

Iliya Ognyanov

## Die Struktur des Herbalins — eines Oxindol-Alkaloids aus *Vinca herbacea* W. K. \*)

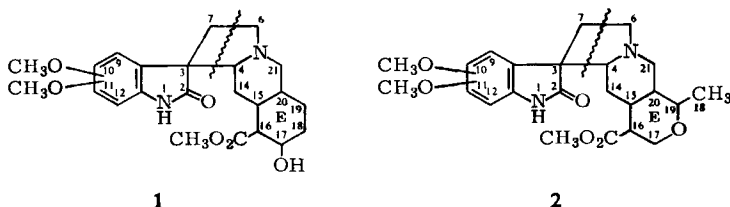
Aus dem Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften, Sofia, Bulgarien

(Eingegangen am 26. November 1965)

Aus der Pflanze *Vinca herbacea* W. K. isolierten wir das Alkaloid Herbalin (5) als ersten Vertreter einer Oxindol-heteroyohimban-Gruppe mit hydrierter  $\Delta^{16,17}$ -Doppelbindung.

1964 berichteten wir<sup>1)</sup> über Isolierung und einige Eigenschaften von vier neuen Alkaloiden ( $A_1$ ,  $A_3$ ,  $A_4$  und  $A_5$ ) aus *Vinca herbacea*. Außerdem wurde aus der amorphen chromatographischen Fraktion A-4 ein bisher nicht beschriebenes Alkaloid — Herbalin — gewonnen, für das wir in der vorliegenden Arbeit eine Struktur vorschlagen.

Herbalin kristallisiert aus Äthanol in großen, farblosen Schuppen mit Schmelzpunkt  $276-278^\circ$  und  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-147^\circ$  (Pyridin). Die Elementaranalyse entspricht der Bruttoformel  $C_{23}H_{30}N_2O_6$ , die durch das Molekül-Ion  $M^+ = 430$  im Massenspektrum bestätigt wird. Das Alkaloid enthält drei Methoxygruppen, wovon eine nach dem IR-Spektrum einer Methoxycarbonylgruppe (Schulter bei  $1740/cm$ ) angehört. Die sechs Sauerstoffatome erlauben die Annahme, daß es sich um ein Dimethoxy-oxindol-Alkaloid handelt, das nach der Bruttoformel ein Dimethoxy-yohimbin-oxindol (1) darstellen könnte. Andererseits aber besitzt Herbalin zwei Wasserstoffatome mehr als das Dimethoxy-mitraphyllin oder ein Sauerstoffatom mehr als Herbacein<sup>2)</sup>. Folglich könnte Herbalin auch ein Oxindol-Analoges des Herbaceins — ein Dimethoxy-16,17-dihydro-heteroyohimban-oxindol (2) — sein.

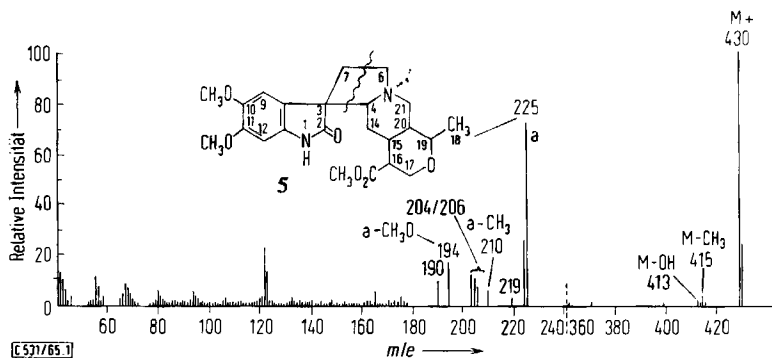


Das Massenspektrum des Herbalins (Abbild. 1) bestätigt die Oxindol-Struktur. Die größte Intensität haben das Molekül-Ion  $M^+ = 430 m/e$  sowie die Signale mit

\*) Teil eines beim Symposium über Chemie und Stereochemie der Steroid- und Indol-Alkaloide, Bratislava, im September 1965 gehaltenen Vortrags.

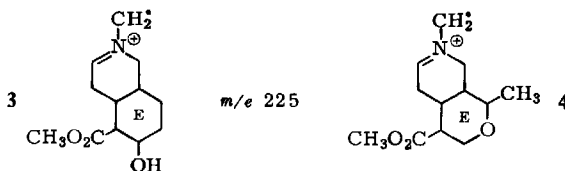
1) I. Ognyanov, P. Dalev, H. Dutschevska und N. Mollov, C. R. Acad. bulg. Sci. **17**, 153 (1964), C. A. **61**, 9547e (1964).

2) I. Ognyanov und B. Pyuskyulev, Chem. Ber. **99**, 1008 (1965).



Abbild. 1. Massenspektrum des Herbalins (Gerät AEJ-N, Typ MS 9)

$m/e$  225 und 224, die dem alicyclischen Teil des Moleküls entsprechen. Das Fragment mit  $m/e$  225 ist für Yohimbin-oxindol charakteristisch<sup>3)</sup> und müßte den Formeln 1 und 2 entsprechend die Struktur 3 oder 4 besitzen:



Im Einklang mit l. c.<sup>3)</sup> müssen die Ionen 3 und 4 Fragmente mit 18 ( $3 - \text{H}_2\text{O}$ ) bzw. 15 ( $4 - \text{CH}_3$ ) Masseneinheiten weniger bilden, d. h. mit  $m/e$  207 und 210. Herbalin gibt ein Signal mit  $m/e$  210, das dem Signal mit  $m/e$  208 im Spektrum des Mitraphyllins und Carapanaubins<sup>3)</sup> entspricht (siehe Tab. 1), jedoch um 2  $m/e$  infolge Hydrierung der Doppelbindung im Heteroring E vergrößert ist. Demzufolge erscheint die Struktur 2 als wahrscheinlich. Das für Alkaloide des Mitraphyllintyps charakteristische Signal  $m/e$  415 ( $M - \text{CH}_3$ ) bekräftigt diese Vermutung. Außerdem enthält das Spektrum Fragmente mit  $m/e$  190, 204, 205, 206 und 219, die aus dem dimethoxylierten Teil des Moleküls herrühren.

Tab. 1. Auftretende Fragmente ( $m/e$ ) in den Massenspektren einiger Oxindol-Alkaloide

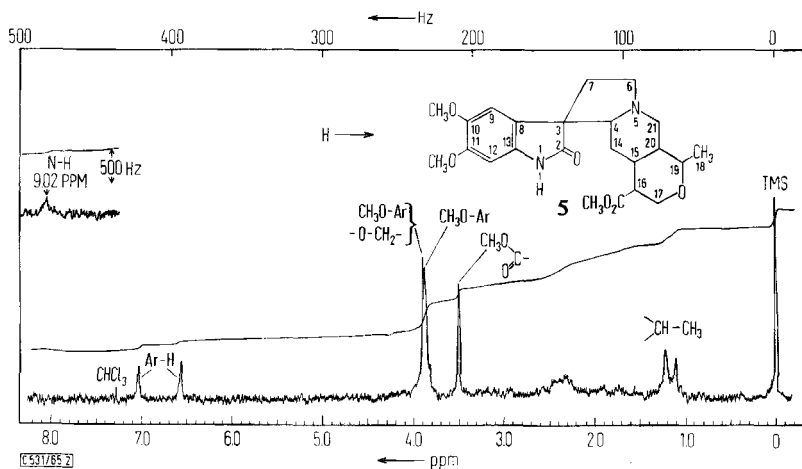
	M - CH <sub>3</sub>								M <sup>+</sup>
Mitraphyllin <sup>3)</sup>	130	144	145	146	159	208	223	353	368
Carapanaubin <sup>3)</sup>	190	204	205	206	219	208	223	413	428
Yohimbin-oxindol B <sup>3)</sup>	130	144	145	146	159	207	225	—	370
Herbalin	190	204	205	206	219	210	225	415	430

Ein weiterer Hinweis für die Struktur 2 des Herbalins ergibt sich aus dem NMR-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  — Tab. 2 und Abbild. 2.

<sup>3)</sup> B. Gilbert, J. A. Brissolese, N. Finch, W. J. Taylor, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **85**, 1523 (1963).

Tab. 2. NMR-Daten von Carapanaubin, Herbacein und Herbalin (CDCl<sub>3</sub>, TMS innerer Standard)

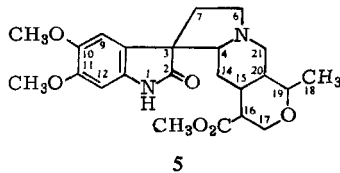
Gruppe	Protonenanzahl	Carapanaubin <sup>3)</sup> δ (ppm)	Herbacein <sup>2)</sup> δ (ppm)	Herbalin δ (ppm)
CH <sub>3</sub> CH	3, Dublett	1.40 ( <i>J</i> = 6 Hz)	1.22 ( <i>J</i> = 7 Hz)	1.16 ( <i>J</i> = 7 Hz)
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	3, Singulett	3.61	3.69	3.50
CH <sub>3</sub> OAr	6, Singulett	3.90 3.92	3.88 3.95	3.87 3.90
-CH <sub>2</sub> -O-	2, Multipllett	—	3.95	3.90
Ar-H	2, Singulett	6.55 6.74	6.89 6.99	6.56 7.02
N-H	1, Singulett	8.73	8.03	9.02

Abbild. 2. Kernmagnetisches Resonanzspektrum des Herbalins in CDCl<sub>3</sub> (Varian A 60, 60 MHz, TMS innerer Standard)

Das Dublett bei 1.16 ppm (*J* = 7 Hz) gehört zu einer tertiären Methylgruppe. Die Lage des Singulett bei 9.02 ppm im aromatischen Gebiet (Herbacein 8.03, Isoreserpilin 7.95 ppm) entspricht dem des Carapanaubins bei 8.73 ppm und ist auf das NH-Proton des Oxindolrings zurückzuführen. Wie beim Herbacein ist das Signal bei 3.90 ppm (fünf Protonen) aus zwei übereinanderliegenden Signalen gebildet, das eine aus drei Protonen (CH<sub>3</sub>OAr), das andere aus zwei Protonen (-CH<sub>2</sub>-O-). Bekanntlich absorbieren bei ca. 4 ppm die dem Sauerstoff in cyclischen Äthern benachbarten Methylenprotonen<sup>4)</sup>.

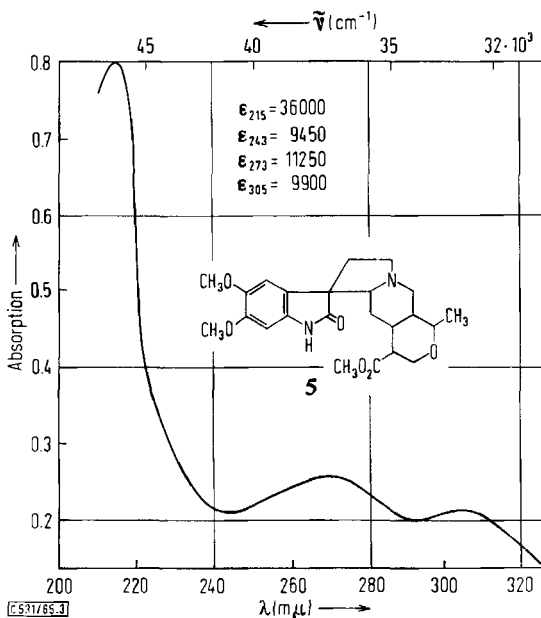
Die beiden Singulette im aromatischen Bereich des Spektrums bei 6.56 und 7.02 ppm zeigen, daß beide aromatischen Protonen im Indolteil des Herbalinmoleküls nicht benachbart sind. Die Ähnlichkeit in der Lage der Singulette der beiden aromatischen Methoxygruppen im Carapanaubin, Herbacein und Herbalin läßt auch

<sup>4)</sup> K. S. Brown und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **86**, 2451 (1964); s. auch l. c.<sup>2)</sup> und J. Comin, O. Concalves de Lima, H. N. Grant, L. M. Jackman, W. Keller-Schierlein und V. Prelog, Helv. chim. Acta **46**, 409 (1963).



5

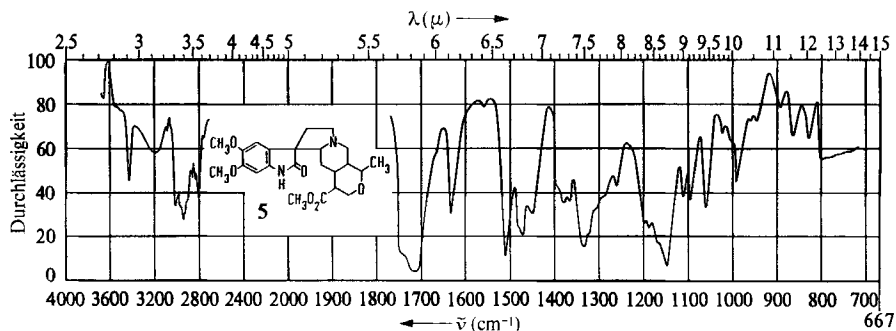
im Herbalin auf Bindung an C-10 und C-11 schließen (5). Dafür spricht auch das UV-Spektrum (Abbild. 3) mit seinen beiden Maxima bei 273 und 305 m $\mu$ , die für 5,6-Dimethoxy-indole charakteristisch sind.



Abbild. 3. Ultraviolettspektrum des Herbalins in Äthanol (Registrierspektrophotometer Leres, Typ T 2 D)

Das IR-Spektrum des Herbalins (Abbild. 4) stützt die vorgeschlagene Oxindolstruktur. In höheren Konzentrationen (4% in CHCl<sub>3</sub>) kommt außer der scharfen Bande bei 3444/cm (NH-Valenzschwingung) noch eine breite Bande bei 3210/cm infolge Assoziation zum Vorschein. Die breite Bande im Bereich 1700–1800/cm besteht aus den Banden eines nichtkonjugierten Esters (Schulter bei 1740/cm) und der Amid-Carbonylgruppe (1720/cm). Die Deformationsschwingung der letzteren verursacht die Bande bei 1510/cm. Der starke Intensitätsabfall der Bande bei 1638/cm im Vergleich mit Carpanaubin<sup>5)</sup> ist bedingt durch das Fehlen der Enoläthergruppe im Herbalin.

<sup>5)</sup> N. Neus, Physical Data of Indole and Dihydroindole Alkaloids, Vol. II, Eli Lilly and Comp., Indianapolis 1964.



Abbild. 4. Infrarotspektrum des Herbalins (4-proz. Lösung in  $\text{CHCl}_3$ , 1-mm-NaCl-Küvette, Gerät Zeiss UR 10)

Das UV-Spektrum des Herbalins (Abbild. 3) zeigt eine Besonderheit. Das intensivste Maximum liegt bei  $215 \text{ m}\mu$  — in dem für Oxindol-Alkaloide charakteristischen Gebiet, doch weist es ein deutliches Minimum bei  $245 \text{ m}\mu$  auf, das für diese Alkaloide nicht charakteristisch ist. Die verfügbaren Vergleichsdaten gestatten nicht, dieses Minimum nur mit dem Fehlen des Enoläthersystems im Ring E der Oxindol-heteroyohimban-Alkaloide, die eine spezifische Absorption bei  $250 \text{ m}\mu$  aufweisen, zu erklären.

Für die liebenswürdige Aufnahme der NMR- und Massenspektren möchten wir auch an dieser Stelle Herrn Prof. E. Hardegger, Zürich, unseren verbindlichsten Dank aussprechen.

### Beschreibung der Versuche\*)

**Herbalin (5):** Die mit Benzol + 10% Äther eluierte amorphe, chromatographische Fraktion A-4<sup>1)</sup> (4.3 g) wurde in 10 ccm Aceton gelöst und 24 Stdn. bei  $0^\circ$  stehengelassen. Einzelne farblose Kristalle (ca. 80 mg) wiesen nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol und Trocknen in einer Trockenpistole über  $\text{P}_2\text{O}_5$  bei  $98^\circ$  den Schmp.  $276\text{--}278^\circ$  (Zers.) (Kofler-Mikroskop) auf.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-147^\circ$  ( $c = 1.5\%$  in Pyridin).

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$  (430.5) Ber. C 64.17 H 7.03 N 6.51 3  $\text{CH}_3\text{O}$  22.18  
Gef. C 64.13 H 7.05 N 6.91  $\text{CH}_3\text{O}$  21.54

Mol.-Gew. 430 (massenspektrometr.), 424 (potentiometr. mit  $\text{HClO}_4$  in 60-proz. Formamid).

\*) Unter Mitarbeit von P. Dalev.