 4: 4,1 g	Nr. 9: 3,1 g
Nr. 5: 3,9 g	Nr. 10: 3,0 g

Die wässrigen, alkalischen Lösungen reagierten nach der Extraktion mit Chloroform immer noch positiv mit MAYER's Reagens. Sie wurden deshalb mit Kochsalz gesättigt und mit Chloroform-Alkohol-2:1-Gemisch extrahiert, wodurch sich noch 13 g basische Anteile zusätzlich abtrennen liessen.

b) Die aus dem 10. Scheidetrichter anfallenden zehn Chloroformphasen wurden nach dem Waschen mit wenig verdünnter Ammoniumhydroxidlösung über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei 50° zur Trockne eingedampft:

«Chloroformfraktion» Nr. 1: 32,0 g	«Chloroformfraktion» Nr. 6: 2,9 g
Nr. 2: 14,7 g	Nr. 7: 2,6 g
Nr. 3: 5,9 g	Nr. 8: 2,6 g
Nr. 4: 4,2 g	Nr. 9: 2,1 g
Nr. 5: 3,8 g	Nr. 10: 2,0 g

Die Fraktionen Nr. 1 und Nr. 2 wurden in 10 Scheidetrichtern zwischen Benzol und 2-proz. Essigsäure verteilt, wodurch aus der 1. Fraktion 13 g und aus der 2. Fraktion 4 g Neutralteile abgetrennt werden konnten.

3. *Yohimbin und β -Yohimbin.* 12,6 g Alkaloidgemisch aus den salzsauren wässrigen Phasen der Scheidetrichter Nr. 1 und Nr. 2 (vgl. Abschnitt 2a) wurden auf eine Säule von 1 kg trockenem in Benzol aufgeschlämmtem Silicagel gegeben. Zunächst liessen sich mit 4 l Benzol 27 mg alkaloidfreies Öl cluieren. Dann wurde mit Äther weiterentwickelt, wobei Fraktionen zu 500 ml aufgefangen wurden. In den Fraktionen 1 bis 13 liess sich eine erste Spitze von 2,04 g Alkaloidgemisch

¹⁸⁾ Für die Elementaranalyse wurden die Substanzen, wo nichts anderes angegeben, bei 100° im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Die Smp. wurden in offenen Kapillaren und mit korrigiertem Thermometer im Apparat nach TORROLI bestimmt, Aufheizgeschwindigkeit in der Nähe des Smp. 1 bis 2°/Min.

Die optischen Drehwerte wurden im 2-dm-Rohr gemessen.

Aluminiumoxid «neutral» wurde hergestellt durch dreimaliges Waschen von standardisiertem Aluminiumoxid «MERCK» mit der dreifachen Menge Wasser, Nachwaschen mit Methanol und Reaktivieren während 6 Std. bei 120°.

eluierten. Dieses wurde zur weiteren Reinigung an einer Säule bestehend aus 200 g Aluminiumoxid «neutral» mit Benzol als Lösungsmittel chromatographiert, wobei die ersten 1,3 l 1,18 g braun-gefärbte Substanzen eluierten. Nach Aufnehmen in Aceton und Einengen kristallisierten davon 450 mg rohes Yohimbin in gelblichen Nadeln aus. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus der 2–3-fachen Menge warmem Aceton wurde reines *Yohimbin* vom Smp. 228–232° (Zers.) erhalten; Misch-Smp. mit authentischem Yohimbin ohne Depression. $[\alpha]_D^{20} = +2^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,274$ in Chloroform), $+58^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,248$ in abs. Äthanol), $+110^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,306$ in Pyridin). UV.-Absorptionsspektrum, Rf-Wert, Farbreaktionen: vgl. Tabelle. IR.-Absorptionsspektrum: identisch mit jenem von authentischem Yohimbin.

$C_{21}H_{26}O_3N_2$	Ber. C 71,2	H 7,4	O 13,6	N 7,9%
(354,42)	Gef. „ 71,2	„ 7,3	„ 13,6	„ 8,4%

Yohimbin-hydrochlorid, Smp. 283–288° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +115^\circ \pm 8^\circ$ ($c = 0,10$ in Wasser).

$C_{21}H_{26}O_3N_2 \cdot HCl$	Ber. C 64,5	H 7,0	O 12,3	Cl 9,1%
(390,90)	Gef. „ 64,7	„ 6,9	„ 12,6	„ 9,5%

Mit Benzol-Äther-1:1-Gemisch wurde aus der Aluminiumoxidsäule nach dem Yohimbin noch eine zweite Spitze eluiert (325 mg), wovon nach Aufnehmen in Methanol 171 mg β -Yohimbin vom Doppel-Smp. 150–152°/227–230° (Zers.) auskristallisierten.

Die Hauptmenge von β -Yohimbin war bei der weiteren Elution der oben beschriebenen Silicagelsäule in den Ätherfraktionen 30 bis 35 enthalten (3,36 g), welche nach Kristallisation aus Methanol 2,14 g rohes β -Yohimbin lieferten. Durch Umkristallisieren aus Methanol wurde reines β -Yohimbin erhalten: Smp. 226–230° (Zers.); Misch-Smp. mit β -Yohimbin aus *Rauwolfia canescens*¹⁹⁾ ohne Depression. Beim Trocknen im Hochvakuum während 5 Std. bei 100° trat ein Gewichtsverlust von 15,5% (entspr. 2 Mol. Kristall-Methanol) ein. $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,064$ in Chloroform), $-15^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,540$ in abs. Äthanol), $-47^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,656$ in Pyridin). UV.-Absorptionsspektrum, Rf-Wert, Farbreaktionen: vgl. Tabelle. IR.-Absorptionsspektrum: identisch mit jenem von β -Yohimbin aus *Rauwolfia canescens*¹⁹⁾.

$C_{21}H_{26}O_3N_2$	Ber. C 71,2	H 7,4	O 13,6	N 7,9	(1)OCH ₃ 8,8%
(354,42)	Gef. „ 70,9	„ 7,2	„ 13,8	„ 8,0	„ 8,7%

β -Yohimbin-hydrochlorid, Smp. 293–297° (Zers.). Zur Analyse wurde das aus Methanol kristallisierte Präparat 5 Std. im Hochvakuum bei 110° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,223$ in Wasser).

$C_{21}H_{26}O_3N_2 \cdot HCl$	Ber. C 64,5	H 7,0	O 12,3	N 7,2	Cl 9,1%
(390,90)	Gef. „ 64,8	„ 7,2	„ 12,0	„ 7,2	„ 9,2%

4. *Tombozin*. Die weitere Elution der im 3. Abschnitt beschriebenen Silicagelsäule mit Äther ergab in den Fraktionen 23 bis 31 eine dritte Spitze (759 mg), woraus nach Aufnehmen in viel Äther 382 mg schwerlösliche Kristalle des neuen Alkaloids Tombozin erhalten wurden. Nach Umkristallisieren aus Methanol oder Aceton wurde der konstante Smp. 270–272° (Zers.) gefunden. Beim Trocknen der aus methanolischer Lösung erhaltenen Kristalle im Hochvakuum bei 100° trat ein Gewichtsverlust von 10,8% ein. $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,404$ in abs. Äthanol). UV.-Absorptionsspektrum, Rf-Wert, Farbreaktionen: vgl. Tabelle. IR.-Absorptionsspektrum: vgl. Fig. 1.

$C_{19}H_{22}ON_2$	Ber. C 77,5	H 7,5	O 5,4	N 9,5%
(294,38)	Gef. „ 77,2	„ 7,6	„ 5,5	„ 9,7%

Tombozin ist nach Smp., Misch-Smp., Rf-Wert und IR.-Absorptionsspektrum mit Normacusin B⁴⁾⁵⁾ identisch.

Tombozin-methojodid (Macusin-B-jodid): 82 mg Tombozin wurden in 6 ml Methanol gelöst und mit 1,5 ml Methyljodid 5 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das nach dem Eindampfen des Reaktionsgemisches erhaltene rohe Öl kristallisierte aus Methanol-Äther in rechteckigen, dünnen Plättchen vom Smp. 275–277° (Zers.) und $[\alpha]_D^{20} = +14^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,51$ in Wasser).

O-Acetyl-tombozin: 50 mg Tombozin wurden in Pyridin/Acetanhydrid bei Zimmertemperatur acetyliert. Von 56 mg Rohprodukt kristallisierten 43 mg aus Aceton-Äther-Gemisch in feinen

¹⁹⁾ A. HOFMANN, Helv. 38, 536 (1955).

Prismen vom Smp. 220–222° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,222$ in abs. Äthanol), $+11^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,274$ in Chloroform).

$C_{21}H_{24}O_2N_2$ (336,42) Ber. O 9,5 (1)Acetyl 12,8% Gef. O 9,9 (1)Acetyl 12,5%

Die Verseifung mit methanolischer Kalilauge gab wieder Tombozin zurück.

5. *Stemmadenin*. Aus 1,51 g Alkaloidgemisch, das bei der im Abschnitt 2a) beschriebenen Gegenstromverteilung in den vereinigten Fraktionen aus den Scheidetrichtern Nr. 3 bis 9 anfiel, kristallisierten beim Aufnehmen in Methanol 510 mg rohes Stemmadenin aus. Zum Umkristallisieren löste man in der 200fachen Menge siedendem Methanol und engte bis zur beginnenden Kristallisation ein. Nach dem Abkühlen waren 385 mg reines Stemmadenin vom Smp. 189–191° auskristallisiert. Authentisches Stemmadenin⁷⁾ zeigte den gleichen Smp.; Misch-Smp. ohne Depression. $[\alpha]_D^{20} = +329^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,552$ in Pyridin). UV.-Absorptionsspektrum, Rf-Wert, Farbreaktionen: vgl. Tabelle. IR.-Absorptionsspektrum: vgl. Fig. 2; identisch mit jenem von authentischem Stemmadenin⁷⁾.

$C_{21}H_{26}O_3N_2$ Ber. C 71,2 H 7,4 O 13,6 N 7,9 (1)OCH₃ 9,1 (1)CCH₃ 4,8%
(354,42) Gef. „ 71,0 „ 7,2 „ 13,9 „ 7,9 „ 8,9 „ 3,4%

Stemmadenin-hydrochlorid: Das Salz ist in Methanol besser löslich als die freie Base. Es schmilzt nach Umkristallisieren aus schwach salzsaurem Methanol bei 215–216° (Zers.), gleich wie authentisches Stemmadenin-hydrochlorid⁷⁾; Misch-Smp. ebenso.

$C_{21}H_{26}O_3N_2 \cdot HCl$ (390,90) Ber. O 12,3 Cl 9,1% Gef. O 12,5 Cl 9,0%

6. *Condyllocarpin*. 10 g basische Anteile aus der im Abschnitt 2 b) beschriebenen «Chloroformfraktion» Nr. 1 ergaben beim Chromatographieren an der 100fachen Menge Aluminiumoxid «neutral» 7,3 g mit Petroläther-Benzol-4:1-Gemisch eluierbares Alkaloidgemisch. Davon kristallisierten aus konzentrierter Ätherlösung 1,9 g rohes Condyllocarpin. Umkristallisieren aus Äther führte zu 1,47 g reinem Alkaloid vom Smp. 159–162° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +900^\circ \pm 10^\circ$ ($c = 0,556$ in Chloroform), $+870^\circ \pm 10^\circ$ ($c = 0,40$ in abs. Äthanol). UV.-Absorptionsspektrum, Rf-Wert, Farbreaktionen: vgl. Tabelle. IR.-Absorptionsspektrum: vgl. Fig. 3.

$C_{20}H_{22}O_2N_2$ Ber. C 74,5 H 6,9 O 9,9 N 8,7 (1)OCH₃ 9,6%
(322,39) Gef. „ 74,4 „ 6,6 „ 10,1 „ 8,7 „ 9,4%

7. *Norfluorocurarin*. 16 g der vereinigten «Chloroformfraktionen» Nr. 3 bis 7 aus der im Abschnitt 2. beschriebenen Gegenstromverteilung wurden an 1,6 kg Aluminiumoxid «neutral» chromatographiert. Die Elution erfolgte in Fraktionen von 500 ml. Die ersten 6 l Benzol-Petroläther-1:1-Gemisch (Fraktionen 1 bis 12) eluierten 1,91 g Condyllocarpin-reiches Alkaloidgemisch, woraus 622 mg reines Condyllocarpin kristallisierten. Die nächsten 10 l des gleichen Lösungsmittels (Fraktionen 13 bis 43) eluierten 2,11 g Alkaloidgemisch, das auch noch wenig Condyllocarpin enthielt. Beim Aufnehmen in Aceton kristallisierten daraus 602 mg Norfluorocurarin vom Smp. 182–183°. Zweimaliges Umkristallisieren aus der ca. 20fachen Menge heissen Acetons führte zum reinen Alkaloid vom Smp. 184–186°. Beim Trocknen im Hochvakuum während 3 Std. bei 60° trat kein Gewichtsverlust ein. $[\alpha]_D^{20} = -1230^\circ \pm 12^\circ$ ($c = 0,456$ in Chloroform). Eine verdünnte methanolische Lösung von Nor-fluorocurarin verfärbte sich nach Zugabe von wässriger Eisen(III)-chlorid-Lösung intensiv grün. UV.-Absorptionsspektrum, Rf-Wert, weitere Farbreaktionen: vgl. Tabelle. IR.-Absorptionsspektrum: vgl. Fig. 4.

$C_{19}H_{20}ON_2$ Ber. C 78,0 H 6,9 O 5,5 N 9,6%
(292,37) Gef. „ 78,0 „ 6,8 „ 5,7 „ 9,9%

C-Fluorocurarin (= C-Curarin-III-chlorid): 20 mg des vorstehend beschriebenen Präparates wurden in 0,5 ml Benzol gelöst und mit Methyljodid bis zur bleibenden Fällung versetzt. Nach 1/2 Std. dampfte man im Vakuum zur Trockne ein. Das Jodmethylat löste sich in 1,2 ml 80-proz. Methanol. Die Lösung engte man im Vakuum auf dem Wasserbad bis zur beginnenden Kristallisation ein. 20 mg des kristallisierten Methyljodides (C-Fluorocurarinjodid) brachte man auf eine mit Chlorid-Ionen beladene Ionenaustauschersäule (Amberlite IRA 410) und eluierte mit Aceton-Wasser-1:1-Gemisch. Aus dem eingedampften Eluat kristallisierten nach Lösen in Methanol und Zugabe von Äther 11 mg C-Fluorocurarinchlorid, welches mit einem authentischen Präparat¹⁵⁾ nach Kristallform, Smp. (Zers. bei 270°), Misch-Smp., IR.-Absorptionsspektrum und Rf-Wert²⁰⁾ identisch war.

8. *Mossambin*. Von der im Abschnitt 7 beschriebenen Aluminiumoxidsäure wurden anschliessend an das Norfluorocurarin mit 12 l Benzol-Äther-1:1-Gemisch (Fraktionen 45 bis 68) 2,85 g Alkaloidgemisch, mit 3 l Äther (Fraktionen 69 bis 74) 200 mg Mossambin und mit 1,5 l Chloroform, das 1% Methanol enthielt, 1,94 g Mossambin-reiches Alkaloidgemisch eluiert. Das Mossambin kristallisierte gut aus viel Methanol und schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren konstant bei 238–242°. $[\alpha]_D^{20} = -470^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,40$; 0,296 in Chloroform). UV.-Absorptionsspektrum, Rf-Wert, Farbreaktionen: vgl. Tabelle. IR.-Absorptionsspektrum: vgl. Fig. 5.

$C_{20}H_{22}O_3N_2$	Ber. C 71,0	H 6,6	O 14,2	N 8,3	(1)OCH ₃ 9,2%
(338,39)	Gef. „ 71,0	„ 6,5	„ 14,4	„ 8,3	„ 9,1%

Mossambin-hydrochlorid: 116 mg Mossambin wurden in 20 ml Methanol verrieben und mit 4 ml 0,1N Salzsäure versetzt, wodurch eine klare, schwach salzsaure Lösung entstand. Diese dampfte man im Vakuum bei Zimmertemperatur ein und kristallisierte den Rückstand aus wenig schwach salzsaurem Methanol zweimal um. Smp. 225–228° (Zers.).

$C_{20}H_{22}O_3N_2 \cdot HCl$	Ber. O 12,8	N 7,5	Cl 9,5	(1)OCH ₃ 8,3%
(374,86)	Gef. „ 12,9	„ 7,5	„ 9,2	„ 8,3%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. W. SCHÖNIGER) ausgeführt, die Spektren in der spektralanalytischen Abteilung (Leiter Dr. H. G. LEEHMANN) aufgenommen.

ZUSAMMENFASSUNG

Aus den schwach basischen Gesamtalkaloiden der Wurzelrinde von *Diplorhynchus condylocarpon* (MUELL. ARG.) PICHON ssp. *mossambicensis* (BENTH.) DUVIGN. wurden 7 Alkaloide isoliert, die zwei Strukturtypen angehören.

Vier dieser Alkaloide enthalten einen Indolkern, nämlich: Yohimbin, β -Yohimbin, Stemmadenin und ein neues Alkaloid, das Tombozin genannt wurde. Für Tombozin konnte die Struktur I, die dem Desoxysarpagin entspricht, abgeleitet werden.

Die drei übrigen Alkaloide, die alle den Rest des α -Methylenindolins als Teilstruktur enthalten, sind neu. Eines davon besitzt die Struktur des Norfluorocurarins (III). Die beiden andern, das Condylocarpin und das Mossambin, gehören zur Klasse der am Methylen-Kohlenstoff mit einer Carbomethoxy-Gruppe substituierten α -Methylenindolin-Basen.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium SANDOZ, Basel

²⁰⁾ Papierchromatogramm absteigend auf WHATMAN-Papier Nr. 1; Laufmittel: Methyläthylketon, wassergesättigt, mit 1% Methanol; Sichtbarmachung mit Cer(IV)-sulfat-Sprühlösung.