

- [4] W. B. STAVINOHA & J. B. NASH, *Analyt. Chemistry* **32**, 1695 (1960); W. I. WILSON & R. HAUSMAN, *Third Intern. Meeting in Forensic Immunology, Medicine, Pathology and Toxicology*, London, April 1963.
- [5] G. H. MORRISON & H. FREISER, *Solvent Extraction in Analytical Chemistry*, John Wiley & Sons, 1957.
- [6] I. WADA & R. ISCHII, *Sci. Papers Inst. physic. chem. Res. (Tokio)* **34**, 787 (1938); J. F. WOOLLEY, *Analyst* **83**, 477 (1958).
- [7] W. HEMPEL, *Z. angew. Chem.* **13**, 393 (1892); W. SCHÖNIGER, *Mikrochim. Acta* **1955**, 123; **1956**, 869.

45. Tuboxenin, ein Nebenalkaloid aus *Pleiocarpa tubicina*

5. Mitteilung über *Pleiocarpa*-Alkaloide [1]¹⁾

von Christl Kump, J. Seibl und H. Schmid

(5. XII. 63)

In einer nachfolgenden Mitteilung wird über die Isolierung einer als kristallisiertes Pikrat vom Smp. 163–166° gefassten Base Tuboxenin aus den Blättern von *Pleiocarpa tubicina* STAFF (*Pl. pycnantha* K. SCHUM. STAFF, *var. tubicina* STAFF PICHON) berichtet werden. Das jetzt in freier Form erhaltene Tuboxenin (I) schmilzt bei 139–140°, ist schwach rechtsdrehend ($[\alpha]_D = +5^\circ$ (CHCl₃)) und besitzt die auch massenspektrometrisch gesicherte Bruttoformel C₁₉H₂₄N₂. Auf Grund der orangen Cer(IV)-sulfat-Reaktion und der UV.-Maxima bei 206, 244 und 295 mμ, der IR.-Banden bei 3180 cm⁻¹ (NH), 1605 cm⁻¹ (Indolin) und 739 cm⁻¹ (*ortho*-disubstituierter Benzolring) handelt es sich bei dem Naturstoff um einen am N(a) nicht substituierten Indolinabkömmling. Mit Pyridin-Essigsäureanhydrid entstand eine N(a)-Acetylverbindung II mit einem massenspektrometrisch ermittelten Molekulargewicht von 322 und einem für N-Acylindoline typischen UV.- und IR.-Spektrum (siehe experimentellen Teil); die Verbindung gab erwartungsgemäss keine Cer(IV)-sulfat-Reaktion mehr. Entsprechende Eigenschaften zeigte die mit heisser Ameisensäure erhaltene N(a)-Formylverbindung III. Bei der Perhydrierung mit Platinoxid in verdünnter Schwefelsäure nahm Tuboxenin 3 Mol. Wasserstoff auf unter Bildung einer massenspektrometrisch gesicherten Hexahydroverbindung. Auf Grund dieser Befunde ist Tuboxenin als vier zusätzliche Ringe enthaltender Indolinabkömmling mit freiem N(a) und tertiärem N(b) aufzufassen.

In dem in CDCl₃ aufgenommenen 100-MHz-Protonenresonanzspektrum von Tuboxenin (I)²⁾ erkennt man in der vier Protonen enthaltenden, von ca. 6,5–7,5 ppm reichenden Aromatenregion (Fig. 1) 2 Triplette mit je einer grossen *ortho*- und einer kleinen *meta*-Kupplung. Diese Triplette können den Protonen 2' und 3' zugeordnet werden. Das bei hohen Feldstärken liegende Dublett mit einer *ortho*- und einer *meta*-Kupplung ist dem Proton 4' zuzuschreiben³⁾, während das bei tiefen Feldstärken

¹⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 363.

²⁾ Die Aufnahme erfolgte mit einem VARIAN-HR-100-(MHz)-Gerät unter Verwendung einer Mikrozelle. Chemische Verschiebungen in ppm relativ zu Tetramethylsilan = 0.

³⁾ Zu aromatischen Protonen *ortho*-ständige Amino- oder Alkylamino-Gruppen erzeugen eine Verschiebung um ca. 0,8 ppm nach höheren Magnetfeldstärken [2].

liegende äquivalente Signal dem Proton 1' zugeteilt werden kann. Vinylprotonen fehlen. Ein Signal bei $\sim 3,9$ ppm (1 H) kann vom N-H-Proton stammen. Bei 3,2 ppm ist ein 5 Protonen entsprechendes Multiplett lokalisiert (Protonen an mit Stickstoff verbundenen C-Atomen). Im Gebiet von $\sim 1,1$ bis $\sim 2,9$ ppm sind die Signale von

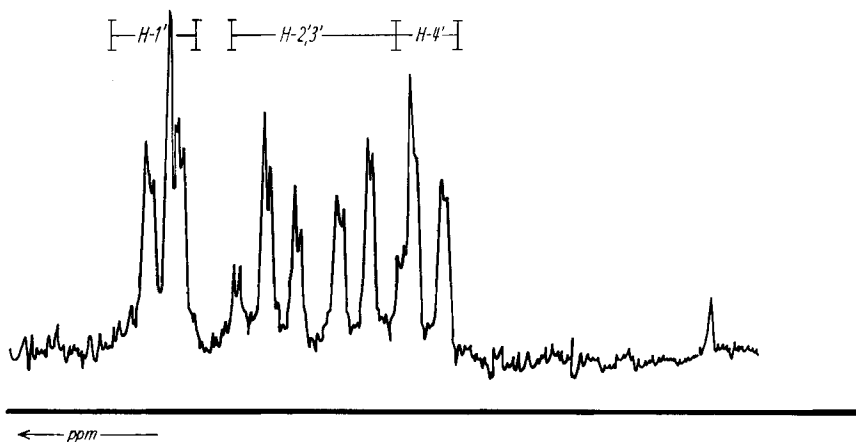
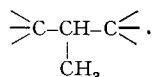
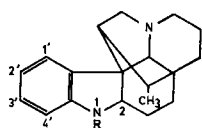


Fig. 1. 100-MHz-Protonenresonanzspektrum von Tuboxenin (I) in $CDCl_3$

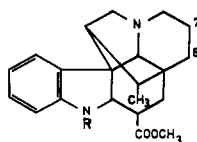
11 Protonen enthalten. Bei 0,85 ppm ist ein 3 Protonen entsprechendes Dublett ($J \sim 7$ Hz) einer Methylgruppe lokalisiert. Durch Proton-Proton-«Spin-decoupling» lässt sich zeigen, dass diese sekundäre Methylgruppe mit einem Proton koppelt, dessen Resonanzposition bei $\sim 1,7$ ppm liegt. Somit liegt folgendes Strukturelement in Tuboxenin vor:



Gefundene Totalprotonenzahl 24. Im 60-MHz-Spektrum ($CDCl_3$) des N-Formyltuboxenins (III) werden das Proton der Formylgruppe bei 8,47 ppm, das Aromatenproton 4' als bei 8,1 ppm zentriertes «Dublett» (*ortho*-Kupplung $\sim 8-9$ Hz) und die restlichen Aromatenprotonen als bei $\sim 7,3$ ppm zentriertes Multiplett gefunden. Das von 2,7–3,8 ppm sich erstreckende Multiplett entspricht 5–5,5 Protonen. Das Methyl-dublett ist bei 0,87 ppm zentriert. Im Spektrum der N-Acetylverbindung II findet man das Acetylsignal bei 2,40 ppm und das Methyl-dublett bei 0,96 ppm.



- I R = H
 II R = $COCH_3$
 III R = CHO



- IV R = H
 V R = CHO
 VI R = H; Doppelbindung zwischen C-6 und C-7

Die kleine von Tuboxenin zur Verfügung stehende Substanzmenge (insgesamt 27 mg) verbot weitere chemische Untersuchungen. Auf Grund der bisher erhaltenen

Angaben ist es möglich, dass es sich beim Tuboxenin um den Grundkörper I des Vindolinins (VI) aus *Vinca rosea* (L.) = *Lochnera rosea* (L.) REICHB. f. *Catharantus roseus* (L.) G. DON handelt, dessen Struktur hauptsächlich mit Hilfe von Massenspektren aufgeklärt worden ist [3]. Ein Vergleich des Massenspektrums von Tuboxenin mit dem von Dihydrovindolinin (IV) [3] zeigt, dass diese Annahme zutrifft. In Fig. 2a ist das Massenspektrum des Dihydrovindolinins angeführt mit den von den Autoren [3] den intensivsten Spitzen zugewiesenen Strukturen. Fig. 2b zeigt das Massenspektrum von Tuboxenin. Die für Dihydrovindolinin charakteristischen Spitzen sind $m/e = 156, 136, 124, 123, 122$ und 110 . Die Intensität der Spitze bei $m/e = 124$ ist variabel und wird zum Teil durch eine Verunreinigung verursacht. Die genannten Spitzen treten auch im Spektrum von Tuboxenin auf. Das Fragment b (IV) mit $m/e = 229$ im Spektrum von IV entspricht dem Fragment $m/e = 171$ im Spektrum von I. Da Tuboxenin an C-3 keinen leicht abspaltbaren Substituenten enthält, wird die Bildung des Fragments c ($m/e = 170$) nicht beobachtet. Das Massenspektrum von N-Acetyltuboxenin (II) zeigt ausser dem Molekel-Ion bei $m/e = 322$ als stärkste Spitzen wieder diejenigen mit $m/e = 171, 156, 136, 124, 123, 122$ und 110 . Zusätzlich wird eine Spitze bei $m/e = 213$ gefunden, die dem Fragment b (II) zugeschrieben werden kann. Das Massenspektrum von N-Formyltuboxenin (III, Molekel-Ion = 308) zeigt bei kleinen m/e dieselben Spitzen wie das Spektrum von I und II. Neben der im Vergleich zum Spektrum von I abgeschwächten Spitze bei $m/e = 171$ (b II) wird noch eine Spitze etwa gleicher Intensität bei $m/e = 199$ (b III) gefunden. Im übrigen entspricht das Massenspektrum von III weitgehend dem von N-Formyldihydrovindolinin (V, Molekel-Ion = 366). Den Spitzen bei $m/e = 171$ und 199 im Spektrum von III entsprechen die Spitzen bei $m/e = 229$ und 257 im Massenspektrum von V.

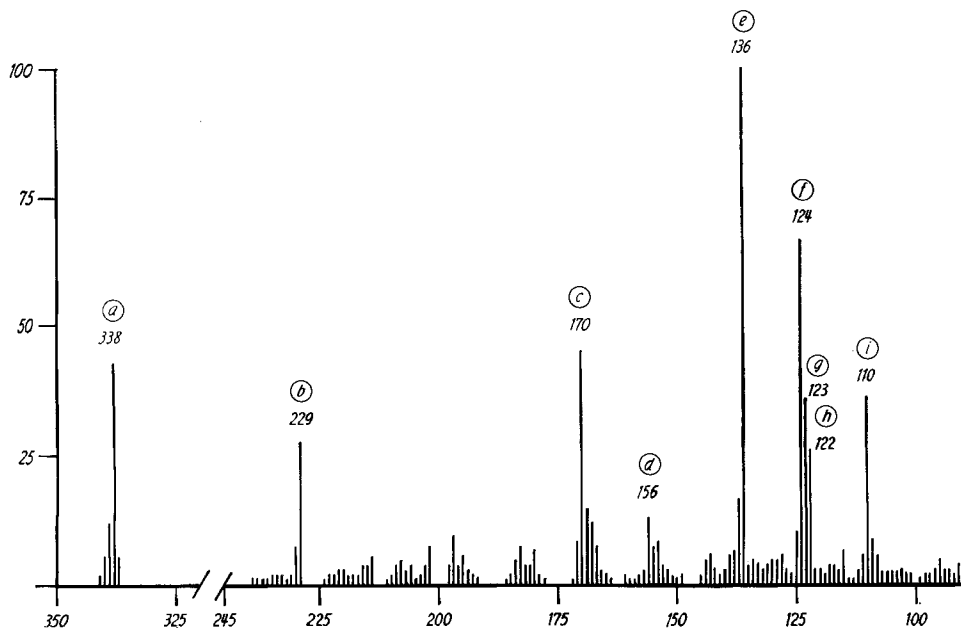


Fig. 2 a. Massenspektrum von Dihydrovindolinin (IV)

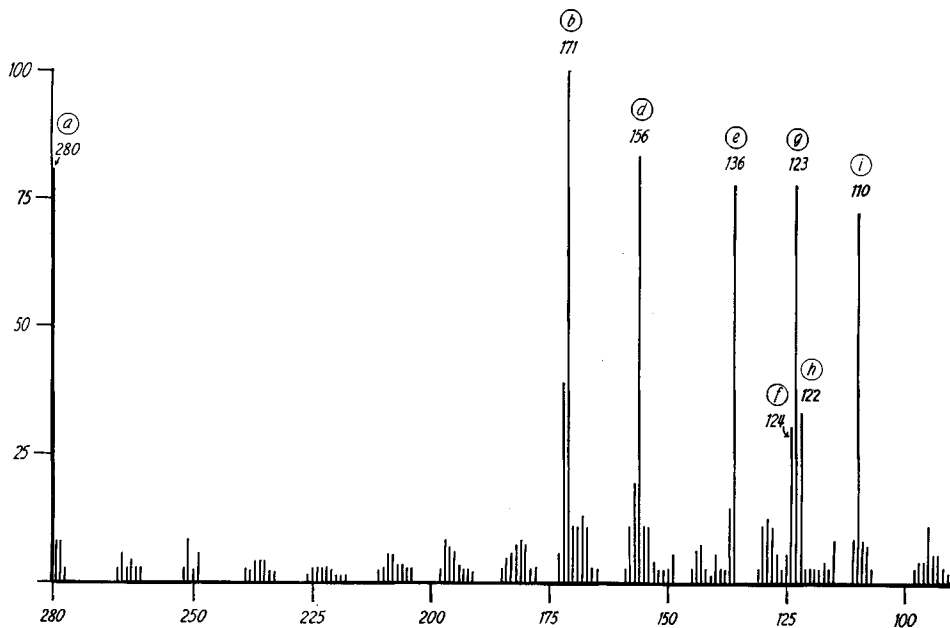
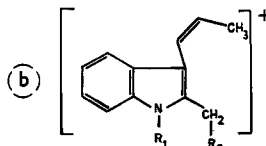
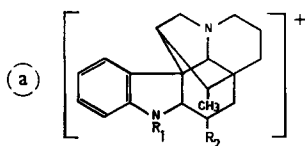
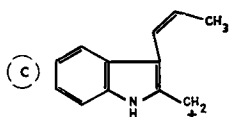


Fig. 2 b. Massenspektrum von Tuboxenin (I)

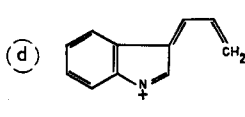


I	R ₁ = R ₂ = H	280
II	R ₁ = COCH ₃ , R ₂ = H	322
III	R ₁ = CHO, R ₂ = H	308
IV	R ₁ = H, R ₂ = COOCH ₃	338
V	R ₁ = CHO, R ₂ = COOCH ₃	366

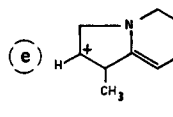
I	R ₁ = R ₂ = H	171
II	R ₁ = COCH ₃ , R ₂ = H	213
III	R ₁ = CHO, R ₂ = H	199
IV	R ₁ = H, R ₂ = COOCH ₃	229
V	R ₁ = CHO, R ₂ = COOCH ₃	257



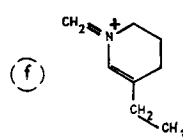
170



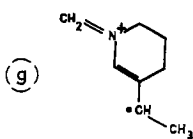
156



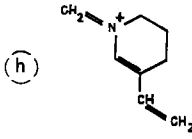
136



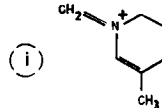
124



123



122



110

Abschliessend sei noch erwähnt, dass in den NMR.-Spektren weder von Tuboxenin (I) und seinen Derivaten II und III noch von N-Formyldihydrovindolinin (V) das vom H-Atom an C-2 bei etwa 3,8–4,1 ppm zu erwartende Signal mit Sicherheit lokalisiert werden kann⁴⁾.

Wir danken Herrn Dr. E. A. PIER bestens für die Aufnahme des 100-MHz-NMR.-Spektrums und für die Entkopplungsexperimente, Herrn PD Dr. W. VON PHILIPSBORN für die Aufnahmen von 60-MHz-NMR.-Spektren und Herrn Dr. H. HÜRZELER (CIBA AG., Basel) für die Messung der optischen Drehung. Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil. – *Kristallisiertes Tuboxenin*: 60 mg Tuboxeninpicrat wurden in Chloroformlösung durch neutrales Aluminiumoxid (WOELM, Aktivität II) filtriert und das farblose Eluat eingedampft. Die erhaltenen Kristalle hat man aus Pentan unter Druck umkristallisiert und bei 100°/0,001 Torr (Metallbad) sublimiert. Smp. des Tuboxenins: 139–140° (KOFLEER-Block). Ausbeute 27 mg. $[\alpha]_D^{20} = +5,4 \pm 4^\circ$; $[\alpha]_{364}^{20} = +79^\circ$; $[\alpha]_{436}^{20} = +17^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} = +8^\circ$ ($c = 0,168$; CHCl_3). UV.-Spektrum (96-proz. Alkohol): λ_{max} ($m\mu$ ($\log \epsilon$)): 206 (4,39), 244 (3,81), 295 (3,44); λ_{min} : 225 (3,58), 270 (2,96). Keine signifikante Änderung in 0,05N alkoholischer Salzsäure und 0,05N methanolischer Kalilauge. NMR.-Spektrum und Massenspektrum siehe theoretischer Teil. IR.-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3180 (NH), 1605 (Indolin), 739 (*o*-Disubst. Benzol). Orange Cer(IV)-sulfat-Farbreaktion.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2$ (280,40) Ber. C 81,38 H 8,63 N 9,99% Gef. C 80,88 H 8,78 N 10,07%

Molekulargewicht gef. 280 (massenspektrometrisch).

Perhydrierung von Tuboxenin: 1,40 mg Tuboxenin in 7 ml 2N Schwefelsäure nahmen mit 18,9 mg Platinoxid bei 20° und 719 Torr Wasserstoffdruck innerhalb 70 Min. 0,365 ml (3,07 Mol.) Wasserstoff auf. Anschliessend wurde die Lösung filtriert, das Filtrat mit überschüssigem Ammoniak versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Den nach dem Eindampfen des Chloroformauszuges verbliebenen Lack hat man bei 120°/0,001 Torr (Badtemperatur) destilliert. Massenspektrometrisch wurde für das Destillat das Molekulargewicht 286 gefunden.

*Acylierung von Tuboxenin*⁵⁾. – a) *Acetylierung*: 1,5 mg Tuboxenin liess man mit Pyridin-Essigsäureanhydrid 12 Std. bei 50° stehen. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand in Chloroform-Methanol 10:5 über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und das eingedampfte Eluat bei 140°/0,005 Torr (Metallbad) als Lack destilliert. UV.-Spektrum (96-proz. Alkohol): λ_{max} ($m\mu$ ($\log \epsilon$)): 251 (4,15), 281 (3,60); λ_{min} : 229 (3,75), 276 (3,58). NMR.- und Massenspektrum siehe theoret. Teil. IR.-Spektrum (CHCl_3): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 1650 (N-Acetyl). Keine Cer(IV)-sulfat-Farbreaktion. Massenspektrometrisch ermitteltes Molekulargewicht: 322.

Tabelle der R_T -Werte (= Verhältnis der Laufstrecke der Substanz zu der des Tuboxenins) (Angesprüht wurde mit Cer(IV)-sulfat- bzw. dem Kaliumjodplatinat-Reagens.)

Substanz	Kieselgel G (MERCK) CHCl_3 -MeOH 10:1	Aluminiumoxid (FLUKA) CHCl_3
Tuboxenin	1	1
N-Acetyltuboxenin	2,15	1,26
N-Formyltuboxenin	2,55	1,39
Dihydrovindolinin	2,65	1,33

⁴⁾ Bei Alkaloiden vom Aspidocarpin-Typ mit infolge von Wasserstoffbrückenbindung fixierter «trans»-Konformation der Carbonylgruppe des N(a)-Acylrestes mit dem H an C-2 liegt die Resonanzposition dieses Protons bei 4,0–4,1 ppm (cf. [4]). Bei gewissen Vindolininderivaten wurde hierfür 3,85 ppm gefunden [3]. Bei unseren Substanzen scheint das Proton noch etwas stärker abgeschirmt zu sein und sein Signal (erwartet ist ein Quartett) mit denen anderer Protonen zusammenzufallen.

⁵⁾ Es wurde nicht versucht, die Acylderivate von Tuboxenin kristallin zu erhalten. Die Präparate waren dünnschichtchromatographisch einheitlich.

b) *Formylierung*: 6,5 mg Tuboxenin wurden mit 3 ml wasserfreier Ameisensäure 3 Std. auf 100° erhitzt. Anschliessend wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit verdünntem Ammoniak versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die weitere Reinigung erfolgte wie bei der Acetylverbindung beschrieben. Durch Destillation bei 120°/0,001 Torr erhielt man 5,8 mg N-Formyltuboxenin als farblosen Lack. Keine Cer(IV)-sulfat-Farbreaktion. UV.-Spektrum (96-proz. Alkohol): λ_{max} ($m\mu$ ($\log \epsilon$)): 251 (4,12), 277 (3,59), 287 (3,53); λ_{min} 227 (3,76), 275 (3,58), 284 (3,50). NMR.-Spektrum siehe theoret. Teil. IR.-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 1668 (N-CHO), 1600 (Indolin).

Die Massenspektren wurden auf einem AEI-Instrument Modell MS-2-H bei 70 V Elektronenspannung und einer Temperatur von 150° aufgenommen.

ZUSAMMENFASSUNG

Für Tuboxenin $C_{19}H_{24}N_2$, ein Nebenalkaloid aus den Blättern von *Pleiocarpa tubicina*, wurde hauptsächlich auf Grund spektroskopischer Befunde die Strukturformel I abgeleitet. Tuboxenin repräsentiert den Grundkörper des Vindolinins.

Zürich, Organisch-Chemisches Institut der Universität und
Physik.-Chem. Laboratorium der ETH

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 4. Mitteilung: Helv. 46, 498 (1963).
 [2] J. A. POPLE, W. G. SCHNEIDER & H. J. BERNSTEIN, High-resolution Nuclear Magnetic Resonance, McGraw-Hill Book Company, Inc., New York 1959, Seite 259.
 [3] C. DJERASSI, S. E. FLORES, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON & L. J. DURHAM; J. LE MEN, M. M. JANOT & M. PLAT; M. GORMAN & N. NEUSS: Proc. nat. Acad. Sci. USA. 48, 113 (1962).
 [4] S. MCLEAN, K. PALMER & L. MARION, Canad. J. Chemistry 38, 1547 (1960); M. PINAR & H. SCHMID, Liebigs Ann. Chem. 668, 97 (1963).

46. Aminométhoxypyridines et sulfanilamides correspondants

par R. Urban et O. Schnider

(11 XII 63)

Parmi les sulfamides introduits récemment dans l'arsenal chimiothérapeutique, certains composés hétérocycliques portant un ou deux groupes méthoxy se distinguent par une durée d'action particulièrement longue et, partant, par une activité accrue. Citons notamment la sulfanilamido-3-méthoxy-6-pyridazine¹⁾ et la sulfanilamido-6-diméthoxy-2,4-pyrimidine²⁾. Il nous a semblé intéressant d'étudier l'influence de cette fonction dans la série de la pyridine. On connaît de nombreuses sulfa-2-, -3 et -4-pyridines substituées, mais seuls deux dérivés méthoxylés ont été décrits: la sulfanilamido-2-méthoxy-6-pyridine [1]³⁾ et la sulfanilamido-5-méthoxy-2-pyridine [2]. Nous exposons dans ce travail la préparation des huit autres sulfapyridines monométhoxylées, de trois sulfapyridines diméthoxylées, ainsi que de quelques composés

¹⁾ Kynex®, Lederkyn®, etc.

²⁾ Madribon®.

³⁾ Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie, p. 378.