

## 46. Alkaloid-Studien LII [1]

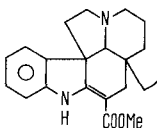
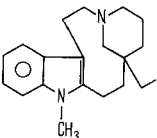
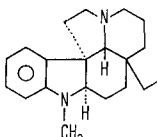
Die Alkaloide aus *Vallesia dichotoma* RUIZ et PAVvon A. Walser<sup>1)</sup> und Carl Djerassi

(21. XII. 64)

Die Konstitutionen einiger Indol- und Dihydro-indol-Alkaloide aus *Vallesia dichotoma* RUIZ et PAV wurden bereits in zwei vorhergehenden Veröffentlichungen [2] [3] beschrieben. Wir möchten nun an dieser Stelle zusammenfassend über die bis anhin in dieser Pflanze vorgefundenen Alkaloide berichten.

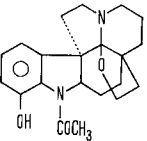
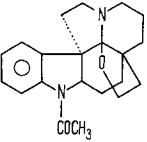
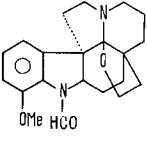
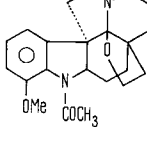
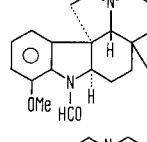
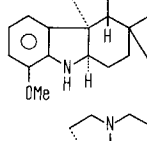
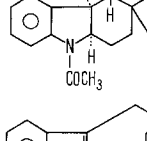
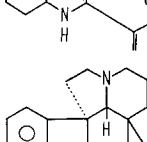
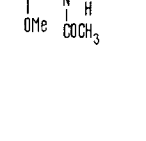
Die Leistungsfähigkeit der Chromatographie einerseits und der modernen spektroskopischen Methoden andererseits gestatteten es, die in der Tabelle zusammengestellten, teils bekannten, teils noch neuen und oft nur in geringer Menge zur Verfügung stehenden Alkaloide zu isolieren und zu charakterisieren. Ihre strukturelle Vielfalt übertrifft jene der eingehend bearbeiteten Basen aus *Aspidosperma*-Arten und dürfte vor allem das Interesse des Biogenetikers erwecken.

Aus *Vallesia dichotoma* isolierte Alkaloide

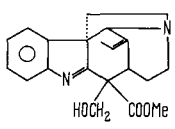
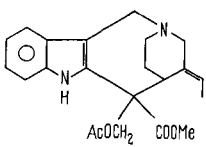
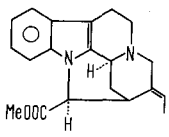
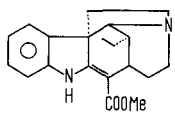
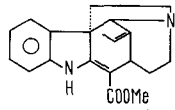
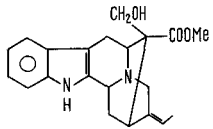
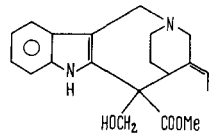
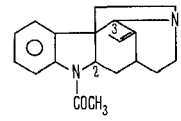
Alkaloid Nr. Name	Struktur oder physik. Daten	Rel. Rf-Werte *)		Farbreaktionen mit Ce <sup>IV</sup> -sulfat	
		I	II	kalt	nach Erwärmen
1 Vincadiformin [4]		2,1	2	gelbbraun	gelbbraun
2 –	UV.: 210 (> 4) 246 (3,8) 294 (3,4) M <sup>+</sup> 280	1,25	1,4	graubraun	gelbbraun
3 (–)-N-Methyl- quebrachamin [5]		1,27	1,7	blassrosa	ocker
4 N-Methylaspido- spermidin [6]		1,18	1,3	rot	blassrot
5 C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub>	UV.: 206 (> 4) 257 (3,65) 301 (3,15) M <sup>+</sup> 296	1,18	1,25	rot, geht über in gelb, blaugrau	blassrosa

<sup>1)</sup> Postdoctorate Research Fellow at Stanford University 1963–1964.

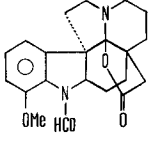
*Aus Vallesia dichotoma isolierte Alkaloide (Fortsetzung)*

Alkaloid Nr. Name	Struktur oder physik. Daten	Rel. Rf-Werte*)		Farbreaktionen mit Ce <sup>IV</sup> -sulfat	
		I	II	kalt	nach Erwärmen
6 Haplocidin [7] [2]		1,65	1,35	rosa	rosa
7 N-Acetyl-aspido- albidin [2]		1,8	1,05	rosa, gelbstichig	rosa
8 17-Methoxy-N- formyl-aspido- albidin		1,3	1,15	blassrosa	rosa
9 17-Methoxy-N- acetyl-aspido- albidin		1,1	0,85	blassrosa	rosa
10 (-)-Vallesin [8]		1,18	1,3	rosa	rotviolett
11 17-Methoxyaspido- spermidin [6] (Desacetylaspido- spermin)		0,8	1,1	rotviolett	rotviolett
12 N-Acetylaspido- spermidin [9] (Desmethoxy- aspidospermin)		1	1	rosa, gelbstichig	rosa
13 (-)-Apparicin [10]		0,6	0,4	gelbbraun	dunkelgrau
14 (-)-Aspido- spermin [11]		1	1	blassrosa	rosa, braunstichig

Aus *Vallesia dichotoma* isolierte Alkaloide (Fortsetzung)

Alkaloid Nr. Name	Struktur oder physik. Daten	Rel. Rf-Werte*)		Farbreaktionen mit Ce <sup>IV</sup> -sulfat	
		I	II	kalt	nach Erwärmen
15 Precondylocarpin		0,8	0,2	braun	braun
16 O-Acetylvallesamin [3]		0,7	0,4	gelbbraun	dunkelgrau
17 Pleiocarpamin [12]		0,65	0,2	rosa, geht über in gelb	ocker
18 19,20-Dihydrocondylocarpin [13]		0,47	0,13	braunviolett	braun
19 Condylocarpin [14]		0,61	0,2	braun, (blautichig)	braun
20 C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	Smp. 253–255° M <sup>+</sup> 350	1,9	1,8	gelb	ocker
21 –	Smp. 145–149° M <sup>+</sup> 338	0,16	0,13	rosa, geht über in gelb	ocker
22 (+)-Akuammidin [15] [12]		0,7	1,1	ocker	braun
23 Vallesamin [3]		0,4	0,2	braungrau	dunkelgrau
24 N-Acetylaspidospermatidin [6]		0,2	0,05	rosa, graustichig	blaugrau
25 C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> O <sub>7</sub> N <sub>2</sub> [16]	Smp. 134–136° M <sup>+</sup> 444	0,75	0,25	rosa, gelbstichig	rosa, graustichig
26 C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> [16]	Smp. 209–211° zers. M <sup>+</sup> 414	0,75	0,3	rosa	rosa, graustichig

Aus *Vallesia dichotoma* isolierte Alkaloide (Fortsetzung)

Alkaloid Nr. Name	Struktur oder physik. Daten	Rel. Rf-Werte *)		Farbreaktionen mit Ce <sup>IV</sup> -sulfat	
		I	II	kalt	nach Erwärmen
27 Stemmadenin (?) [14 c]	Smp. 215–218° zers. <i>M</i> <sup>+</sup> 354	0,2	0,1	braun	braungrau
28 Dichotamin [2]		0,55	0,1	rosa	rotviolett

\*) Die Rf-Werte werden relativ zu Aspidospermin (Rf = 1) angegeben. Systeme: I, 5% Methanol in Methylenchlorid; II, 5% Methanol in Äthylacetat.

## Beschreibung der Alkaloide in der Reihenfolge steigender Polarität

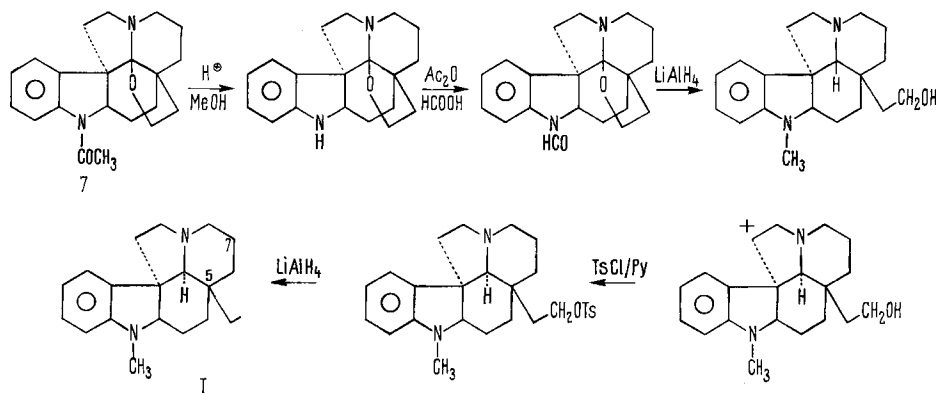
Dem nur in Spuren vorhandenen, nicht kristallin erhaltenen Alkaloid 1 dürfte auf Grund von UV.-, IR.- und Massenspektrum die Struktur des Vincadiformins [4] zugeordnet werden, mit welchem es überdies im chromatographischen Verhalten identisch war.

Die zweite unpolare, als Öl anfallende Base zeigte ein für den Dihydro-indol-chromophor charakteristisches UV.-Spektrum und wies im IR.-Spektrum weder Banden zwischen 4000 und 3100 cm<sup>-1</sup> noch Carbonylabsorption auf. Nach dem Massenspektrum (*M*<sup>+</sup> = 280) kann dieses Alkaloid kein Derivat von Aspidospermidin, Aspidospermatidin oder Tetrahydrocondylocarpin sein [17]. Der Dihydro-indol-Stickstoff ist nach dem chromatographischen Verhalten vermutlich alkyliert, obwohl im NMR.-Spektrum weder die Anwesenheit einer Methyl- noch Äthylgruppe ersichtlich ist. Die geringe Menge erlaubte keine weitere chemische Bearbeitung dieser Base (Alkaloid 2).

Alkaloid 3 wurde auf Grund seiner spektroskopischen Daten als (–)-N-Methyl-quebrachamin erkannt, dessen Enantiomer von TROJANEK und Mitarb. [5] beschrieben wurde. Die Methylgruppe am Indol-Stickstoff tritt im NMR.-Spektrum bei  $\delta = 3,58$  ppm in Resonanz ( $\delta = 3,58$  für N-Methylindol), während das asymmetrische Triplet, welches der Methylgruppe der Äthylseitenkette zugehört, bei  $\delta = 0,96$  erscheint. Das durch Methylierung von (–)-Quebrachamin hergestellte Vergleichspräparat war mit diesem Alkaloid in jeder Hinsicht identisch.

Die folgenden beiden, aus Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe III mit Benzol zusammen mit den oben beschriebenen Alkaloiden eluierten Basen 4 und 5 zeigten mit Ausnahme der Intensität der Fragmente identische Massenspektren. Die verschiedene Farbreaktion mit Ce<sup>IV</sup>-sulfat gestattete, die beiden chromatographisch schwer unterscheidbaren Basen zu erkennen. Aufschlussreich waren auch hier wiederum die NMR.-Spektren. Das Alkaloid 4 wies ein N-Methylsignal bei  $\delta = 2,73$  und ein für das Aspidosperminskelett typisches, asymmetrisches Triplet mit der Kupplungskonstante von 6 Hz bei 0,6 ppm auf, welches den Methylprotonen der Äthylgruppe entspricht. Dass dieses Alkaloid das bereits von BIEMANN und Mitarb. [6] in *Aspidosperma quebracho blanco* gefundene N-Methylaspidospermidin darstellte, wurde bewiesen durch seine Herstellung aus N-Acetylaspidospermidin (Alkaloid 12) über die Formylverbindung.

Im Spektrum des Alkaloids 5 tritt die N-Methylgruppe fast an gleicher Stelle in Resonanz (2,75 ppm), das Triplett bei 0,88 ppm ist jedoch normal, zeigt eine Kupplungskonstante von 7 Hz und ist deutlich von den Signalen der übrigen Methylenprotonen getrennt. Das dem C-2-Proton zugeordnete Quartett (3,34 ppm) mit Kupplungskonstanten 10 und 6 Hz ist im N-Methylaspidospermidin noch sichtbar, verschwindet aber im Spektrum des Alkaloids 5 unter anderen Signalen von 3,0 bis 2,5 ppm. Auf Grund der Analyse, die am schön kristallisierenden Methojodid durchgeführt wurde, besitzt dieses Alkaloid die Zusammensetzung  $C_{20}H_{28}N_2$ . Dieses Ergebnis in Verbindung mit den spektroskopischen Daten bewog uns, dieser Base eine dem N-Methylaspidospermidin isomere Struktur zuzuschreiben. Die naheliegende Variante der 19-epi-Verbindung von N-Methylaspidospermidin, die biogenetisch durch Reduktion der Aspidoalbidin-Verbindungen [18] entstanden sein könnte, liess sich durch spektroskopische Vergleiche ausschliessen. Das aus Dichotamin bereitete 19-epi-17-Methoxy-N-methyl-aspidospermidin zeigte im NMR.-Spektrum ein Triplett mit Kupplungskonstante 7 Hz bei  $\delta = 0,58$  ppm. Ausgeschlossen wurde die obige Variante durch einen direkten Vergleich mit dem aus N-Acetylaspidoalbidin (Alkaloid 7) in der folgenden Sequenz hergestellten 19-epi-N-Methylaspidospermidin (I), das sich auf Aluminiumoxid chromatographisch anders verhielt und sich im Massenspektrum durch ein starkes  $M^+-1$ -Fragment auszeichnete. Zwei weitere mögliche Strukturen, die sich



von einem Aspidospermidin-Isomer mit der Äthylseitenkette am C-7 [19] ableiten, konnten ebenfalls durch NMR.-spektroskopische Vergleiche eliminiert werden<sup>2)</sup>. Die Struktur des Alkaloids 5 soll nun anhand des schön kristallisierten Methojodids röntgenographisch untersucht werden.

Über die Struktur der Alkaloide 6 (Haplocidin), 7 (N-Acetylaspidoalbidin) und 28 (Dichotamin) sowie über die Identifizierung der Basen 10 (Vallesin), 14 (Aspido-spermin) und 22 ((+)-Akuammidin) berichteten BROWN und Mitarb. [2] bereits in einer vorhergehenden Mitteilung. In der Folge konnten nun zwei weitere Alkaloide (8 und 9) isoliert werden, die nach Massen- und NMR.-Spektralen der Aspidoalbidin-reihe angehören. Alkaloid 9 war nach Smp. und Misch-Smp. identisch mit dem von

<sup>2)</sup> Prof. J. P. KUTNEY (University of British Columbia) möchten wir für die Zusendung zweier Substanzproben bestens danken.

BROWN [2] durch Methylierung von Haplocidin erhaltenen 17-Methoxy-N-acetyl-aspidoalbidin. Dass die Base 8 das entsprechende N-Formyl-Derivat darstellt, ging aus dem Vergleich der Massen- und Kernresonanz-Spektren hervor. Saure Methanolyse des letzteren lieferte nach anschliessender Acetylierung wie erwartet 17-Methoxy-N-acetyl-aspidoalbidin (Alkaloid 9).

Aus der Reihe der Aspidospermingruppe fanden wir weiter N-Acetylaspidospermidin (Alkaloid 12) vor, dessen Struktur auf Massen- und NMR.-Spektrum beruht und das bereits aus *Aspidosperma discolor* [9] isoliert und als Perchlorat charakterisiert worden war. Das sich durch die rotviolette Farbreaktion mit  $\text{Ce}^{\text{IV}}$ -sulfat auszeichnende Alkaloid 11 war nach NMR.-Spektrum Desacetylaspidospermin und ergab demnach bei der Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin Aspidospermin.

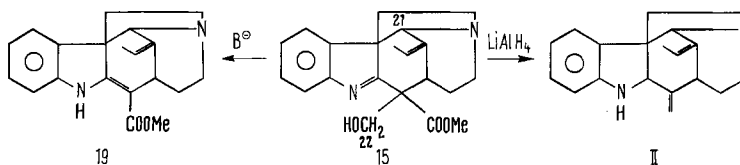
Die Strukturen der Basen 23 (Vallesamin) und 16 (O-Acetylvallesamin) waren Gegenstand einer früheren Mitteilung [3], in welcher zudem die Isolierung von (–)-Apparicin (Alkaloid 13) und Alkaloid 17 erwähnt wurde. Letzteres stimmte in seinen spektroskopischen Daten mit dem von HESSE und Mitarb. [12] beschriebenen Pleiocarpamin überein.

Alkaloid 20 fiel auf durch seine intensiv gelbe Farbreaktion mit  $\text{Ce}^{\text{IV}}$ -sulfat. Das massenspektroskopisch bestimmte Molekulargewicht von 350 trifft für die Summenformel  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$  zu, die andererseits auch aus den Verbrennungswerten hervorging. Das NMR.-Spektrum dieses Alkaloids in Chloroform deutet auf ein Isomergemisch hin (möglicherweise Rotationsisomeren), da die meisten Signale verdoppelt erscheinen. Zwei Sauerstoffatome dürften nach IR.-, NMR.- und Massenspektrum als Methoxycarbonylgruppe vorliegen. Für eine strukturelle Bearbeitung fehlte das nötige Material.

Die oben diskutierten Alkaloide wurden aus dem Rindenextrakt isoliert, wurden aber auch im Blätterextrakt nachgewiesen.

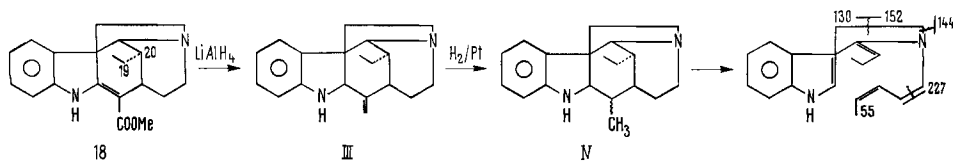
Im benzollöslichen Anteil des basischen Chloroformextraktes aus den Blättern wurden drei weitere Alkaloide vorgefunden, die zusammen mit Vallesin, Aspidospermin, O-Acetylvallesamin, Pleiocarpamin und Desacetylaspidospermin aus Aluminiumoxid der Aktivität III mit 25% Äthylacetat in Benzol eluiert werden konnten. Durch Chromatographie an Kieselgel gelang die teilweise Abtrennung des in kleiner Menge vorhandenen Alkaloids 15 vom schneller wandernden Aspidospermin und Vallesin sowie von den langsamer wandernden Alkaloiden 16, 12, 17 und 18. Absorptionsmaxima im UV.-Spektrum bei 221 nm und 280 nm sowie die chemische Verschiebung der vier aromatischen Protonen (Zentrum des Multipletts bei  $\delta = 7,35$ ) deuteten auf einen Indol-ähnlichen Chromophor hin. Im NMR.-Spektrum trat jedoch kein dem Proton am Indol-Stickstoff entsprechendes Signal auf. Die Gegenwart einer Äthylidengruppe ist aus dem Quartett bei  $\delta = 5,4$  und dem zugehörigen Dublett bei 1,55 ppm mit Kupplungskonstante von 7 Hz ersichtlich. Ein breites Singlett bei 3,95, ein Dublett mit Kupplungskonstante 2,5 Hz bei 4,03 ppm und ein Methoxysignal bei 3,86 können den Protonen am C-22, C-21 und der Methoxycarbonylgruppe zugeordnet werden. Das Alkoholproton tritt als breites Signal zusammen mit dem Quartett des olefinischen Protons bei  $\delta = 5,4$  in Resonanz, während die übrigen Absorptionen denjenigen von Condylcarpin sehr ähnlich sind. IR.-Absorptionen bei  $1720\text{ cm}^{-1}$  und  $3360\text{ cm}^{-1}$  sowie das Massenspektrum, welches neben einem Molekel-Ion geringer In-

tensität praktisch das Spektrum von Condyllocarpin [14] darstellt, stimmen mit der folgenden Struktur für 15 gut überein:



Der Beweis gelang durch Überführung von 15 in Condyllocarpin (19) durch Abspaltung von Formaldehyd unter alkalischen Bedingungen. Reduktion des Alkaloids 15 mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther lieferte als Hauptprodukt die Verbindung II, deren Struktur aus dem UV.-Spektrum und dem charakteristischen Massenspektrum [17] hervorging. Die Entstehung der Verbindung II, die bei der Reduktion von Condyllocarpin mit Lithiumaluminiumhydrid gebildet wird, deutet auf eine teilweise Umwandlung des Alkaloids 15, bevor die Reduktion einsetzt. Weil diese Umwandlung in Condyllocarpin unter milden Bedingungen erfolgt, musste notgedrungen auch letzteres Alkaloid im Extrakt vorhanden sein. Da Condyllocarpin in Rf-Wert und Farb-reaktion mit  $\text{Ce}^{\text{IV}}$ -sulfat dem Apparicin sehr ähnlich ist, entging es der unmittelbaren Auffindung, konnte jedoch nachträglich in der Tat als Alkaloid 19 isoliert und auf Grund von Smp., Misch-Smp., IR-, UV.- und Massenspektrum als (+)-Condyllocarpin identifiziert werden. Biogenetisch in die gleiche Reihe gehört wohl das aus den polaren Fraktionen (eluiert mit 10% Methanol in Äthylacetat aus Aluminiumoxid III) in geringer Menge erhaltene Alkaloid 27. UV-, IR- und Massenspektrum stimmen mit den Daten von Stemmadenin [14c] gut überein, Smp. ( $215\text{--}218^\circ$  zers.) und Drehung weichen jedoch von den Werten für Stemmadenin ab.

Die Base 18 wies dasselbe UV.-Spektrum und ein ähnliches IR.-Spektrum auf wie Condyllocarpin. Nach dem Massenspektrum wurde die Struktur eines 19,20-Dihydroakuammicins in Betracht gezogen [20]. Letztere Verbindung zeigte wohl vergleichbares chromatographisches Verhalten, unterschied sich aber wesentlich NMR.-spektroskopisch vom Alkaloid 18. Um abzuklären, ob es sich um ein isomeres 19,20-Dihydroakuammicin oder um ein 19,20-Dihydrocondyllocarpin handelt, wurde die Base durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in die Verbindung III übergeführt. Diese wies das erwartete Massenspektrum [20] auf und lieferte bei der Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig eine Dihydroverbindung, welcher auf Grund des Massenspektrums [17] die Struktur IV zukommt. Nach der oben angedeuteten Fragmentation ist



Alkaloid 18 ein 19,20-Dihydrocondyllocarpin und nach seinen Daten wohl identisch mit Tubotaiwin, dem kürzlich von KUMP und Mitarb. [13] die Struktur von 19,20-Dihydrocondyllocarpin zugeordnet wurde.

Die nur in Spuren vorhandene Base 21 mit niederen Rf-Werten ist nach UV.-Spektrum ein Dihydroindol-Alkaloid, zeigt im IR.-Spektrum Absorptionen bei 3660, 3530, 3360, 1750–1715  $\text{cm}^{-1}$ , welche zusammen mit einem  $M^+-59$ -Signal ( $m/e$  279) im Massenspektrum auf die Anwesenheit einer Methoxycarbonylgruppe schliessen lassen. Weitaus das intensivste Signal liegt bei  $m/e$  121. Das dieses Bruchstück zur Molekel ( $m/e$  338) ergänzende Fragment bei  $m/e$  216 ist wenig ausgeprägt. Eine chemische Bearbeitung dieses Alkaloids (Smp. 145–149°) musste aus Materialmangel unterbleiben.

Die aus Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe III zusammen mit Vallesamin und Akuammidin eluierte Base 24 konnte durch Chromatographie an Kieselgel rein, jedoch nicht kristallin erhalten werden. Ihre spektroskopischen Daten gestatteten, sie als N-Acetylaspidospermatidin zu erkennen, das von BIEMANN und Mitarb. [6] aus *Aspidosperma quebracho blanco* isoliert worden war. Sie schreiben diesem Alkaloid hauptsächlich auf Grund seines Massenspektrums die Struktur 24 zu. Die saure Methanolyse dieses Alkaloids ergab eine kristalline Desacetylverbindung, die nach Smp., UV.- und Massenspektrum mit dem von BIEMANN beschriebenen Aspidospermatidin [6] übereinstimmt. Das NMR.-Spektrum von N-Acetylaspidospermatidin zeigte in Deuteriochloroform zwei Signale für die Protonen der Acetylgruppe bei  $\delta = 2,33$  und 2,4 ppm und für das Proton am C-3 entsprechende Singlett bei  $\delta = 4,2$  und 4,45 ppm, während die Äthylidengruppe zu einfach auftretenden Signalen Anlass gab (Quartett bei 5,42, Dublett bei 1,64,  $J = 7,5$  Hz). Ein aromatisches Proton wird erwartungsgemäss durch die Carbonylgruppe des Acetylrestes nach tieferen Feldstärken verschoben ( $\delta = 8,1$  ppm). Das ebenfalls doppelt auftretende Signal für das Proton am C-2 tritt einerseits als Quartett mit Zentrum bei  $\delta = 4,85$  in Resonanz, während das entsprechende Signal durch die beiden Absorptionen des C-3-Protons überdeckt wird. In Deuterio-aceton unterbleibt die Verdoppelung der Signale. Das dem C-2-Proton entsprechende Quartett erscheint in diesem Lösungsmittel bei  $\delta = 4,54$  mit Kuppelungskonstanten 10 und 7 Hz. Die chemische Verschiebung und die Aufspaltung dieses Signals sind den entsprechenden Daten von Aspidospermin [21] sehr ähnlich. Ob man daraus schliessen darf, dass die Konfiguration am C-2 im Aspidospermatinskelett gleich ist wie im Aspidospermingerüst, bleibe dahingestellt.

Die Basen 25 und 26 wurden aus Aluminiumoxid (Aktivität III) mit Äthylacetat eluiert und sind infolge ihrer strukturellen Ähnlichkeit – 25 ist das Methoxyderivat von 26 – schwer voneinander zu trennen. BROWN [16], dem die Trennung mittels Verteilungschromatographie gelang, verdanken wir die Charakterisierung der beiden Basen. Alkaloid 26 gab in Übereinstimmung mit dem massenspektroskopisch bestimmten Molekulargewicht von 414 für die Summenformel  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_2$  zutreffende Verbrennungswerte. Die Analysen des Methoxyderivates 25 lauten auf die Formel  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{N}_2$  entsprechend einem Molekulargewicht von 444. Die strukturelle Bearbeitung dieser beiden Alkaloide ist zur Zeit im Gange, bietet aber Schwierigkeiten infolge der vielen Sauerstoff-Funktionen.

Für die Unterstützung dieser Arbeit durch das NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE PUBLIC HEALTH SERVICE (Grant No. GM-11 309) möchten wir bestens danken. Ebenfalls zu Dank verpflichtet sind wir Herrn Dr. R. APLIN für die Aufnahme der Massenspektren, den Herren E. MEIER und J. CONSUL für die Durchführung der Mikroanalysen und Herrn Dr. J. A. BRISOLESE für die Sammlung und ELI LILLY & Co. für die Extraktion des Pflanzenmaterials. Die Anschaffung des ATLAS-Massenspektrometers wurde durch NASA Subvention N<sub>8</sub>G 81-60 ermöglicht.



### Experimenteller Teil

*Allgemeine Bemerkungen.* Die Bestimmung der nicht korrigierten Smp. erfolgte im KOFLER-Block. Die UV.-Spektren wurden in Feinsprit, die Drehungen in Chloroform oder Feinsprit in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen. Die IR.-Spektren wurden in der Regel in Lösung aufgenommen (Wellenzahlen in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben) und werden durch folgende Abkürzungen beschrieben: *w* (schwache Absorption), *m* (mittlere Intensität), *s* (starke Absorption). Ein VARIAN-A-60-Spektrometer diente zur Aufnahme der NMR.-Spektren (in Deuteriochloroform, wenn nicht anders vermerkt). Die chemischen Verschiebungen relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard werden in ppm angegeben und die Signale durch folgende Abkürzungen gekennzeichnet: *s* (Singlett), *d* (Dublett), *t* (Triplet), *q* (Quartett), *b* (breites, mehr oder weniger strukturiertes Signal), *m* (Multiplett). Die Zuordnung der Signale wird in Klammern angefügt, wobei die entsprechenden Protonen jeweils halbfett gedruckt sind. Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mittels eines ATLAS-CH-4-Spektrometers mit direktem Einlaßsystem (TO-4-Ionenquelle) und einer Ionisierungsenergie von 70 eV.

Für Dünnschichtchromatographie verwendete man Kieselgel G (MERCK) und  $\text{Ce}^{\text{IV}}$ -sulfat als Sprühhcagens. Präparative Dünnschichtchromatographien wurden an Kieselgel H (MERCK), Säulenchromatographie an Kieselgel unter 0,08 mm (MERCK) und an neutralem Aluminiumoxid (MERCK) der Aktivitätsstufe III durchgeführt.

#### Isolierung und Charakterisierung der Alkaloide

Die am wenigsten polaren Alkaloide waren in der Fraktion der benzollöslichen Acetate in relativ grösserer Menge vorhanden (18,5 g aus 25 kg Rinde). Die pulverisierte Alkaloidmischung wurde in Wasser aufgenommen, filtriert, mit Ammoniak alkalisch gemacht und die Basen mit Äther ausgezogen. Der Ätherextrakt wurde an der dreissigfachen Menge Aluminiumoxid III chromatographiert:

a) *Alkaloid 3* (ca. 20 mg) wurde mit Benzol in den ersten Fraktionen zusammen mit wachsigem Material eluiert und konnte von letzterem durch Chromatographie an Kieselgel (5% Methanol in Benzol) getrennt werden.  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{CHCl}_3} = -80^\circ$ ; Smp. 82–84°; UV.-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}$  231 (4,55), 288 (3,85), 295 (3,85) nm (log $\epsilon$ ).

IR.-Spektrum: 3000 *m*, 2930 *s*, 2850 *m*, 2780 *s*, 2750 *m*, 2730 *w*, 1465 *s*, 1440 *m*, 1425 *w*, 1405 *w*, 1365 *s*, 1340 *w*, 1330 *w*, 1320 *m*, 1295 *m*, 1265 *w*, 1250–1180 *m*, 1150 *w*, 1135 *m*, 1120 *m*, 1060 *w*, 1035 *w*, 1005 *m*.

NMR.-Spektrum: 6,7–7,4 *m* (4 aromatische Protonen), 3,58 *s* (N–CH<sub>3</sub>), 0,85 *asym. t* (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Massenspektrum:  $M^+$  296 (48), 213 (12), 171 (100), 170 (45), 158 (32), 157 (19), 152 (26), 148 (14), 144 (16), 138 (25), 126 (26), 125 (25), 124 (80), 110 (47), 96 (18).

*Methylierung von (-)-Quebrachamin* [5]: 30 mg (-)-Quebrachamin gelöst in 1 ml Triäthylamin wurden in eine Lösung von Natrium in flüssigem Ammoniak gegeben, dann wurde umgeschüttelt und 0,5 ml Methyljodid tropfenweise unter Umschwenkung zugefügt. Dabei verschwand die blaue Farbe der Lösung. Nach dem Verdunsten des Ammoniaks wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Wasser und Äther aufgenommen. Die getrockneten Ätherextrakte hinterliessen ein Öl, das dünnschichtchromatographisch fast einheitlich war und zur Reinigung durch eine kleine Kolonne von Aluminiumoxid mit Benzol geschickt wurde. Das erhaltene N-Methylquebrachamin (25 mg) kristallisierte im Kühlschrank, Smp. 84–86°, und war identisch mit Alkaloid 3.

b) *Alkaloid 1* (Vincadiformin) [4] (6 mg) war die Base mit dem grössten Rf-Wert in den darauffolgenden Fraktionen, die hauptsächlich das Alkaloid 5 (250 mg) neben den auf der Platte wenig weiter wandernden Basen 2 und 4 enthielten, die beide in je 15 mg Menge durch Chromatographie an Kieselgel angereichert und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie rein erhalten werden konnten. Das ölige *Alkaloid 2* zeigte folgende Eigenschaften: UV.-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}$  ca. 210 (> 4); 246 (3,8), 294 (3,4) nm (log $\epsilon$ ).

IR.-Spektrum: 2930 *s*, 2870 *m*, 2850 *m*, 2800 *m*, 2750 *w*, 1600 *m*, 1480 *m*, 1455 *s*, 1385 *m*, 1355 *w*, 1315 *w*, 1280–1180 *m*, 1130 *m*.

NMR.-Spektrum: 7,2–6,4 *m* (4 aromatische Protonen), 3,2 *t* ( $J = 4$  Hz), 0,9 *t* ( $J = 6,5$  Hz).

Massenspektrum:  $M^+$  280 (100), 252 (60), 251 (35), 238 (21), 225 (30), 196 (32), 190 (20), 184 (13), 182 (13), 170 (13), 167 (12), 163 (25), 156 (14), 144 (30), 143 (22), 141 (16), 138 (21), 134 (23), 131 (26), 130 (76), 124 (56), 122 (21), 110 (37), 96 (24).

c) *Alkaloid 4* (N-Methylaspidospermidin) [6]:  $[\alpha]_D^{CHCl_3} = +21^\circ$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  ca. 210 (> 4); 257 (3,85); 308 (3,47) nm (log $\epsilon$ ).

NMR.-Spektrum: 6,1–7,1 *m* (4 aromatische Protonen), 2,72 *s* (N–CH<sub>3</sub>), 0,6 asym. *t* (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).  
Massenspektrum:  $M^+$  296 (48), 268 (22), 158 (16), 157 (12), 152 (19), 148 (11), 144 (19), 124 (300).

d) *Alkaloid 5*:  $[\alpha]_D^{CHCl_3} = -55^\circ$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  ca. 206 (> 4), 257 (3,65), 301 (3,15) nm (log $\epsilon$ ).

NMR.-Spektrum: 6,1–7,1 *m* (4 aromatische Protonen), 2,75 *s* (N–CH<sub>3</sub>), 0,88 *t* (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).  
Massenspektrum:  $M^+$  296 (61), 295 (16), 268 (30), 267 (26), 253 (14), 239 (14), 171 (26), 170 (19), 158 (66), 157 (22), 148 (16), 145 (37), 144 (87), 138 (25), 124 (100), 122 (26), 115 (19), 111 (23), 110 (21), 96 (21), 91 (19).

e) *Methojodid von Alkaloid 5*: 150 mg Alkaloid 5 wurden in trockenem Benzol gelöst und bei Raumtemperatur mit einem Überschuss von Methyljodid versetzt. Nach kurzer Zeit begann sich das Methojodid kristallin auszuscheiden. Dieses wurde nach 30 Min. abfiltriert und die Mutterlauge nach weiteren 30 Min. etwas eingeeengt und das restliche Methojodid ebenfalls abgesaugt. Die feinen Nadeln wurden aus Methanol-Aceton zweimal umkristallisiert: schöne Prismen (180 mg) vom Smp. 263–265° (Zers.).

$C_{21}H_{31}N_2J$	Ber. C 57,53	H 7,13	N 6,39	J 28,95%
(438,39)	Gef. „ 57,55	„ 7,26	„ 6,26	„ 29,14%

f) *19-epi-N-Methylaspidospermidin (I) aus Alkaloid 7*: 30 mg N-Acetylaspidoalbidin (Alkaloid 7) wurden über Nacht in methanolischer Salzsäure unter Rückfluss gekocht, dann wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, die Lösung alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Der Rückstand des Chloroformextraktes wurde in einem Gemisch von Acetanhydrid und Ameisensäure (1:1), das zuvor eine Std. auf 60° erwärmt worden war, während 12 Std. formyliert. Die erhaltene Formylverbindung lieferte bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid die beiden epimeren Alkohole, die in Pyridin mit einem Überschuss an Tosylchlorid über Nacht stehengelassen wurden. Nach dem Abdampfen des Pyridins in Vakuum wurde der Rückstand in 1N Sodalösung und Äther aufgenommen. Die Ätherauszüge wurden getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde mit Benzol durch eine kleine Säule von Aluminiumoxid III geschickt, wobei die nicht tosylierten Alkoholanteile zurückblieben. Das eluierte, einheitliche Tosylat (8 mg) wurde wiederum mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther 12 Std. unter Rückfluss gekocht, woraus nach üblicher Aufarbeitung 4 mg eines aus zwei Komponenten bestehenden Gemisches hervorgingen. Die durch präparative Dünnschichtchromatographie (10% Methanol in Benzol) abgetrennte, langsamer wandernde Verbindung war nach Massenspektrum das gewünschte 19-epi-N-Methylaspidospermidin. Massenspektrum:  $M^+$  296 (43), 295 (54), 150 (32), 135 (12), 124 (100), 107 (56).

g) In analoger Weise wurden aus 100 mg *Dichotamin (Alkaloid 28)* 14 mg *17-Methoxy-19-epi-N-methyl-aspidospermidin* erhalten, dessen NMR.-Spektrum folgende Absorptionen aufwies: 3,88 *s* (OCH<sub>3</sub>), 3,6–3,0 *m* (–CH<sub>2</sub>–N-Protonen), 3,02 *s* (N–CH<sub>3</sub>), 0,6 *t* ( $J = 7$  Hz), (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

h) Das aus *Vallesin (Alkaloid 10)* durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhaltene *17-Methoxy-N-methyl-aspidospermidin* verhielt sich dünnschichtchromatographisch anders und zeigte folgendes NMR.-Spektrum: 3,85 *s* (OCH<sub>3</sub>), 3,02 *s* (NCH<sub>3</sub>), 0,6 asym. *t* ( $J = 6$  Hz) (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

i) Die Alkaloide 6, 7, 8 und 12 wurden aus Aluminiumoxid III mit 10% Äthylacetat in Benzol vor den Hauptfraktionen von Vallesin zusammen mit Apparicin (Alkaloid 13) und Desacetylaspidospermidin (Alkaloid 11) eluiert. Alkaloid 9 kristallisierte aus den ersten, in Äthylacetat aufgenommenen Vallesinfraktionen. Durch wiederholte Chromatographie an Kieselgel (Kombination der Lösungsmittelsysteme 3–5% Methanol in Äthylacetat und 3% Methanol in Methylchlorid) konnten die obigen Alkaloide voneinander getrennt werden.

*Alkaloid 6* (Haplocidin) [7] und *Alkaloid 7* (N-Acetylaspidoalbidin) wurden bereits von BROWN [2] charakterisiert.

*Alkaloid 8* (N-Formyl-17-methoxy-aspidoalbidin): Smp. 208–210°,  $[\alpha]_D^{CHCl_3} = +20^\circ$ .

IR.-Spektrum: 2990 *m*, 2940 *s*, 2880 *m*, 2840 *m*, 2760 *w*, 1640 *s*, 1580 *m*, 1480 *m*, 1460 *s*, 1400 *w*, 1365 *s*, 1340 *m*, 1335 *m*, 1320 *w*, 1305 *w*, 1290 *w*, 1270 *w*, 1240–1190 *m*, 1115 *w*, 1060 *m*, 1040 *m*, 1010 *m*, 970 *m*, 960 *m*, 935 *m*, 890 *w*, 835 *m*.

UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  217 (4,73), 257 (4,4), 290 (3,66) nm (log $\epsilon$ ).

NMR.-Spektrum: 9,33 *s* (CHO), 7,4–6,6 *m* (3 aromatische Protonen), 4,37 *q* ( $J = 5$  Hz und 9 Hz) (C-2-Proton), 4,2–3,8 *m* (CH<sub>2</sub>O), 3,88 *s* (OCH<sub>3</sub>).

Massenspektrum:  $M^+$  354 (10), 326 (28), 310 (28), 160 (17), 138 (100).

*Alkaloid 9* (N-Acetyl-17-methoxy-aspidoalbidin): Smp. 237–240°.

NMR.-Spektrum: 7,4–6,7 *m* (3 aromatische Protonen), 4,4 *q* ( $J = 5$  Hz und 10 Hz), (C-2-Proton), 4,25–3,8 *m* (CH<sub>2</sub>O), 3,88 *s* (OCH<sub>3</sub>), 2,17 *s* (COCH<sub>3</sub>).

Massenspektrum:  $M^+$  368 (12), 340 (37), 324 (22), 160 (16), 138 (100).

*Alkaloid 11* (Desacetylaspidospermin): Smp. 95–100°. NMR.-Spektrum: 6,56 *m* (3 aromatische Protonen), 3,78 *s* (OCH<sub>3</sub>), 3,48 *q* ( $J = 6$  Hz und 10 Hz), (C-2-Proton), 3,35 *b* (NH), 2,16 *s* (C-19-Proton), 0,6 asym. *t* ( $J = 6$  Hz), (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Acetylierung dieses Alkaloids mit Acetanhydrid in Pyridin lieferte ein Acetylderivat, das nach Smp. und Misch-Smp. identisch mit Aspidospermin war.

*Alkaloid 12* (N-Acetylaspidospermidin): Smp. 100–103°. NMR.-Spektrum: 8,07 *d* ( $J = 8$  Hz), (C-17-Proton), 7,3–6,7 *m* (3 aromatische Protonen), 3,98 *q* ( $J = 6$  Hz und 10 Hz), (C-2-Proton), 2,17 *s* (COCH<sub>3</sub>), 0,61 asym. *t* ( $J = 6$  Hz), (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Massenspektrum:  $M^+$  324 (19), 296 (16), 152 (16), 144 (11), 130 (12), 125 (22), 124 (300).

*N-Methylaspidospermidin* (*Alkaloid 4*) aus *N-Acetylaspidospermidin* (*Alkaloid 12*): 30 mg *Alkaloid 12* wurden 5 Std. in methanolischer Salzsäure unter Rückfluss gekocht. Der durch Eindampfen erhaltene Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Das Verseifungsprodukt wurde über Nacht wie oben formyliert, die Reagenzien im Vakuum abgedampft und der Rückstand durch Aufnehmen in wässrigem Alkali und Äther aufgearbeitet. Das rohe Formylierungsprodukt lieferte nach der Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid in Äther über Nacht 13 mg eines dünn-schichtchromatographisch nicht ganz homogenen Materials, dessen Hauptkomponente nach Farbreaktion und chromatographischer Beweglichkeit in verschiedenen Lösungsmittelsystemen mit *N-Methylaspidospermidin* (*Alkaloid 4*) identisch war.

j) *Alkaloid 15* wurde nach Chromatographie des benzollöslichen Anteils der aus den Blättern mit Chloroform extrahierten Basen an Aluminiumoxid III in den mit 20% Äthylacetat in Benzol eluierten Fraktionen als brauner, knapp hinter Aspidospermin wandernder Fleck im Dünnschichtchromatogramm (5% Methanol in Methylenchlorid) sichtbar. Seine teilweise Abtrennung von Vallesin, Aspidospermin und den langsamer wandernden Basen Pleiocarpamin, O-Acetylvallesamin und *Alkaloid 18* gelang durch Chromatographie an Kieselgel mit dem gleichen System. Nach nochmaliger Chromatographie kristallisierte die einheitliche Fraktion aus Benzol-Hexan. Smp. 143–146°. UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  221 (4,4), 280 (3,5) nm (log $\epsilon$ ).

IR.-Spektrum: 3350 *m*, 2950 *s*, 2860 *s*, 1720 *s*, 1545 *m*, 1455 *s*, 1430 *s*, 1380 *w*, 1350 *m*, 1285 *s*, 1250–1200 *s*, 1110 *s*, 1055 *s*, 1015 *m*, 980 *m*, 950 *w*.

NMR.-Spektrum: 7,7–7,1 *m* (4 aromatische Protonen), 5,4 *q* ( $J = 7$  Hz), (=CH–CH<sub>3</sub>), 5,4 *b* (OH), 4,03 *d* ( $J = 2,5$  Hz) (C-3-Proton), 3,95 *s* (CH<sub>2</sub>OH), 3,86 *s* (COOCH<sub>3</sub>), 1,55 *d* ( $J = 7$  Hz) (=CH–CH<sub>3</sub>).

Massenspektrum:  $M^+$  352 (2), 323 (44), 322 (200), 308 (41), 294 (18), 291 (13), 279 (29), 267 (18), 263 (46), 253 (21), 252 (71), 249 (28), 221 (19), 220 (22), 216 (13), 206 (16), 204 (14), 192 (15), 191 (13), 180 (12), 167 (13), 140 (10), 121 (16).

*Verbindung II*. 10 mg *Alkaloid 15* wurden über Nacht mit einem Überschuss von Lithium-aluminiumhydrid in Äther unter Rückfluss gekocht. Aus dem nach üblicher Aufarbeitung erhaltenen Rohprodukt wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie (5% Diäthylamin in Benzol) 4 mg der einheitlichen Verbindung II erhalten, die folgende Eigenschaften zeigte: UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  ca. 205 (ca. 4,2), 240 (3,7), 302 (3,46) nm (log $\epsilon$ ).

Massenspektrum:  $M^+$  278 (100), 263 (15), 235 (11), 149 (18), 148 (76), 139 (12), 130 (9), 122 (10), 115 (9).

5 mg *Alkaloid 15* wurden in 1 ml methanolischem Natriummethoxid zehn Min. auf 60° erwärmt. Nach dem Eindampfen des Methanols im Vakuum wurde der Rückstand mit Äther-Petrol-

äther ausgewaschen. Die erhaltene Base war nach ihrem dünn-schichtchromatographischen Verhalten, nach Smp. und Misch-Smp. identisch mit Condylocarpin.

k) *Alkaloid 18* wurde bei der Chromatographie der mit 10% Äthylacetat in Benzol eluierten Fraktionen auf Kieselgel mit 10% Methanol in Methylenchlorid in den letzten Fraktionen erhalten. Weitere Chromatographie an Kieselgel mit 5% Diäthylamin in Benzol ergab 30 mg einer homogenen, jedoch nicht kristallisierenden Base.  $[\alpha]_D^{EtOH} = +550^\circ$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  231 (3,95), 298 (3,90), 328 (4,06).

IR.-Spektrum: 3650 *w*, 3420 *w*, 3360 *m*, 1655 *s*, 1590 *s*.

NMR.-Spektrum: 7,2–6,5 *m* (4 aromatische Protonen), 3,68 *s* (COOCH<sub>3</sub>), 0,9–0,6 *m* (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

*Verbindung III*. 20 mg des Alkaloids 18 wurden über Nacht mit einem Überschuss von Lithiumaluminiumhydrid in Äther reduziert. Aus der nach dem Aufarbeiten erhaltenen Reaktionsmischung wurden durch präparative Dünnschichtchromatographie (10% Diäthylamin in Benzol) 6 mg einer homogenen Fraktion erhalten, die folgendes Massenspektrum aufwies:  $M^+$  280 (32), 150 (100), 144 (25), 130 (14), 122 (20).

*Verbindung IV*. 4 mg der obigen Verbindung wurden 1 Std. in Eisessig mit Platinoxid-Katalysator hydriert. Aus dem im Dünnschichtchromatogramm zwei Flecke aufweisenden Hydrierungsprodukt konnten durch präparative Dünnschichtchromatographie (10% Diäthylamin in Benzol) 2 mg der gewünschten Dihydroverbindung erhalten werden. Massenspektrum:  $M^+$  282 (9), 227 (9), 152 (100), 144 (17), 130 (9), 124 (9).

l) *Alkaloid 20* (intensiv gelbe Farbreaktion mit Ce<sup>IV</sup>-sulfat) konnte dank seines grossen Rf-Wertes von Vallesin und Aspidospermin, zusammen mit welchen es aus Aluminiumoxid III eluiert worden war, durch Chromatographie an Kieselgel mit dem System 5% Methanol in Äthylacetat getrennt werden. Die licht- und oxydationsempfindliche Base kristallisierte aus Benzol in blassgelben Kristallen vom Smp. 252–255°. UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  220 (4,73), 291 (4,56) nm (log *e*).

IR.-Spektrum: 3460 *m*, 3360 *m*, 1665 *s*, 1600 *s*.

NMR.-Spektrum: 10,2 *s* und 9,3 *s* (1 H), 8,6 *b* und 8,55 *b* (NH oder OH), 7,77 *s* und 7,67 *s* (1 H), 7,6–7,1 *m* (4 aromatische Protonen), 6,65 *q* und 6,55 *q* ( $J = 7,5$  Hz), (=CH–CH<sub>3</sub>), 3,64 *s* (OCH<sub>3</sub>), 2,18 und 2,07 *d* ( $J = 7,5$  Hz), (=CH–CH<sub>3</sub>).

Massenspektrum:  $M^+$  350 (100), 335 (12), 322 (42), 321 (12), 319 (16), 318 (15), 307 (23), 291 (51), 279 (76), 265 (20), 263 (62), 249 (11), 221 (29), 209 (17), 178 (22), 170 (11), 169 (12).

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (350) Ber. C 71,98 H 6,33 N 8,00% Gef. C 72,44 H 6,58 N 8,26%

m) *Alkaloid 24* (N-Acetylaspidospermatidin) [6] wurde aus Aluminiumoxid III zusammen mit Vallesamin und Akuammidin mit 50% Äthylacetat in Benzol eluiert und durch Chromatographie an Kieselgel mit Äthylacetat: Methanol (1:1) von den schneller wandernden Alkaloiden 23 und 22 abgetrennt.  $[\alpha]_D^{EtOH} = -28^\circ$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  ca. 210, 253, 281, 289 nm.

IR.-Spektrum: 1630 *s*, 1590 *s*.

NMR.-Spektrum: 8,13 breites *d* ( $J = 8$  Hz), (1 H), 7,4–6,9 *m* (3 aromatische Protonen), 5,43 *q* ( $J = 7$  Hz), (=CH–CH<sub>3</sub>), 4,85 *q* ( $J = 7$  Hz und 10 Hz) (C-2-Proton), 4,45 *s* und 4,2 *s* (C-3-Proton), 2,4 *s* und 2,33 *s* (COCH<sub>3</sub>), 1,64 *d* ( $J = 7$  Hz) (=CH–CH<sub>3</sub>). – In *d*<sub>6</sub>-Aceton: 8,1 breites *d* ( $J = 8$  Hz) (1 H), 7,5–6,9 *m* (3 aromatische Protonen), 5,35 *q* ( $J = 7$  Hz) (=CHCH<sub>3</sub>), 4,55 *q* ( $J = 7$  und 10 Hz) (C-2-Proton), 4,42 breites *s* (C-3-Proton), 2,3 *s* (COCH<sub>3</sub>), 1,6 *d* ( $J = 7$  Hz) (=CHCH<sub>3</sub>).

Massenspektrum:  $M^+$  308 (60), 144 (9), 136 (100), 123 (13).

*Aspidospermatidin* [6]: 30 mg Alkaloid 24 wurden über Nacht in methanolischer Salzsäure unter Rückfluss gekocht. Dann wurde eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, die Lösung alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Die getrockneten Ätherextrakte ergaben nach Umkristallisation aus Äther-Hexan 15 mg Aspidospermatidin vom Smp. 168–170°. UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  ca. 210 (> 4), 242 (3,8), 294 (3,45) nm (log *e*).

IR.-Spektrum: 3360 *m*, 1600 *m*.

Massenspektrum:  $M^+$  266 (33), 144 (22), 143 (15), 136 (100), 130 (25), 123 (30), 122 (22), 108 (13).

n) Das nur in sehr geringer Menge in den Vallesaminfraktionen anwesende *Alkaloid 21* wurde von letzterem und von N-Acetylaspidospermatidin durch Chromatographie an Kieselgel mit Äthylacetat: Methanol (1:1) abgetrennt. Smp. 145–149°. UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  ca. 210 (> 4), 247 (3,81), 290 (3,2) nm (log *e*).

IR.-Spektrum: 3660 *w*, 3540 *m*, 3360 *w*, 1745–1720 *s*, 1600 *m*.

Massenspektrum:  $M^+$  338 (16), 279 (14), 265 (20), 231 (10), 193 (15), 182 (12), 172 (29), 170 (13), 160 (26), 158 (21), 146 (18), 134 (26), 132 (34), 130 (46), 121 (300), 106 (45), 93 (44), 91 (35).

o) Die mit Äthylacetat aus Aluminiumoxid III eluierten Basen 25 und 26 wurden von BROWN [16] mittels Verteilungschromatographie partiell getrennt und charakterisiert.

*Alkaloid 25.* Smp. 132–134° (Zers.). UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  228 (4,3), 258 inf. (4,0), 292 (3,4) nm (log  $\epsilon$ ).

IR.-Spektrum: 3500–3300  $w$ , 1670  $s$ , 1640  $s$ , 1600  $s$ .

NMR.-Spektrum: 7,4–6,4  $m$  (2–3 aromatische Protonen), 5,38  $s$  (1 H), 4,9  $d$  ( $J = 6$  Hz), (1 H), 3,9  $s$  (arom.  $OCH_3$ ), 3,58  $s$  ( $OCH_3$ ), 2,05  $s$  ( $COCH_3$ ), 0,62  $d$  ( $J = 6,5$  Hz) ( $CHCH_3$ ).

Massenspektrum:  $M^+$  444.

$C_{23}H_{28}O_7N_2$  (444,5) Ber. C 62,15 H 6,35 N 6,30% Gef. C 62,20 H 6,55 N 6,07%

*Alkaloid 26.*  $[\alpha]_D^{CHCl_3} = +88^\circ$ ; Smp. 209–210° (Zers.). UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  222 (4,36), 253 inf. (4,15), 292 (3,58) nm (log  $\epsilon$ ).

IR.-Spektrum: 3500  $m$ , 3360  $m$ , 1665  $s$ , 1640  $s$ , 1600  $s$ .

NMR.-Spektrum: 7,4–6,7  $m$  (3–4 aromatische Protonen), 5,33  $s$  (1 H), 4,92  $d$  ( $J = 6$  Hz) (1 H), 4,0  $m$  (1 H), 3,55  $s$  ( $OCH_3$ ), 2,05  $s$  ( $COCH_3$ ), 0,6  $d$  ( $J = 6,5$  Hz) ( $CHCH_3$ ).

Massenspektrum:  $M^+$  414.

$C_{22}H_{26}O_6N_2$  (414,4) Ber. C 63,75 H 6,32 N 6,76% Gef. C 63,55 H 6,19 N 6,73%

#### SUMMARY

A total of 28 indole and dihydroindole alkaloids have so far been isolated from the bark or leaves of *Vallesia dichotoma* RUIZ *et* PAV. All but seven of these alkaloids have been characterized largely through the combined use of UV-, IR- and NMR.-spectroscopy as well as mass spectrometry. Their structures are listed together with other data in a table.

Stanford University, Department of Chemistry, Stanford, California

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] LI. Mitteilung: M. OHASHI, J. A. JOULE & C. DJERASSI, *Tetrahedron Letters* 1964, 3899.
- [2] K. S. BROWN, H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, *Tetrahedron Letters* 1963, 1731.
- [3] A. WALSER & C. DJERASSI, *Helv.* 47, 2073 (1964).
- [4] C. DJERASSI, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON, J. GOSSET, J. LE MEN & M.-M. JANOT, *Tetrahedron Letters* 1962, 235.
- [5] J. TROJÁNEK, O. ŠTROUT, K. BLÁHA, L. DOLEJŠ & V. HANUŠ, *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.* 29, 1904 (1964); J. MOKRÝ, I. KOMPIŠ, L. DÚBRAVKOVÁ & P. ŠEFČOVIČ, *Tetrahedron Letters* 1962, 1185.
- [6] K. BIEMANN, M. SPITELLER-FRIEDMANN & G. SPITELLER, *Tetrahedron Letters* 1967, 485; *J. Amer. chem. Soc.* 85, 631 (1963).
- [7] M. P. CAVA, K. NOMURA & S. K. TALAPATRA, *Tetrahedron* 20, 581 (1964).
- [8] J. S. E. HOLKER, M. CAIS, F. HOCHSTEIN & C. DJERASSI, *J. org. Chemistry* 24, 314 (1959).
- [9] J. M. FERREIRA, B. GILBERT, R. J. OWELLEN & C. DJERASSI, *Experientia* 19, 585 (1963).
- [10] J. A. JOULE, H. MONTEIRO, L. J. DURHAM, B. GILBERT & C. DJERASSI, *J. chem. Soc.* 1965, im Druck.
- [11] V. DEULOFEU, J. DE LANGHE, R. LABRIOLA & V. CARCAMO, *J. chem. Soc.* 1940, 1051.
- [12] M. HESSE, W. v. PHILIPSBORN, D. SCHUMANN, G. SPITELLER, M. SPITELLER-FRIEDMANN, W. I. TAYLOR, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 47, 878 (1964).
- [13] W. G. KUMP, M. B. PATEL, J. M. ROWSON & H. SCHMID, *Helv.* 47, 1497 (1964).
- [14] a) D. STAUFFACHER, *Helv.* 44, 2006 (1961); b) K. BIEMANN, A. L. BURLINGAME & D. STAUFFACHER, *Tetrahedron Letters* 1962, 527; c) A. SANDOVAL, F. WALLS, J. N. SHOOLERY, J. M. WILSON, H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, *Tetrahedron Letters* 1962, 409; d) D. SCHUMANN & H. SCHMID, *Helv.* 46, 1996 (1963).

- [15] J. LEVY, J. LE MEN & M.-M. JANOT, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 253, 131 (1961).  
 [16] K. S. BROWN, JR., private Mitteilung.  
 [17] H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, «Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry», Vol. I: Alkaloids, chapters 7 & 8, Holden-Day, Inc., San Francisco 1964.  
 [18] C. DJERASSI, L. D. ANTONACCIO, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON & B. GILBERT, Tetrahedron Letters 1962, 1001.  
 [19] J. P. KUTNEY & E. PIERS, J. Amer. chem. Soc. 86, 633 (1964).  
 [20] H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON, C. DJERASSI, J. LEVY, J. LE MEN & M.-M. JANOT, Tetrahedron 19, 1265 (1963).  
 [21] C. DJERASSI, A. A. P. G. ARCHER, T. GEORGE, B. GILBERT, J. N. SHOOLERY & L. F. JOHNSON, Experientia 16, 532 (1960).

## 47. Über die Inhaltsstoffe von *Zizyphus oenoplia* MILL.

2. Mitteilung<sup>1)</sup>

### Zur Konstitutionsermittlung des Zizyphins<sup>2)</sup>

von E. Zbiral<sup>3)</sup>, E. L. Ménard<sup>4)</sup> und J. M. Müller<sup>4)</sup>

(13. I. 65)

In einer ersten Mitteilung<sup>1)</sup> wurde die Isolierung der basischen Peptide Zizyphin (I) und Zizyphinin aus der Wurzelrinde von *Zizyphus oenoplia* MILL., einem im tropischen Asien und Australien beheimateten Strauche beschrieben. Für die beiden Basen, welche im Mengenverhältnis von etwa 10 zu 1 vorliegen, liessen sich die Bruttoformeln  $C_{33}H_{49}O_6N_5$  bzw.  $C_{32}H_{47}O_6N_5$  sicherstellen. Beide verhielten sich bei der Titration und hinsichtlich der Zusammensetzung ihrer Salze<sup>1)</sup> wie einsäurige Basen. Chemische und physikalische Eigenschaften wiesen auf nahe strukturelle Verwandtschaft der beiden Substanzen hin. Die bei der salzsauren Hydrolyse gebildeten Aminosäuren Prolin und Isoleucin und die Ultraviolett-, Infrarot- und Protonenresonanz-Spektren<sup>1)</sup> lieferten erste Hinweise, dass es sich beim Zizyphin um eines der in höheren Pflanzen selten vorkommenden peptidischen Alkaloide handelte<sup>5)</sup>.

<sup>1)</sup> 1. Mitteilung: Isolierung der Inhaltsstoffe [1].

<sup>2)</sup> Der eine von uns (E. Z.) hat diese Arbeit auszugsweise am österreichisch-schweizerischen Chemikertreffen in Innsbruck (3. bis 5. Oktober 1963) vorgetragen, vgl. [2]. Sie wurde zum grössten Teil im Org.-chem. Laboratorium der ETH, Zürich, ausgeführt. Die abschliessenden Ergebnisse wurden am Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien erhalten.

<sup>3)</sup> Gegenwärtige Adresse: Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien.

<sup>4)</sup> CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel.

<sup>5)</sup> Wir haben seinerzeit Zizyphin [1] als basisches Peptid bezeichnet. Da aber diese Bezeichnung in der Peptidchemie schon für Körper, die nur aus Aminosäuren aufgebaut sind, gebraucht wird, scheint uns heute die inzwischen von PAIS *et al.* [3] für das Pandamin vorgeschlagene Bezeichnung «peptidisches Alkaloid» besser den tatsächlichen Verhältnissen zu entsprechen. Obschon Zizyphin keine für klassische Alkaloide typische Teilstruktur aufweist, enthält es doch die Styrolamingruppierung, eine mögliche biogenetische Vorstufe des Indols. Andererseits besitzt auch die Bezeichnung «heterodetes Peptid», die aus der Peptidnomenklatur stammt [4] und schon früher z. B. für Ergotamin [5] und Phalloidin [6] angewendet wurde, eine gewisse Berechtigung.