

Über die Alkaloide von *Aspidosperma discolor* A. DC.

Die Vertreter des Genus *Aspidosperma* (Apocynaceae) erweisen sich als reichhaltige Quelle für verschiedene Typen von Indol- und namentlich Dihydroindolalkaloiden. Die im Titel genannte Spezies scheint bis heute noch nicht näher untersucht worden zu sein. Die uns in verdankenswerte Weise von Herrn Dr. J. SCHMUTZ (Bern) zur Verfügung gestellte Droge mit dem Eingeborenennamen Cabo de Machado wurde von Prof. G. MARIZ (Recife) in den Wäldern von Doris Iramãos, Recife (Brasilien), gesammelt und botanisch bestimmt¹. Extraktion der Stammrinde mit Methanol-2% Essigsäure gab einen Extrakt, der in neutrale Anteile, schwache Basen, starke, nicht quartäre Basen und quartäre Basen aufgetrennt wurde. Aus der Fraktion der schwachen Basen erhielt man nach Chromatographie an Kieselgel die folgenden drei Alkaloide: (1) *Isoreserpilin*²: Die Identifikation erfolgte durch Analysen³, den Smp. und Mischsmp. (210–212° Zers.), die spez. Drehung ($[\alpha]_D = -84^\circ$ (Pyridin)), übereinstimmende UV- und IR-Spektren und die Smp. des Hydrochlorids und des Oxalates^{4,5}. (2) *Reserpilin*: Die amorphe Base mit $[\alpha]_D = -69^\circ$ (Methanol) wurde in Form ihrer kristallisierten Salze (saures Oxalat, Hydrochlorid, Pikrat) durch Mischproben und IR-Spektren identifiziert⁴. (3) Das dritte, in sehr kleiner Menge erhaltene, gelb gefärbte Alkaloid zeigte folgende Eigenschaften: Bruttotformel: $C_{23}H_{28}O_6N_2$; Smp. 250–253° (Zers.); UV-Maxima⁶ (Alkohol): 226 (4,36), 251 (4,46), 282 (4,07), 402–403 (3,74); IR-Banden⁷ ($CHCl_3$): 3472, 1686, 1669 und 1623. Diese γ -Indoxylbase liess sich durch Mischprobe, Rf-Werte in Dünnschichtchromatogrammen, IR- und Massenspektren mit *Isoreserpilin- γ -indoxyl*⁸ identifizieren. Das Alkaloid wurde von MÜLLER⁹ auch in *Rauwolfia ligustrina* Roem et Shult. und von FINCH, TAYLOR und ULSHAFER in *Rauwolfia vomitoria* Afzel. angetroffen und in seiner Konstitution bestimmt⁸.

Aus der Fraktion der starken Basen konnten noch drei weitere Alkaloide (AD-IV bis AD-VI) isoliert werden. Das Hauptalkaloid AD-IV ist wie folgt charakterisiert: Bruttotformel $C_{19}H_{25}ON_2-OCH_3$; Smp. 165–166°; $[\alpha]_D = -16^\circ$ (Pyridin); Smp. des Hydrochlorids: 256–261° (Zers.), des Pikrates 145–147° (Zers.), des Methiodids $C_{21}H_{31}O_2N_2J$ 263–266° (Zers.), UV-Spektrum (Alkohol): 227 (4,43), 280 (3,93); Inflexion ca. 296 (3,88); keine Veränderung auf Zusatz von Lauge; in 0,05 N alkohol. Salzsäure: 223 (4,44), 273 (3,95); Inflexion ca. 292 (3,74); IR-Banden ($CHCl_3$): 3497, 3322 (breit) (NH, OH), 1629, 1597, 1481, 1458 (Aromaten); in $4 \cdot 10^{-3}$ in m $CHCl_3$ -Lösung: 3627 (OH), 3483 (NH); in Nujol: 3200 (NH, OH), 1208 (Ar-O-C); keine starke Absorption im Bereich 730–770. AD-IV gab eine kristallisierte, aber unscharf schmelzende O-Acetylverbindung $C_{22}H_{30}O_3N_2$ mit einem gegenüber AD-IV unveränderten UV-Spektrum und IR-Banden ($CHCl_3$) bei 3436 (NH) und 1730 ($-\overset{|}{C}-O-\overset{|}{C}OCH_3$). Das Alkaloid enthält ferner eine $CH_3(C)$ -Gruppe und nahm bei der Perhydrierung (PtO_2 in 2 N Schwefelsäure) 5 Mol. H_2 auf; das Hydrierungsprodukt enthielt nur Spuren von Methoxyl. Aus diesen Daten folgt¹⁰, dass es sich bei AD-IV um einen tetracyclischen, tertiären Abkömmling des 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolins handelt.

Das Alkaloid AD-VI, $C_{19}H_{23}ON_2-OCH_3$, vom Smp. 184–185° und $[\alpha]_D = -65^\circ$ (Pyridin) (Smp. des Pikrates 186–194° (Zers.); des Styphnates 150–153° (Zers.)) zeigte im UV Maxima bei 224 (4,45), 280 (3,96) mit Inflexion bei ca. 290 (3,93); keine Veränderung durch Zusatz von

Lauge; in 0,05 N alkohol. Salzsäure: 218 (4,47), 273 (3,95) mit Inflexion bei ca. 294 (3,72) und IR-Banden (Nujol) bei 3401, 3195 (breit) (NH, OH), 1623, 1575, 1458 und 1447 (Aromaten), 1206 (ArO-C); keine starke Absorption im Bereich von 730–770; in $3 \cdot 10^{-3}$ m $CHCl_3$ -Lösung: 3629 (OH), 3482 (NH). Auch dieses Alkaloid enthält eine $CH_3(C)$ -Gruppe und lieferte eine (amorphe) O-Acetylverbindung mit IR-Banden ($CHCl_3$) bei 3497 (NH) und 1727 ($-\overset{|}{C}-O-\overset{|}{C}OCH_3$); es ist, wie AD-IV, ein 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolinderivat. Über Versuche zur Abklärung der Struktur dieser zum Yohimbintypus gehörenden Alkaloide werden wir später berichten. Vom letzten Alkaloid AD-V vom Smp. 194–195° (Zers.) erhielten wir nur so wenig, dass sich eine weitere Untersuchung verbot; es zeigt in Alkohol, ähnlich wie AD-IV, UV-Maxima bei 223, 280; Inflexion ca. 296.

Es ist bemerkenswert, dass die 5 bisher näher untersuchten Alkaloide aus *A. discolor* dem Yohimbintyp und nicht den für *Aspidosperma* charakteristischen Typen von Indol- und Dihydroindol-alkaloiden entsprechen. Reserpilin, Isoreserpilin und Isoreserpilin- γ -indoxyl sind typische Rauwolfia-Alkaloide². Yohimbin-ähnliche Alkaloide wurden bisher in folgenden Aspidosperma-Spezies nachgewiesen: *A. quebracho-blanco* Schlecht (Yohimbin)^{11–13}, *A. oblongum* A. DC. (β -Yohimbin und ein Alkaloid mit dem Skelett des 11-Methoxy-yohimbins)¹⁴, *A. marcgavianum* Woodson (Aricin und Dihydrocorynantheol)¹⁵, *A. auriculatum* Markg. (Dihydrocorynantheol)¹⁶.

Es ist wahrscheinlich bedeutsam, dass mit Ausnahme von *A. quebracho-blanco*, *A. discolor* und die drei zuletzt genannten Aspidospermaarten nach WOODSON in dieselbe VI. (Nitida) Serie des Genus *Aspidosperma*

¹ Prof. K. MARKGRAF (Zürich), dem wir hierfür sehr danken, konnte die botanische Zuordnung auf Grund des zur Verfügung stehenden Herbariums bestätigen.

² Beztiglich Vorkommen und Konstitution von Isoreserpilin und Reserpilin und der anderen in der vorliegenden Arbeit erwähnten Indolalkaloide vgl. z.B. H.-G. Boit, *Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960* (Berlin 1961), p. 499.

³ Die Bruttotformeln sind durch massenspektrometrisch ermittelte Molekulargewichte gestützt. Für die Aufnahme der Spektren danken wir den Herren Drs. H. HÜRZELEN (Ciba AG, Basel) und Dr. W. VETTER (CNRS, Gif-sur-Yvette) bestens.

⁴ Für authentische Vergleichspräparate sind wir den Herren Drs. A. HOFMANN (Sandoz AG, Basel) und J. MÜLLER (Ciba AG, Basel) zu Dank verpflichtet.

⁵ Isoreserpilin wurde von Prof. C. DJERASSI und seiner Arbeitsgruppe ebenfalls in *A. discolor* aufgefunden (briefliche Mitteilung vom 29. 5. 1962).

⁶ Angaben in $\mu\mu$ ($\log \epsilon$).

⁷ Angaben in cm^{-1} .

⁸ N. FINCH, W. I. TAYLOR und P. R. ULSHAFER, *Exper.* 19, 296 (1963).

⁹ J. MÜLLER, Privatmitteilung.

¹⁰ W. ARNOLD, W. VON PHILIPSBORN, H. SCHMID und P. KARRER, *Helv. chim. Acta* 40, 705 (1957).

¹¹ E. FOURNEAU und H. J. PAGE, *Bull. sci. pharmacol.* 21, 7 (1914).

¹² J. SCHMUTZ, *Pharm. Acta helv.* 36, 103 (1961).

¹³ K. BIEMANN, M. FRIEDMANN-SPITELLER und G. SPITELLER, *Tetrahedron Letters* 1961, 485.

¹⁴ G. SPITELLER und M. SPITELLER-FRIEDMANN, *Mh. Chem.* 93, 795 (1962). Nach K. H. PALMER (Thesis, Univ. Nottingham 1954) soll die Pflanze Yohimbin und Pseudoyohimbin enthalten; zitiert nach N. G. BISSET, *Annales Bogorienses* 4, Teil 2, Seite 99 (1961).

¹⁵ B. GILBERT, L. D. ANTONACCIO und C. DJERASSI, *J. org. Chem.* 27, 4702 (1962).

¹⁶ Fussnote 16 in ¹⁵.

gehören¹⁷. Diese Serie ist eine gut charakterisierte Gruppe, die sich von den anderen Aspidospermaarten deutlich abhebt^{18,19}.

Summary. From the root-bark of *Aspidosperma discolor* A. DC., reserpiline, isoreserpiline and isoreserpiline- ψ -indoxyl have been isolated as well as two new methoxy-indole alkaloids (AD IV and AD VI), which have been partially characterised.

N. DASTOOR und H. SCHMID

Organisch-chemisches Institut der Universität, Zürich (Schweiz), 25. März 1963.

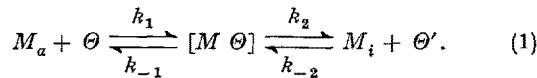
¹⁷ L. D. ANTONACCIO, N. A. PEREIRA, B. GILBERT, H. VORBRUEGGEN, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON, L. J. DURHAM und C. DJERASSI (J. Amer. chem. Soc. 84, 2161 (1962) und Fussnote 11 in¹⁸) haben aus einer noch unidentifizierten Aspidospermaart β -Yohimbin isoliert; die Vermutung liegt nahe, dass diese auch der Nitida-Serie angehört.

¹⁸ Den Herren Prof. F. MARKGRAF (Zürich) und Dr. J. SCHMUTZ (Bern) danken wir für wertvolle Diskussionen; N. D. dankt der Firma Ciba AG (Basel) für ein Stipendium. Die Arbeit wurde durch den Schweiz. Nationalfonds unterstützt.

¹⁹ Nachtrag bei der Korrektur (17. 5. 63): Aus *A. discolor* wurde inzwischen auch Yohimbin isoliert. AD-IV und AD-VI sind bis auf die Stereochemie als 11-Methoxy-dihydrocorynantheol bzw. sein $\Delta^{19,20}$ -Dehydroderivat identifiziert worden.

Die thermodynamischen Größen der Aktivierung der Phosphationenaufnahme durch Gerstenwurzeln

Die aktive Komponente der Ionenaufnahme durch Pflanzenwurzeln kann im Sinne der Trägerhypothese¹⁻⁶ durch folgende, für die Beschreibung von Enzymsystemen übliche Gleichung dargestellt werden:



M_a , M_i molare Konzentration des Ions in der Aussenlösung bzw. im Zellinneren

Θ , Θ' molare Konzentration des Trägers vor bzw. nach der Beförderung des Ions ins Zellinnere

$[M\Theta]$ molare Konzentration des Träger-Ion-Komplexes

k_1, k_{-1} { Geschwindigkeitskonstanten
 k_2, k_{-2} }

Im stationären Gleichgewicht ($d[M\Theta]/dt = 0$) stellt der durch k_2 geregelte, die Ionen im Zellinneren freisetzende, irreversible Zerfall des Komplexes wegen der aus Gleichgewichtsüberlegungen folgenden Beziehungen $k_1 \gg k_{-1}$ und $k_1 \gg k_2$ den geschwindigkeitsbegrenzenden, leicht messbaren Schritt des Gesamtvorganges dar, bei dem die folgende Gleichung gilt:

$$M_i = k_2[M\Theta] t + [M\Theta]. \quad (2)$$

$t = \text{Zeit}$

Da $[M\Theta] = \text{const.}$ ist, entspricht das erste Glied in (2) einer Reaktion quasi-nullter Ordnung, während das zweite Glied anzeigt, dass ihr die durch k_1 gelenkte, unmessbar rasche Bildung des Träger-Ion-Komplexes vor ausgeht. In der graphischen Darstellung von (2) ermittelt man $[M\Theta]$ durch Extrapolation der Geraden nach $t = 0$ als Abschnitt auf der Ordinatenachse und berechnet k_2 aus dem Anstieg $k_2[M\Theta]$ der Geraden (vgl. Figur 1).

Zur Berechnung der Aktivierungsenthalpie ΔH^* und der Aktivierungsentropie ΔS^* aus der Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten k_2 bedient man sich mit Vorteil der von EYRING⁷ formulierten Fassung der ARRHENIUS'schen Gleichung:

$$k_2 = \frac{\kappa T}{h} e^{\Delta S^*/R} e^{-\Delta H^*/RT} \quad (3)$$

κ = Boltzmannsche Konstante

h = Plancksches Wirkungsquantum

R = Gaskonstante

T = absolute Temperatur (°K).

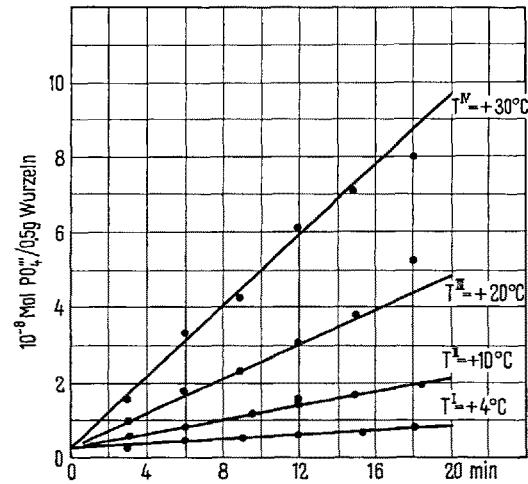


Fig. 1. Zeitlicher Verlauf der Phosphationenaufnahme durch abgetrennte Gerstenwurzeln

Zur numerischen Auswertung setzt man in die logarithmische Form

$$\ln k_2 = \ln \frac{\kappa}{h} + \ln T + \frac{\Delta S^*}{R} - \frac{\Delta H^*}{RT} \quad (4)$$

zwei k_2 - T -Wertepaare ein und erhält nach Auflösung des Gleichungssystems mit den Unbekannten ΔH^* und ΔS^* :

$$\Delta H^* = R \frac{T^I T^{II}}{T^I - T^{II}} \ln \frac{k_2^I T^{II}}{k_2^{II} T^I}. \quad (5)$$

ΔS^* ergibt sich aus (4). Die graphische Darstellung von (4) in der Form $\ln k_2 = \varphi(1/T)$ ergibt eine Gerade mit dem Anstieg $-\Delta H^*/R$; das Glied $\ln T$ wird wegen $\ln T \ll T$ in den Abschnitt der Ordinatenachse einbezogen.

Um die Temperaturabhängigkeit von k_2 zu ermitteln (Figur 1), wurden die Wurzeln 7 Tage alter Gerstenpflanzen abgetrennt (in Anlehnung an HOAGLAND und

¹ H. LUNDEGÅRDH, Kgl. Lantbruks-Högskol. Ann. 8, 234 (1940).

² R. N. ROBERTSON, Ann. Rev. Plant Physiol. 2, 1 (1951).

³ E. EPSTEIN und C. E. HAGEN, Plant Physiol. 27, 457 (1952).

⁴ E. J. CONWAY, Int. Rev. Cytol. 4, 377 (1955).

⁵ J. C. NOGGLE und M. FRIED, Soil Sci. Soc. Amer. Proc. 24, 33 (1960).

⁶ M. FRIED, H. E. OBERLÄNDER und J. C. NOGGLE, Plant Physiol. 36, 183 (1961).

⁷ H. EYRING, J. chem. Physics 3, 107 (1935).