

## 203. N<sub>(a)</sub>-Demethylseredamin, ein neues Alkaloid aus *Rauwolfia sumatrana*; absolute Konfiguration von Seredamin

140. Mitteilung über Alkaloide<sup>1)</sup>

von M. Hanaoka, M. Hesse und H. Schmid

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

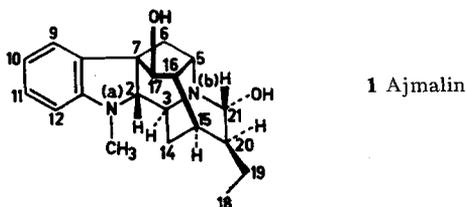
Herrn Professor Dr. K. Mothes zum 70. Geburtstag gewidmet

(21. VIII. 70)

*Summary.* From *Rauwolfia sumatrana* Jack (*Apocynaceae*) the two new indole alkaloids serpentine and N<sub>(a)</sub>-demethylseredamine were isolated. By chemical and spectroscopic evidence and by correlation experiments the latter was shown to have structure **2**. The exact position of the aromatic methoxyl group was established by an investigation of the brominated derivative **12**. The aromatic ORD. Cotton effect of N<sub>(a)</sub>-acetyl-N<sub>(a)</sub>-demethyl-seredamine (**5**) and its O-acetyl derivative **4** as well as the ketone Cotton effect of purpeline (**9**) suggest that all the alkaloids of the seredamine group have the same absolute stereochemistry as ajmaline (**1**). This was confirmed by a direct chemical correlation of seredamine (**7**) with ajmaline.

Aus *Rauwolfia sumatrana* Jack (*Apocynaceae*) hat man bisher die folgenden Indolalkaloide isoliert: Ajmalin (**1**), Ajmalicin, Aricin, Rescinnamin, Reserpilin, Reserpin, Serpentin, Yohimbin und  $\alpha$ -Yohimbin (bezüglich Isolierung und Formeln dieser Alkaloide siehe [2]).

Aus der Sprossrinde dieser Droge haben wir nun zwei weitere Alkaloide gewonnen, nämlich Serpentinin (vgl. [2], [3])<sup>2)</sup> sowie als bisher unbekannt Base (+)-N<sub>(a)</sub>-Demethylseredamin (**2**). Diese neue Base **2**, C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Smp. 242–245°,  $[\alpha]_D = +33^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>), enthält ein 7-Methoxy-indolinchromophor (UV.-Spektrum; Cer(IV)-sulfat-



Reaktion: weinrot). Im IR. werden Banden für OH, NH, sowie für das Indolinchromophor gefunden. Im NMR. ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)<sup>3)</sup> sind charakteristisch die Absorptionen für die aromatische Methoxylgruppe, die Äthyliden-Seitenkette und das Singulett bei 4,22 ppm für das H(17). Dieses muss somit  $\alpha$ -ständig sein; im anderen Fall wäre ein Dublett mit  $J \approx 9$  Hz zu erwarten; vgl. die Verhältnisse bei O-Acetyl-21-desoxyajmalin bzw. 17-*epi*-O-Acetyl-21-desoxyajmalin [5]. Im Spektrum des O-Acetyl-deriva-

<sup>1)</sup> 139. Mitteilung: [1].

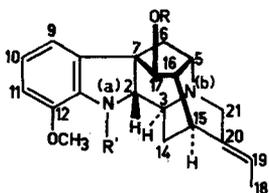
<sup>2)</sup> Über eigene Untersuchungen zur Konstitution dieses Alkaloids werden wir später berichten [4].

<sup>3)</sup> NMR.-Spektren bei 100 MHz; chemische Verschiebungen in ppm relativ zu internem Tetramethylsilan. Sofern nicht angegeben, wurden die Spektren in CDCl<sub>3</sub> gemessen.

tes **3** (IR.-Bande bei  $1724\text{ cm}^{-1}$ ) ist das Singulett von H(17) um 1 ppm nach kleineren Feldstärken verschoben.

Energische Acetylierung von **2** führt zum  $N_{(a)}$ , O-Diacetylderivat **4** (IR.-Banden bei  $1733$  und  $1652\text{ cm}^{-1}$ ), welches im NMR. bei 4,9 ppm ein Dublett mit Feinstruktur,  $J = 9\text{ Hz}$ , zeigt, das vom H(3), welches mit dem  $\alpha$ -ständigen H(14) koppelt, herrührt. Die Aromatenregion (3H) erfährt durch die  $N_{(a)}$ -Acetylierung praktisch keine Veränderung, was auf das Fehlen des H(12) in **2** hinweist [6]. Eine charakteristische Wandlung hat auch das UV.-Spektrum durch die  $N_{(a)}$ -Acetylierung erfahren.

Mit methanolischem Ammoniak liess sich **4** in  $N_{(a)}$ -Acetyl- $N_{(a)}$ -demethyl-seredamin (**5**) überführen (in der Carbonylregion einzig intensive IR.-Bande bei  $1647\text{ cm}^{-1}$ ). Im NMR. ist die Aromatenregion nun aufgelöst: 7,40 (Dublett, H(9)); 7,03 (Triplet, H(10)); 6,80 ppm (Dublett, H(11)).



- |          |  |           |  |
|----------|--|-----------|--|
| <b>2</b> | R = R' = H, $N_{(a)}$ -Demethylseredamin | <b>6</b>  | R = R' = CHO                                 |
| <b>3</b> | R = COCH <sub>3</sub> , R' = H           | <b>7</b>  | R = H, R' = CH <sub>3</sub>                  |
| <b>4</b> | R = R' = COCH <sub>3</sub>               | <b>8</b>  | R = H, R' = CHO                              |
| <b>5</b> | R = H, R' = COCH <sub>3</sub>            | <b>11</b> | R = COCH <sub>3</sub> , R' = CH <sub>3</sub> |

Die  $N_{(a)}$ , O-Diformylverbindung **6**<sup>4)</sup>, aus **2** durch Erhitzen mit dem gemischten Anhydrid von Ameisensäure und Essigsäure erhalten, wurde mit Lithiumaluminiumhydrid in das bekannte (+)-Seredamin (**7**) [7] umgewandelt. Die Identifizierung erfolgte durch die Mischprobe, die optische Drehung sowie an Hand der UV-, IR.- und Massenspektren.

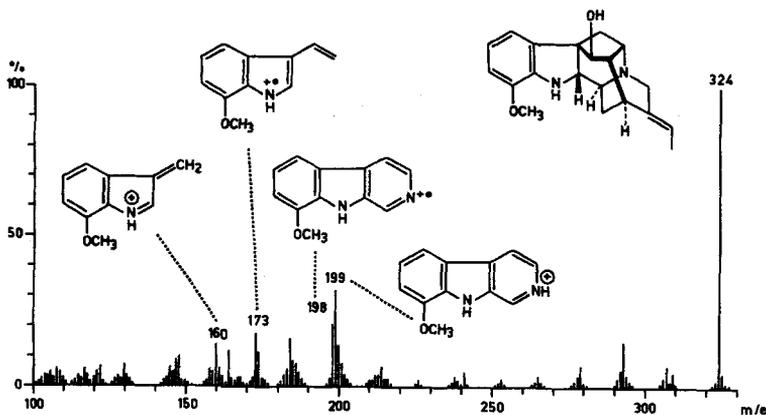
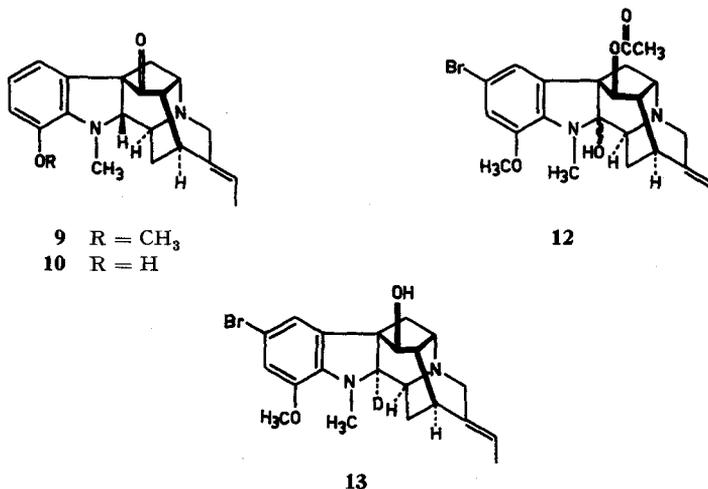


Fig. 1. Massenspektrum von  $N_{(a)}$ -Demethylseredamin (**2**)

<sup>4)</sup> Partielle Hydrolyse von **6** gab die  $N_{(a)}$ -Formylverbindung **8**.



*Oppenauer*-Oxydation von Seredamin (**7**) (Fluorenon/Kalium-*t*-butylat [5]) gab das Keton **9**, das auf Grund des Vergleiches mit den publizierten spektralen Daten identisch mit dem (+)-Purpelin [7]<sup>5)</sup> ist.

Das Skelett des N<sub>(ω)</sub>-Demethylseredamins (**2**) lässt sich auch aus dem Massenspektrum (Fig. 1) ableiten: Charakteristisch sind die Fragment-Ionensignale *m/e* 199, 198, 173 und 160, die denen im Spektrum von Ajmalin (**1**) bei *m/e* 183, 182, 157 und 144 entsprechen [8].

Um die Stellung der Methoxylgruppe im Seredamin (**7**) und den mit ihm chemisch korrelierten Alkaloiden Purpelin (**9**) [7] und Mitoridin (**10**) [7] sicherzustellen, wurde das O-Acetylderivat **11** von Seredamin mit Pyridiniumperbromid/Eisessig in 2-Hydroxy-10-brom-O-acetyl-seredamin (**12**) umgewandelt. Das NMR.-Spektrum von **12** zeigt im Aromatenbereich zwei Dublette mit *J* = 2 Hz bei 6,84 und 6,80 ppm, die von H(9) und H(11) herrühren. In (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO werden die entsprechenden Dublette bei 6,90 und 6,74 ppm beobachtet. Zusammen mit den weiter oben erwähnten NMR.-Befunden folgt daraus zwingend die 12-Stellung der aromatischen Methoxylgruppe.

Die 2-Stellung der parallel zum Brom eingeführten Hydroxylgruppe in **12** folgt aus der bathochromen Verschiebung des UV.-Spektrums von **12** auf Zusatz von starker Salzsäure (Ausbildung der Indoleninium-Form) sowie aus der Reduktion von **12** mit LiAlD<sub>4</sub> zu 2-*epi*-2-Deutero-10-brom-seredamin (**13**), das im Massenspektrum als Basispektr. *m/e* 164 (Formel **a** zeigt<sup>6)</sup>), charakteristisch für 2 $\alpha$ H-Konfiguration.

Alle Alkaloide vom Ajmalin-Typ mit 2 $\beta$ H-Konfiguration geben im Massenspektrum keinen intensiven, **a** entsprechenden Pik [8]. In derselben Weise verhalten sich N<sub>(ω)</sub>-Demethylseredamin (**2**), seine Derivate, sowie die anderen Vertreter der Seredamin-Gruppe.

Die absolute Konfiguration der Alkaloide der Seredamin-Gruppe war bisher noch unbekannt. N<sub>(ω)</sub>-Acetyl-N<sub>(ω)</sub>-demethyl-seredamin (**5**) und sein O-Acetylderivat (**4**)

<sup>5)</sup> In der Literatur wird als  $[\alpha]_D$ -Wert + 333° (CHCl<sub>3</sub>) für Purpelin angegeben; für das Oxydationsprodukt **9** haben wir  $[\alpha]_D = +286°$  (CHCl<sub>3</sub>) gefunden.

<sup>6)</sup> Als Nebenprodukte traten noch 2-*epi*-2,10-Dideutero-seredamin und 2-*epi*-2-Deutero-10-brom-O'-demethyl-seredamin auf.

zeigen im ORD. einen starken negativen aromatischen Cotton-Effekt bei ca. 250 nm (Amplitude  $a \times 10^{-2} = -1347$  bzw.  $-1141$ ).

Bestimmend für die Richtung des Cotton-Effektes ist nach dem Planardiagramm (Fig. 2) vor allem die 17-ständige OH- bzw. OCOCH<sub>3</sub>-Gruppe. Falls den Alkaloiden die angegebene absolute Stereochemie zukommt, sollte der Cotton-Effekt ein negatives Vorzeichen besitzen [9] [10].

Auf der anderen Seite lässt die ORD.-Kurve von Purpelin (9) in der Gegend von 314 nm einen starken positiven Keton-Cotton-Effekt ( $a \times 10^{-2} = +473$ ) erkennen. Dieses Vorzeichen des Keton-Cotton-Effektes lässt sich auf Grund der angenommenen absoluten Stereochemie und des Oktantendiagramms (Fig. 3) erwarten, vgl. [10]. Auch das (+)-21-Desoxyajmalon (14) [5], dessen absolute Konfiguration bekannt ist, zeigt bei 300 nm einen positiven Keton-Cotton-Effekt ( $a \times 10^{-2} = +222$ ).

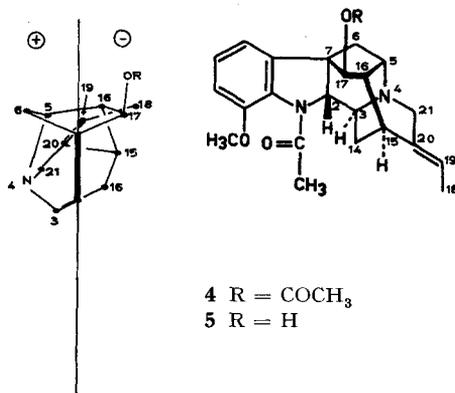


Fig. 2. Planardiagramm von *N*(<sub>a</sub>),*O*-Diacetyl-*N*(<sub>a</sub>)-demethylseredamin (4) und *N*(<sub>a</sub>)-Acetyl-*N*(<sub>a</sub>)-demethylseredamin (5)

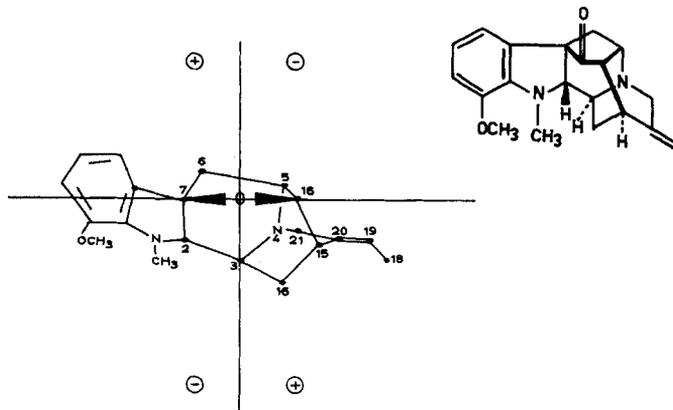
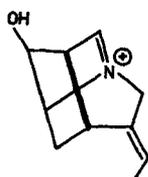
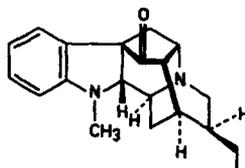


Fig. 3. Oktantendiagramm von Purpelin (9)

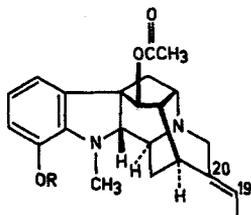
Zur Sicherstellung dieser Befunde haben wir (+)-Seredamin (7) mit dem in seiner absoluten Konfiguration bekannten (+)-Ajmalin (1) chemisch korreliert. *O*-Acetyl-



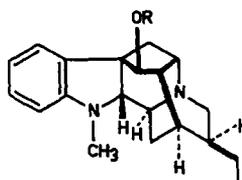
**a**  
(*m/e* 164)



**14**



**15** R = H  
**16** R = Tosyl  
**19** R = H; 19,20-Dihydro-



**17** R = COCH<sub>3</sub>  
**18** R = H

seredamin (**11**) gab mit Bortribromid in Dichlormethan das Phenol **15**<sup>7)</sup>. (IR.-Banden bei 3200–2500 (OH) und 1721 cm<sup>-1</sup> (OCOCH<sub>3</sub>)), das mit Tosylchlorid/Pyridin in das Tosylat **16** umgewandelt wurde, dessen spektrale Daten für die angegebene Formel passen (s. exper. Teil). Behandlung des Tosylates **16** mit *Raney*-Nickel in siedendem Äthanol [5] gab drei Produkte. Das Hauptprodukt<sup>8)</sup> stellt O-Acetyl-21-desoxyajmalin (**17**) dar. Das Präparat stimmt in den spektralen Daten mit der authentischen Substanz [5] überein. Methanolyse führt zum 21-Desoxyajmalin (**18**), das mit einem authentischen Vergleichspräparat in jeder Hinsicht, namentlich auch im Circular dichroismus, übereinstimmt.

Somit ist die absolute Konfiguration aller Alkaloide der Seredamin-Gruppe entsprechend den angegebenen Formeln sichergestellt.

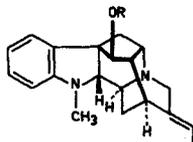
Zu danken haben wir dem *Schweizerischen Nationalfonds* für finanzielle Unterstützung, Herrn Dr. U. Renner (*Geigy AG*, Basel) für Pflanzenmaterial, Herrn Prof. J. Poisson (Paris) für eine Probe Seredamin, Herrn Dr. K. Noack (*F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel) für ORD.-Messungen und Herrn Diplomchemiker W. Hug (Universität Zürich) für CD.-Messungen.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Smp. auf *Kofler*-Block. UV.-Spektren in 95-proz. Äthanol; Angaben in nm (*log ε*). IR.-Spektren, wenn nicht anders angegeben, in Chloroform; Angaben in cm<sup>-1</sup>. Massenspektren (MS.) auf CEC-Gerät, Typ 21-110 B, Direkteinlass; 70 eV; Angaben in *m/e* (%). NMR.-Spek-

<sup>7)</sup> Das Phenol **15** liess sich mit Diäthylphosphit/Natrium in flüssigem Ammoniak [11] in Tetraphyllicin (**i**) umwandeln.

<sup>8)</sup> Als Nebenprodukte der Einwirkung von *Raney*-Nickel auf das Tosylat **16** entstanden vermutlich (massenspektrometrische Evidenz): O-Acetyl-tetraphyllicin (**ii**) und O'-Demethyl-O-acetyl-19,20-dihydroseredamin (**19**).



**i** R = H  
**ii** R = COCH<sub>3</sub>

tren bei 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$  (wenn nicht anders angegeben) mit Tetramethylsilan als internem Standard. Angaben in ppm (Signalzentren oder -bereiche); *S* = Singulett, *D* = Dublett, *T* = Triplett, *Q* = Quartett, *M* = Multiplett. Farbreaktionen mit dem Cer(IV)-sulfat-Reagens (CR.) [12] auf Dünnschichtplatten. Dünnschichtchromatogramme (DC.) auf Kieselgel HF 254 (Merck) und Kieselgel HP 254; dieselben Materialien wurden für präparative DC. verwendet. Aluminiumoxid (Aktivität II–III; Merck) diente für Säulenchromatographien. Abdampfoperationen im Rotationsverdampfer bei 40–50° im Vakuum.

1. *Isolierung von  $N_{(a)}$ -Demethylseredamin (2)*. 2 kg gepulverte Sprossrinde von *Rauwolfia sumatrana* Jack wurden in der Rollflasche viermal mit je 7 l 1-proz. methanolischer Essigsäure extrahiert. Der Extrakt wurde eingedampft und der Rückstand mehrmals mit 10-proz. wässriger Essigsäure behandelt. Das Filtrat wurde mehrmals mit Chloroform extrahiert (Extrakt RS-1). Die wässrige Phase hat man mit Ammoniak alkalisch gestellt und ebenfalls mit Chloroform extrahiert. Dieser Extrakt (RS-2) wurde eingedampft und der Rückstand an 400 g Aluminiumoxid mit Chloroform und Chloroform/Methanol = 100/1 chromatographiert. Die Eluate, die die rascher als Serpentinin wandernden Alkaloide (RS-3) und die langsamer wandernden Basen (RS-5) enthielten, wurden nicht näher untersucht. Die das Serpentinin enthaltenden Fraktionen (RS-4; 3,5 g; eluiert mit dem Chloroform/Methanol-Gemisch) wurden vereinigt und der in Chloroform in der Kälte schwer lösliche Teil (1,8 g) aus Chloroform umkristallisiert; man erhielt 1,5 g  $N_{(a)}$ -Demethylseredamin. Das ursprüngliche Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand an 150 g Aluminiumoxid mit dem Chloroform-Methanol-Gemisch chromatographiert. Die Serpentinin-Fraktion wurde mittels präp. DC. (Wasser/*n*-Butanol/Essigsäure = 5/4/1) weiter gereinigt, wobei schliesslich 1,4 g Serpentinin anfielen. Nach Umlösen aus Methanol wurde die Base durch Smp., Misch-Smp. und 1838), 29 IR.-Spektren mit einem authentischen Präparat identifiziert.

2.  $N_{(a)}$ -Demethylseredamin (2). Farblose Nadeln aus Chloroform, Smp. 242–245°. CR.: weinrot;  $[\alpha]_D^{25} = +32,6 \pm 0,5^\circ$  (*c* = 3,65; Methanol). UV.:  $\lambda_{max}$  246 (3,72), 287 (3,24);  $\lambda_{min}$  230 (3,57), 267 (2,94). IR. (KBr): 3395 (OH), 3220 (NH), 1616, 1590 (Indolin + C=C). NMR. ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ): 8,31 (S; NH), 7,05 (Q,  $J_1 = 6,5$  Hz;  $J_2 = 2,0$  Hz; H(9) (?)) 6,8–6,5 (M; 2 arom. H), 5,4–4,9 («M»; =CH–CH<sub>3</sub> + OH; mit D<sub>2</sub>O Q bei 5,15;  $J = 6,0$  Hz; =CH–CH<sub>3</sub>), 4,22 (S; H(17)), 3,74 (S; OCH<sub>3</sub>), 1,61 (D;  $J = 6$  Hz; =CH–CH<sub>3</sub>). MS.: 324 ( $M^+$ , 100; gef. 324,1830  $\pm$  0,0016 für C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 324,1830), 293 (10), 200 (10), 199 (31), 198 (20), 184 (11), 173 (20), 164 (11), 160 (13).

3. *O*-Acetyl- $N_{(a)}$ -demethylseredamin (3). 50 mg 2, 2 ml Essigsäureanhydrid und 2 ml Pyridin liess man über Nacht bei 20° stehen. Nach dem Eindampfen wurde durch präparative DC. mit Chloroform/Methanol/Hexan = 3/1/2 gereinigt. Die rascher wandernde Fraktion gab 4,7 mg *N*,*O*-Diacetyl- $N_{(a)}$ -demethylseredamin (4) (siehe unter 4.), die langsamer wandernde 38,4 mg 3 als farblosen Lack. CR.: weinrot. UV.:  $\lambda_{max}$  246 (3,88), 282 (3,62);  $\lambda_{min}$  230 (3,73), 267 (3,58). IR.: 3328 (NH), 1724 (OCOCH<sub>3</sub>), 1619, 1588 (Indolin + C=C). NMR.: 7,0–6,65 (M; 3 arom. H), 5,30 (S; H(17)), 5,27 (Q;  $J = 6,5$  Hz; =CH–CH<sub>3</sub>), 4,4 (breites S; ?), 3,82 (S; OCH<sub>3</sub>), 2,20 (S; OCOCH<sub>3</sub>), 1,66 (D mit Feinstruktur;  $J = 6,5$  Hz; =CH–CH<sub>3</sub>); in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : 6,9–6,5 (3 arom. H), 5,49 (breites S, H(2) (?)), 5,21 (S; H(17)), 5,18 (Q;  $J = 6,5$  Hz; =CH–CH<sub>3</sub>), 3,75 (S; OCH<sub>3</sub>), 2,13 (S; OCOCH<sub>3</sub>), 1,59 (D;  $J = 6,5$  Hz; =CH–CH<sub>3</sub>). MS.: 366 ( $M^+$ , 100), 323 (8), 307 (25), 293 (5), 199 (29), 198 (20), 184 (8), 173 (7), 160 (8).

4. *N*,*O*-Diacetyl- $N_{(a)}$ -demethylseredamin (4). 30 mg 2 wurden mit 2 ml Acetanhydrid und 2 ml Pyridin 2 Std. auf 100–110° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden durch präparative DC. mit Äther/Hexan = 5/2 34 mg der Diacetylverbindung 4 isoliert. Smp. nach Umlösen aus Aceton/Hexan 172–175°. CR.: nil. UV.:  $\lambda_{max}$  259 (3,99), 282–284 (3,64);  $\lambda_{min}$  235 (3,66), 278 (3,62). ORD. (*c* = 0,1126; Methanol): 238 ( $[\phi] = +80500^\circ$ ; *G*), 254 ( $[\phi] = 0^\circ$ ), 263–265 ( $[\phi] = -33600^\circ$ ; *T*), 282–283 ( $[\phi] = -17600^\circ$ ; *G*), 295–296 ( $[\phi] = -23500^\circ$ ; *T*), 589 ( $[\phi] = +833^\circ$ ). IR.: 1733 (OCOCH<sub>3</sub>), 1652 (>N–COCH<sub>3</sub>), 1606, 1591 (Indolin + C=C). NMR.: 7,15–6,75 (M; 3 arom. H), 5,30 (S; H(17)), 5,27 (Q;  $J = 6,5$  Hz; =CH–CH<sub>3</sub>), 4,89 (D mit Feinstruktur;  $J = 9$  Hz; H(3)), 3,86 (S; OCH<sub>3</sub>), 2,23, 2,21 (zwei S; >NCOCH<sub>3</sub>, OCOCH<sub>3</sub>), 1,65 (D mit Feinstruktur;  $J = 6,5$  Hz; =CH–CH<sub>3</sub>). MS.: 408 ( $M^+$ , 100), 366 (66), 365 (85), 349 (86), 323 (21), 307 (37), 306 (44), 305 (61), 199 (39), 198 (46), 184 (25), 173 (18), 167 (30), 160 (28).

5. *N*,*O*-Acetyl- $N_{(a)}$ -demethylseredamin (5). 25 mg der Diacetylverbindung 4 in 2 ml Methanol und 2 ml konz. Ammoniaklösung erhitzte man unter Rühren 2 Std. auf 60°. Nach dem Eindampfen wurde in Chloroform aufgenommen, der Auszug mit Wasser gewaschen und eingedampft. Der

Rückstand gab durch präparative DC. mit Chloroform/Methanol/Hexan = 3/1/1 20 mg der gewünschten Verbindung (mit einem Rf-Wert, der zwischen denen von **4** und **3** liegt), die aus Aceton/Äther umkristallisiert wurde. Smp. 295–298°. CR.: nil. UV.:  $\lambda_{max}$  252 (3,85), 280–282 (3,51);  $\lambda_{min}$  234 (3,62), 276 (3,50). ORD. ( $c = 0,0703$ ; Methanol): 233 ( $[\phi] = +96300^\circ$ ; G), 250 ( $[\phi] = 0^\circ$ ), 259 ( $[\phi] = -38400^\circ$ ; T), 280–283 ( $[\phi] = -11300^\circ$ ; G), 290–293 ( $[\phi] = -12400^\circ$ ; T), 589 ( $[\phi] = -150^\circ$ ). IR.: 3367 (OH), 1647 (breit,  $>N-COCH_3$ ), 1608, 1592 (Indolin + C=C). NMR.: 7,40 (D mit Feinstruktur;  $J = 7,5$  Hz; H(9)), 7,03 (T;  $J = 7,5$  Hz; H(10)), 6,80 (D;  $J = 7,5$  Hz; H(11)), 5,22 (Q;  $J = 6,5$  Hz; =CH-CH<sub>3</sub>), 4,84 (D mit Feinstruktur;  $J = 9,0$  Hz; H(3)), 4,42 (S; H(17)), 3,83 (S; OCH<sub>3</sub>), 2,19 (S;  $>NCOCH_3$ ), 1,61 (D;  $J = 6,5$  Hz; =CH-CH<sub>3</sub>). MS.: 366 ( $M^+$ , 89), 349 (6), 335 (10), 324 (66), 323 (100), 297 (30), 199 (34), 198 (34), 181 (14), 173 (21), 164 (15), 160 (22).

6. *N*<sub>(a)</sub>-*O*-Diformyl-*N*<sub>(a)</sub>-demethylseredamin (**6**). 50 mg **2**, 2 ml 100-proz. Ameisensäure und 2,5 ml Essigsäureanhydrid wurden 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde abgedampft und der Rückstand mit Chloroform und wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung behandelt. Der Chloroformauszug gab nach dem Eindampfen und Umkristallisieren aus Aceton/Hexan 48 mg farblose Kristalle vom Smp. 201–203°. CR.: nil. UV.:  $\lambda_{max}$  254 (4,10), Schulter 288 (3,61);  $\lambda_{min}$  233 (3,68). IR.: 1718 (OCHO), 1660 ( $>NCHO$ ), 1607, 1589 (Indolin + C=C). NMR.: 9,51 (S; OCHO), 8,22 (S;  $>NCHO$ ), 7,11 (D × D;  $J_1 = 7,5$  Hz;  $J_2 = 2,0$  Hz; H(19)), 7,00 (T;  $J = 7,5$  Hz; H(10)), 6,84 (D × D;  $J_1 = 7,5$  Hz;  $J_2 = 2,0$  Hz; H(11)), 5,45 (S; H(17)), 5,25 (Q;  $J = 6,5$  Hz; =CH-CH<sub>3</sub>), 5,08 (breites D;  $J = 10$  Hz; H(3)), 3,86 (S; OCH<sub>3</sub>), 1,63 (D mit Feinstruktur;  $J = 6,5$  Hz; =CH-CH<sub>3</sub>). MS.: 380 ( $M^+$ , 53), 352 (100), 335 (80), 307 (26), 227 (10), 199 (28), 198 (33), 184 (19), 173 (10), 160 (22), 108 (73). Die Diformylverbindung wurde bei der DC. (Chloroform/Methanol/Hexan) teilweise zur *N*<sub>(a)</sub>-Formylverbindung **8** hydrolysiert.

7. *N*<sub>(a)</sub>-Formyl-*N*<sub>(a)</sub>-demethylseredamin (**8**). 10 mg der Diformylverbindung **6** in 0,5 ml Methanol und 0,5 ml konz. Ammoniak wurden 2 Std. auf 60° erwärmt. Nach der unter 5. beschriebenen Aufarbeitung erhielt man aus Methanol/Aceton 7 mg **8** vom Smp. 320–324° (Zers.). CR.: nil. UV.:  $\lambda_{max}$ : 255–256 (4,12), Schulter 287 (3,60);  $\lambda_{min}$  233 (3,70). IR. (KBr): 3412 (OH), 1659 ( $>N-CHO$ ), 1609, 1591 (Indolin + C=C). MS.: 352 ( $M^+$ , 52), 325 (8), 324 (100), 293 (11), 283 (27), 227 (22), 199 (37), 198 (34), 184 (21), 173 (22), 164 (22), 160 (24), 108 (57).

8. *Seredamin* (**7**). 48 mg der Diformylverbindung **6** wurden mit 100 mg LiAlH<sub>4</sub> in 8 ml Tetrahydrofuran 6 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von gesättigter *Seignette*-Salz-Lösung wurde filtriert, der Rückstand mit Tetrahydrofuran gewaschen, die vereinigten Filtrate eingedampft und der Rückstand durch präparative DC. mit Methanol/Chloroform = 2/1 aufgetrennt. Man erhielt 36 mg *Seredamin*, das nach Umlösen aus Aceton/Chloroform bei 279–282° (Zers.) schmolz. Misch-Smp. mit authentischem *Seredamin* (Smp. 280–284°): 280–283°. CR.: weinrot.  $[\alpha]_D^{25} = +44^\circ$  ( $c = 1,966$ , Chloroform). UV.:  $\lambda_{max}$  254 (3,93), 290 (3,40);  $\lambda_{min}$  235 (3,63), 279 (3,31). IR. (KBr): 3406 (OH), 1605, 1589 (Indolin + C=C). NMR. (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H): 7,63 (T;  $J = 7,5$  Hz; H(10)), 7,48 (D × D;  $J_1 = 7,5$  Hz;  $J_2 = 1,5$  Hz; H(9) oder H(11)), 7,20 (D × D;  $J_1 = 7,5$  Hz;  $J_2 = 1,5$  Hz; H(11) oder H(9)), 5,76 (Q;  $J = 6,5$  Hz; =CH-CH<sub>3</sub>), 5,02 (S; H(17)), 4,75 (breites D;  $J = 10$  Hz; H(2)), 4,05 (S; OCH<sub>3</sub>), 3,71 (S;  $>NCH_3$ ), 1,84 (D;  $J = 6,5$  Hz; =CH-CH<sub>3</sub>). MS.: 338 ( $M^+$ , 100), 323 (6), 307 (6), 213 (20), 197 (8), 187 (8), 174 (15), 108 (11).

9. *Purpelin* (**9**). 52 mg *Seredamin* wurden mit 600 mg Fluorenon, 600 mg Kalium-*t*-butylat in 60 ml abs. Benzol unter Rühren 1 Std. zum Sieden erhitzt. Anschliessend wurde mit 10-proz. wässriger Schwefelsäure ausgeschüttelt, die saure Lösung mit Benzol gewaschen, mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Der mit Wasser gewaschene Extrakt wurde nach dem Eindampfen durch präparative DC. mit Chloroform/Methanol/Hexan = 3/1/1 gereinigt, wonach man 49 mg *Purpelin* erhielt, das nach zweimaliger Umkristallisation aus Aceton/Hexan bei 164–165° schmolz. CR.: weinrot.  $[\alpha]_D^{25} = +286^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,659$ , Chloroform). UV.:  $\lambda_{max}$  252 (3,93), 291 (3,42);  $\lambda_{min}$  237 (3,79), 278 (3,32). ORD. ( $c = 0,0864$ ; Methanol): 220 ( $[\phi] = +50400^\circ$ ; G), 254 ( $[\phi] = 0^\circ$ ), 265 ( $[\phi] = -6320^\circ$ ; T), 274 ( $[\phi] = 0^\circ$ ), 280 ( $[\phi] = +3360^\circ$ ; G), 287 ( $[\phi] = 0^\circ$ ), 300–302 ( $[\phi] = -23200^\circ$ ; T), 314 ( $[\phi] = 0^\circ$ ), 331 ( $[\phi] = +24100^\circ$ ; G), 589 ( $[\phi] = +984^\circ$ )<sup>9)</sup>. IR. (KBr): 1731 ( $>C=O$ ), 1602 Schulter, 1589 (Indolin + C=C). NMR.: 6,95–6,65 (M; 3 arom. H), 5,31 (Q;  $J = 7,0$  Hz; =CH-CH<sub>3</sub>), 3,79 (S; OCH<sub>3</sub>), 3,68 (D;  $J = 10$  Hz; H(2)), 3,05 (S;  $>NCH_3$ ).

<sup>9)</sup> ORD. von 21-Desoxyajmalon ( $c = 0,038$ ; Methanol): 252 ( $[\phi] = +19100^\circ$ ; G), 275 ( $[\phi] = 0^\circ$ ), 293 ( $[\phi] = -7100^\circ$ ; T), 300 ( $[\phi] = 0^\circ$ ), 327 ( $[\phi] = +15100^\circ$ ; G), 589 ( $[\phi] = +1020^\circ$ ).

1,65 (*D* mit Feinstruktur;  $J = 7,0$  Hz; =CH–CH<sub>3</sub>). MS.: 336 (*M*<sup>+</sup>, 100), 307 (24), 293 (9), 228 (5), 213 (12), 212 (12), 200 (11), 187 (10), 174 (40), 159 (7), 108 (9).

10. *O*-Acetylseredamin (**11**). 50 mg des Alkaloides **7** wurden mit je 2 ml Essigsäureanhydrid und Pyridin umgesetzt. Präparative DC. mit Chloroform/Methanol/Hexan = 3/1/2 gab 39 mg der Acetylverbindung **11**. Smp. nach Umlösen aus Aceton 260–262°. CR.: weinrot. UV.:  $\lambda_{max}$  254 (3,95), 290 (3,46);  $\lambda_{min}$  233 (3,60), 278 (3,38). IR.: 1739 (Schulter), 1727 (OCOCH<sub>3</sub>), 1602 (Schulter), 1589 (Indolin + C=C). NMR.: 7,05–6,65 (*M*; 3 arom. H), 5,30 (*S*; H(17)), 5,24 (*Q*;  $J = 7,0$  Hz; =CH–CH<sub>3</sub>), 3,79 (*S*; OCH<sub>3</sub>), 3,04 (*S*; >N–CH<sub>3</sub>), 2,19 (*S*; OCOCH<sub>3</sub>), 1,65 (*D*;  $J = 7,0$  Hz; =CH–CH<sub>3</sub>). MS.: 380 (*M*<sup>+</sup>, 100), 337 (5), 321 (9), 213 (13), 212 (8), 190 (7), 174 (10).

11. 2-Hydroxy-10-brom-*O*-acetyl-seredamin (**12**). 30 mg *O*-Acetylseredamin (**11**) und 25 mg Pyridinium-perbromid in 2,5 ml Eisessig rührte man 3 Std. bei 20°. Nach Zugabe von Natriumhydrogencarbonat wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Aus dem organischen Auszug erhielt man nach präparativer DC. mit Chloroform/Methanol/Hexan = 3/1/3 22 mg Substanz, die nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan bei 127–129° schmolz. CR.: violett. UV.:  $\lambda_{max}$  259 (4,04), 304 (3,44);  $\lambda_{min}$  236 (3,55), 288 (3,33); (0,1*N* HCl-Äthanol):  $\lambda_{max}$  258 (4,04), 304–305 (3,48), Inflexion 334–360 (2,70);  $\lambda_{min}$  235 (3,60), 283 (3,27); (1*N* HCl-Äthanol):  $\lambda_{max}$  258 (3,81), 344–346 (3,74), Inflexion 310–330 (3,70);  $\lambda_{min}$  242 (3,72), 277 (3,48); (konz. HCl):  $\lambda_{max}$  253 (3,58), 260 (3,56), 356 (3,85), Schulter 340 (3,81);  $\lambda_{min}$  247 (3,56), 258 (3,55). IR.: 3500, 3330 (OH), 1736 (breit; OCOCH<sub>3</sub>), 1600 (Schulter), 1587 (Indolin + C=C). NMR.: 6,84 (*D*;  $J = 2,0$  Hz; H(9) oder H(11)), 6,80 (*D*;  $J = 2,0$  Hz; H(11) oder H(9)), 5,26 (*Q*;  $J = 7,0$  Hz; =CH–CH<sub>3</sub>), 5,19 (*S*; H(17)), 4,3 (breit; OH(?)), 3,77 (*S*; OCH<sub>3</sub>), 2,96 (*S*; >N–CH<sub>3</sub>), 1,93 (*S*; OCOCH<sub>3</sub>), 1,62 (*D*;  $J = 6,5$  Hz; =CH–CH<sub>3</sub>); in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO: 6,90 (*D*;  $J = 1,8$  Hz; H(9) oder H(11)), 6,74 (*D*;  $J = 1,8$  Hz; H(11) oder H(9)), 5,19 (*Q*;  $J = 6,5$  Hz; =CH–CH<sub>3</sub>), 5,09 (*S*; H(17)), 3,73 (*S*; –OCH<sub>3</sub>), 2,81 (*S*; >N–CH<sub>3</sub>), 2,07 (*S*; OCOCH<sub>3</sub>), 1,56 (*D*;  $J = 6,5$  Hz; =CH–CH<sub>3</sub>). MS.: 476 (*M*<sup>+</sup>, 96), 474 (*M*<sup>+</sup>, 100), 459 (44), 457 (42), 433 (14), 431 (14), 415 (16), 387 (11), 385 (11), 207 (15), 206 (23), 164 (14), 108 (52).

12. *O'*-Demethyl-*O*-acetyl-seredamin (**15**). Eine Lösung von 0,1 ml BBr<sub>3</sub> in 3 ml Methylenchlorid fügte man bei –60 bis –70° unter Rühren zu einer Lösung von 21 mg *O*-Acetylseredamin (**11**) in 3 ml Methylenchlorid. Nach 15 Min. liess man die Temperatur des Reaktionsgemisches allmählich auf 20° steigen und rührte ca. 12 Std. bei dieser Temperatur. Nach dem Eindampfen wurde mit 0,5 ml Wasser und 5 ml Äthanol 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Eindampfen wurde wie üblich mit Chloroform aufgearbeitet und das Rohprodukt durch präparative DC. mit Chloroform/Methanol/Hexan = 3/1/1 gereinigt (14 mg) und aus Methanol/Aceton/Hexan umkristallisiert. Beim Erhitzen Sintern ab 272°, Zersetzung ab 350°. CR.: weinrot. UV.:  $\lambda_{max}$  249 (3,79), 292 (3,33);  $\lambda_{min}$  234 (3,60), 272 (3,00). IR.: 3200–2500 (OH), 1721 (OCOCH<sub>3</sub>), 1587 (Indolin + C=C). NMR.: 8,42 (breit; phenol. OH), 6,9–6,4 (*M*; 3 arom. H), 5,32 (*Q*;  $J = 6,5$  Hz; =CH–CH<sub>3</sub>), 5,23 (*S*; H(17)), 3,11 (*S*; >NCH<sub>3</sub>), 2,15 (*S*; OCOCH<sub>3</sub>), 1,66 (*D*;  $J = 6,5$  Hz; =CH–CH<sub>3</sub>). MS.: 366 (*M*<sup>+</sup>, 100), 323 (8), 307 (14), 199 (21), 198 (15), 185 (9), 184 (11), 176 (8), 174 (7), 173 (10), 160 (19).

13. 12-Demethoxyseredamin = Tetraphyllicin (**i**). Eine Lösung von 10 mg des Phenols **15** und 75 mg Diäthylphosphit in 0,09 ml Triäthylamin, 1 ml Tetrachlorkohlenstoff und 0,2 ml Methylenchlorid stand 2 Tage bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von 5 ml Methylenchlorid wusch man mit einer wässrigen Soda-Lösung, danach mit 10-proz. Natronlauge und schliesslich mit Wasser. Die organische Phase wurde getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 0,5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung fügte man ca. 3 ml flüssiges Ammoniak und portionsweise 30 mg Natrium. Nach ca. 15 Min. gab man 1 ml Äthanol zum Reaktionsgemisch und verdampfte das Lösungsmittel im Vakuum. Den Rückstand nahm man in Chloroform und Wasser auf. Die wässrige Phase wurde mit Chloroform gewaschen. Die vereinigten Chloroformauszüge wusch man erneut mit Wasser, trocknete und brachte sie zur Trockne. Nach dünnschichtchromatographischer Reinigung (Chloroform/Hexan/Methanol = 3/1/1) erhielt man 2,5 mg Demethoxyseredamin. CR.: rotorange. IR. (KBr): 3401 (OH), 1608 (Indolin + C=C). MS.: 308 (*M*<sup>+</sup>, 100), 291 (4), 277 (7), 183 (36), 182 (18), 157 (16), 144 (22), 131 (10).

14. *O'*-Demethyl-*O*-acetyl-seredamin-tosylat (**16**). 11 mg des Phenols **15**, 55 mg Tosylchlorid und 1,5 ml Pyridin liess man drei Tage bei 20° stehen. Nach dem Eindampfen wurde durch präparative DC. mit Chloroform/Methanol/Hexan = 3/1/2 gereinigt, wonach man 9,6 mg Tosylat **16** als Lack erhielt. CR.: weinrot. UV.:  $\lambda_{max}$  252 (3,95), 297 (3,52), Schulter 226 (4,27);  $\lambda_{min}$  244 (3,90), 278 (3,34). IR.: 1754 (OCOCH<sub>3</sub>), 1613 (Indolin + C=C), 1470, 1433 und 1383 (O-Tosylat). NMR.: 7,75

(*D*; *J* = 8,5 Hz; 2 arom. H des Tosylrestes), 7,31 (*D*; *J* = 8,5 Hz; 2 arom. H des Tosylrestes), 7,13 (*D* × *D*; *J*<sub>1</sub> = 7,0 Hz; *J*<sub>2</sub> = 1,5 Hz; H(9)), 6,80 (*D* × *D*; *J*<sub>1</sub> = 8,0 Hz; *J*<sub>2</sub> = 1,5 Hz; H(11)), 6,60 (*D* × *D*; *J*<sub>1</sub> = 7,0 Hz; *J*<sub>2</sub> = 8,0 Hz; H(10)), 5,26 (*S*; H(17)), 5,25 (*Q*; *J* = 7,0 Hz; =CH–CH<sub>3</sub>), 2,95 (*S*; >N–CH<sub>3</sub>), 2,43 (*S*; CH<sub>3</sub> des Tosylrestes), 2,17 (*S*; OCOCH<sub>3</sub>), 1,63 (*D*; *J* = 7,0 Hz; =CH–CH<sub>3</sub>). MS.: 520 (*M*<sup>+</sup>, 14), 366 (85), 365 (100), 351 (4), 323 (5), 307 (10), 199 (19), 198 (15), 197 (9), 184 (9), 176 (5), 173 (7), 160 (12), 156 (10), 92 (35), 91 (60).

15. *O*-Acetyl-21-desoxyajmalin (**17**) aus **16**. 9,5 mg des Tosylats **16** wurden mit 150 mg Raney-Nickel W-6 in 5 ml Äthanol 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Filtration und sorgfältigem Waschen mit Äthanol wurden die vereinigten Filtrate eingedampft und aus dem Rückstand durch präparative DC. mit Chloroform/Methanol/Hexan = 3/1/1 die Produkte gewonnen. Das raschest wandernde (0,3 mg) stellt auf Grund der orangen CR. sehr wahrscheinlich noch nicht reines *O*-Acetyl-tetraphyllicin (**ii**) dar. Das mit mittlerer Geschwindigkeit wandernde Hauptprodukt (2,1 mg; Lack) ist *O*-Acetyl-21-desoxyajmalin (**17**). CR.: orange. UV.:  $\lambda_{max}$  249 (3,89), 293 (3,41);  $\lambda_{min}$  225 (3,48), 271 (3,06). IR.: 1739 (Schulter), 1727 (OCOCH<sub>3</sub>), 1608 (Indolin). NMR.: 7,3–6,95 (*M*; 2 arom. H), 6,9–6,6 (*M*; 2 arom. H), 5,27 (*S*; H(17)), 2,77 (*S*; >NCH<sub>3</sub>), 2,21 (*S*; OCOCH<sub>3</sub>), 0,95 (*T*-artiges Signal; –CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). MS.: 352 (*M*<sup>+</sup>, 100), 351 (32), 309 (10), 293 (32), 193 (14), 182 (22), 160 (12), 157 (12), 144 (23). Die Substanz erwies sich auf Grund von DC., IR., NMR.- und MS.-Spektrum als identisch mit *O*-Acetyl-21-desoxyajmalin [5] aus Ajmalin. Das dritte Produkt (0,2 mg) repräsentiert auf Grund der weinroten CR. und des MS. (368 (*M*<sup>+</sup>, 100), 325 (6), 309 (14), 199 (7), 198 (11), 184 (5), 176 (7), 174 (4), 173 (6), 160 (13)) sehr wahrscheinlich *O*'-Demethyl-*O*-acetyl-19,20-dihydro-seredamin (**19**).

16. 21-Desoxyajmalin (**18**) aus Seredamin (**7**). 5 mg der Acetylverbindung **17** aus Seredamin liess man 2 Std. mit 1,2 ml 5-proz. Natriummethylatlösung in Methanol bei 20° stehen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde die entacetylierte Base (4 mg) aus Chloroform umkristallisiert: Smp. 260–265° (mit Sublimation). Die Mischprobe verhielt sich analog. CR.: orange. UV.:  $\lambda_{max}$  250 (3,90), 292 (3,43);  $\lambda_{min}$  226 (3,44), 271 (3,07). CD. (*c* = 0,0027; Methanol): 201–202 ( $\Delta\epsilon$  + 8,04), 216–217 ( $\Delta\epsilon$  – 6,70), 247–249 ( $\Delta\epsilon$  + 11,25), 293–295 ( $\Delta\epsilon$  – 1,42). IR. (KBr): 3425 (OH), 1605 (Indolin). MS.: 310 (*M*<sup>+</sup>, 100), 293 (7), 281 (5), 237 (7), 198 (14), 183 (22), 182 (39), 166 (12), 157 (25), 144 (40), 131 (14).

Das Präparat wurde durch DC., UV., IR.- und MS.-Spektr. mit authentischem 21-Desoxyajmalin (**18**) identifiziert. Diese Substanz zeigte folgende CD. (*c* = 0,0273; Methanol): 199–201 ( $\Delta\epsilon$  + 8,60), 217–218 ( $\Delta\epsilon$  – 7,05), 248–250 ( $\Delta\epsilon$  + 11,60), 293–295 ( $\Delta\epsilon$  – 1,47).

17. Lithiumaluminiumdeuterid-Reduktion der Bromverbindung **12**. 5 mg **12** in 1,5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst wurden mit einem Überschuss an Lithiumaluminiumdeuterid im geschlossenen Rohr (Hochvakuum) bei 100° 8 Std. behandelt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden durch präparative DC. (Chloroform/Hexan/Methanol = 3/2/1) drei Produkte isoliert. Die schnellere wandernde Fraktion war 2-epi-2-Deutero-10-brom-seredamin (**13**), 2,4 mg, CR.: violett; MS.: *M*<sup>+</sup> = 417/419. – Die mittlere Fraktion enthielt 2-epi-2-Deutero-10-brom-*O*'-demethyl-seredamin: CR.: blassviolett; MS.: 405 (*M*<sup>+</sup>, 32), 404 (27), 403 (*M*<sup>+</sup>, 37), 402 (25), 278 (16), 164 (100). – Schliesslich enthielt die langsamst wandernde Fraktion 2-epi-2,10-Dideutero-seredamin und 2-epi-2,10-Dideutero-*O*'-demethyl-seredamin: CR.: weinrot; MS.: *M*<sup>+</sup> = 340 und 326.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] V. Agwada, M. B. Patel, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 53, 1567 (1970).
- [2] M. Hesse, «Indolalkaloide in Tabellen», Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-New York 1964; Ergänzungswerk 1968.
- [3] H. Kaneo, *J. pharmaceut. Soc. Japan* 80, 1357, 1362, 1365, 1370, 1374, 1378, 1382, 1493 (1960) [*Chem. Abstr.* 55, 6511e–6514a (1961)].
- [4] M. Hanaoka, A. Englert, A. A. Gorman, M. Hesse & H. Schmid, in Vorbereitung.
- [5] M. F. Bartlett, R. Sklar, W. I. Taylor, E. Schlittler, R. L. S. Amai, P. Beah, N. V. Bringi & E. Wenkert, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 622 (1962).
- [6] J. M. Ferreira, B. Gilbert, R. J. Owellen & C. Djerassi, *Experientia* 19, 585 (1963); D. Walser & C. Djerassi, *Helv.* 48, 391 (1965); N. G. Bisset, *Chemistry & Ind.* 1965, 1036; B. Gilbert, J. A. Brisolese, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, L. J. Durham & C. Djerassi, *ibid.* 1962, 1949; M. Ikeda & C. Djerassi, *Tetrahedron Letters* 1968, 5837; A. H. Beckett, C. M. Lee & A. N. Tackie, *ibid.* 1963, 929.

- [7] *J. Poisson, P. R. Ulshafer, L. E. Paszek & W. I. Taylor*, Bull. Soc. chim. France 1964, 2683.  
 [8] *K. Biemann, P. Bommer, A. L. Burlingame & W. J. McMurray*, J. Amer. chem. Soc. 86, 4624 (1964).  
 [9] *W. Klyne, R. J. Swan, B. W. Bycroft & H. Schmid*, Helv. 49, 833 (1966).  
 [10] *W. Klyne, R. J. Swan, A. A. Gorman, A. Guggisberg & H. Schmid*, Helv. 51, 1168 (1968).  
 [11] *G. W. Kenner & N. R. Williams*, J. chem. Soc. 1955, 522; *S. W. Pelletier & D. M. Locke*, J. org. Chemistry 23, 131 (1958).  
 [12] *H. Schmid & P. Karrer*, Helv. 29, 1853 (1946); 33, 512 (1950).

## 204. Modelle für Kopplungsmechanismus und Träger-induzierten Alkaliionentransport in Mitochondrienmembranen

von **H.-K. Wipf** und **W. Simon**

Organisch-chemisches Laboratorium, Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich

(22. VIII. 70)

*Summary.* Energetic coupling of oxidative phosphorylation in mitochondria is discussed in the light of recent findings concerning mediation of alkali cation transport by antibiotics: Decoupling by cation-specific antibiotics of the valinomycin group, as well as by classical decoupling agents (e.g. 2,4-dinitrophenol), can easily be interpreted on the basis of their known molecular properties if *Mitchell's* chemi-osmotic theory is accepted. «Ion pump» mechanisms, as proposed by several authors, require additional assumptions that do not seem justified.

In grundlegenden Arbeiten von *Moore & Pressman* [1] einerseits, sowie *Lardy et al.* andererseits [2] [3] [4] ist aufgezeigt worden, dass sich gewisse Antibiotica in ihrer Wirkung auf Mitochondrienmembranen alkaliionenspezifisch verhalten. So bewirken Antibiotica der sogenannten Valinomycin-Gruppe [3] [5] [6] (Tab.1) unter gewissen

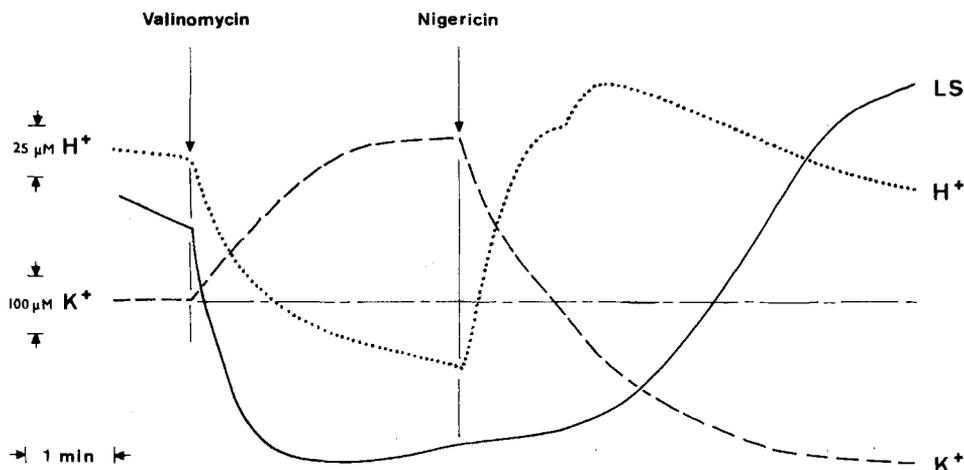


Fig.1. Effekt von Valinomycin und Nigericin auf Mitochondrien [8]

Zugabe von Valinomycin bewirkt: a) Abgabe von Protonen ans Medium («H<sup>+</sup>»); b) Akkumulation von Kalium-Ionen in den Mitochondrien («K<sup>+</sup>»); c) Anschwellen der Mitochondrien, verfolgt anhand der Lichtstreuung («LS»). Für die experimentellen Details siehe [5].