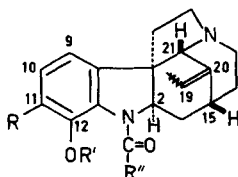


12. Weitere Alkaloide aus *Aspidosperma limae* WOODS.

von M. Pinar und H. Schmid

(19. XI. 66)

Die bisher aus der Wurzelrinde der südamerikanischen Pflanze *Aspidosperma limae* WOODS. (*Apocynaceae*) isolierten Alkaloide enthalten einen Tryptamin-, einen 7-Hydroxytryptamin- oder einen 6-Methoxy-7-hydroxy-tryptamin-Teil, der in ein Aspidospermin-artiges Gerüst eingebaut ist (bez. Literatur vgl. [1]). Eine Ausnahme macht das vom Aspidospermatidin [2] sich ableitende Tubotaiwin [3]. Auch die Hauptalkaloide der Stammrinde gehören dem Aspidospermin-Typus an [4]. Einige Nebenalkaloide dieses Pflanzenteiles repräsentieren jedoch Aspidospermatidin-ähnliche Alkaloide mit einem 7-Hydroxytryptamin- bzw. 6-Methoxy-7-hydroxy-tryptamin-Teil. Es sind dies das kürzlich beschriebene (+)-Limatin (**1**) [1], sowie die jetzt nach langwierigen Trennoperationen über die krist. Pikrate in reiner Form isolierten Alkaloide (+)-Limatinin (**3**), (+)-11-Methoxylimatin (**5**) und (+)-11-Methoxylimatinin (**7**).



1 (Limatin)	R = R' = H; R'' = C ₂ H ₅
2	R = H; R' = COCH ₃ ; R'' = C ₂ H ₅
3 (Limatinin)	R = R' = H; R'' = CH ₃
4	R = H; R' = COCH ₃ ; R'' = CH ₃
5 (11-Methoxylimatin)	R = OCH ₃ ; R' = H; R'' = C ₂ H ₅
6	R = OCH ₃ ; R' = COCH ₃ ; R'' = C ₂ H ₅
7 (11-Methoxylimatinin)	R = OCH ₃ ; R' = H; R'' = CH ₃
8	R = OCH ₃ ; R' = COCH ₃ ; R'' = CH ₃
9	R = OCH ₃ ; R' = H; R'' = CH ₃ ; 19,20-Dihydro-

Limatinin (**3**) unterscheidet sich von Limatin (**1**) nur durch den Ersatz der N(a)-COC₂H₅-Gruppe durch den N(a)-COCH₃-Rest. Dies ergibt sich aus der Molekularformel, den spektroskopischen Daten (vgl. Tabelle 1 und 2 und exper. Teil) und der Umwandlung von **1** in O-Acetylilmatinin (**4**).

Die beiden methoxylhaltigen Alkaloide **5** und **7** besitzen auf Grund der Elektrenspektren (λ_{max} 227–228 und 261–262 nm; in verd. Lauge: λ_{max} 306–308 nm; vgl. [3]), der NMR.-Spektren (Tabelle 1) und der IR.-Bande eines chelierten Amids bei 1631–1634 cm⁻¹ einen N(a)-Propionyl- bzw. N(a)-Acetyl-6-methoxy-7-hydroxy-indolin-Teil. Säurekatalysierte Hydrolyse von **5** gefolgt von Acetylierung lieferte das O-Acetylderivat **8** von **7**.

Die Massenspektren der Alkaloide **5** und **7** (s. exper. Teil) entsprechen denjenigen des Aspidospermatins [2] bzw. des Limatins [1], wenn die verschiedenen Substitu-

Tabelle 1. *Protonenmesonspektren in CDCl₃*
 Chemische Verschiebungen der Signalzentren bzw. der Absorptionsbereiche in ppm, bezogen auf Tetramethylsilan als internen Standard
 S = Singulett, D = Dublett, T = Triplet, Q = Quartett, M = Multiplett

Signal	11-Methoxylimatin (5)	Limatinin (3)	11-Methoxylimatinin (7)
phenol. OH (cheliert)	10,74 (S; 1 H)	10,69 (S; 1 H)	10,75 (S; 1 H)
aromat. Protonen	6,66 (Q; J = 8 Hz; 2 H an C(9,10))	7,3-6,6 (M; 3 H)	6,61 (Q; J = 7,5 Hz; 2 H an C(9,10))
H-19	5,43 (Q; J = 7 Hz; 1 H)	5,40 (Q; J = 7,5 Hz; 1 H)	5,43 (Q; J = 7 Hz; 1 H)
H-21	4,33 (S)	4,36 (S)	4,31 (S)
H-2	4,5-4,25 (Q)	4,5-4,2 (Q)	4,45-4,2 (Q)
OCH ₃	3,86 (S; 3 H)	—	3,83 (S; 3 H)
N-COCH ₃	—	2,37 (S)	2,36 (S)
C(19)-CH ₃	1,64 (D; J = 7 Hz)	1,62 (D; J = 7,5 Hz)	1,62 (D; J = 7 Hz)
N-CO-CH ₂ CH ₃	1,29 (T; J = 8 Hz)	—	—
Gef. Totalprotonen (± 1)	29	24	27

Tabelle 2. *Optische Rotationsdispersion der O-Acetylderivate der Alkaloide in Methanol*
 (G = Gipfel; T = Tal; S = Schulter)

Verbindung	Hauptextrema λ(nm)	[α]	λ(nm)	[α]	Amplitude a × 10 ⁻²	andere Extrema λ(nm)	[α]
2	265	-	1710 T	+ 57600 G	- 593	289	+ 1830 G
						244	+ 26200 S
4	264	-	25630 T	+ 55000 S	- 806	291-297	- 2050 S
6	263	-	23800 T	+ 78000 G	- 1018	298	- 4930 T
						290	- 2460 G
8	261	-	25750 T	+ 96300 G	- 1226	300	- 5750 T
						290	- 3090 G

tionen im Benzolkern bzw. am N(a) in Rechnung gestellt werden. Die Acetylderivate zeigen entsprechend modifizierte Spektren.

Dass auch die zwei methoxylhaltigen Alkaloide **5** und **7** dem Aspidospermatidin- und nicht dem Akuammicin-Typus angehören, folgt einerseits aus der Beobachtung, dass das NMR.-Signal der Methylgruppe an C-19 in **5** und **7** ein Dublett ohne Feinaufspaltung darstellt (im Falle von Akuammicin-artigen Alkaloiden zeigt das entsprechende Dublett deutlich homoallylische Kupplung [1]), und andererseits aus dem Massenspektrum des 19,20-Dihydro-**7** (= **9**) ($M^+ = 356$), das einen ($M-41$)-Pik bei m/e 315, aber keinen ($M-69$)-Pik bei m/e 287 enthält [2].

Die Differenz der Molekularrotationen bei der D-Linie der neuen Alkaloide und ihrer O-Acetylderivate beträgt ca. + 500 bis + 700°¹), was dafür spricht, dass sie hinsichtlich der Stereochemie an C-2 und C-7 dem Desmethylaspidospermin entsprechen [5]. Die O-Acetylderivate **2** [1], **4**, **6** und **8** von Limatin (**1**), Limatinin (**3**) und deren 11-Methoxyabkömmlingen **5** und **7** besitzen ähnliche UV.-Spektren: **2** und **4** geben Maxima bei 213–216, 253–255 nm und eine Inflexion bei ca. 285 nm; die Methoxylderivate **6** und **8** weisen Maxima bei 222, 251 und 291 nm auf. Die ORD.-Kurven (Tabelle 2) der vier O-Acetylverbindungen sind durch einen negativen Haupt-COTTON-Effekt bei 230–265 nm gekennzeichnet; die Amplitude der methoxylhaltigen Stoffe ist etwas grösser als diejenige der methoxylfreien Acetylderivate. Die oben getroffene sterische Zuordnung wird damit bestätigt, und die aufgezeichneten Strukturformeln repräsentieren die absolute Stereochemie der betreffenden Verbindungen [6]. Das Zentrum 15 besitzt dieselbe Chiralität wie im Strychnin.

Den Herren Prof. Dr. W. v. PHILIPSBORN, PD. Dr. M. HESSE und N. BILD danken wir für NMR.- und Massenspektren, H. FROHOFER für Analysen und IR.-Spektren und Herrn Dr. BURKHARDT (F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel) für ORD-Messungen. Die letztgenannte Firma stellte in verdankenswerter Weise ihr MS-9-Massenspektrometer zur Verfügung. Zu danken haben wir wiederum dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für die gewährte Unterstützung. Der eine von uns (M. P.) dankt ferner dem «CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS» (Madrid) bestens für ein Austauschstipendium mit der Universität Zürich.

Experimenteller Teil

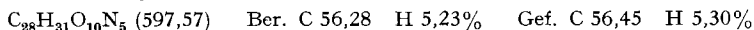
Smp. auf dem KOFLER-Block; Dünnschichtchromatogramme auf Kieselgel G (MERCK) mit Chloroform/Methanol = 20/40 und Benzol/Essigester/Diäthylamin = 70/20/10. In letzterer mobilen Phase betragen die relativen Wanderungstrecken: Limatin (**1**) = 1,00; 11-Methoxylimatin (**5**) = 0,84; Limatinin (**3**) = 0,61; 11-Methoxylimatinin (**7**) = 0,49. Die Alkaloide wurden durch Ansprühen mit Cer(IV)-sulfat in 2N H₂SO₄ (CR.) und anschliessendes Erwärmen mit dem Föhn, sowie durch Ansprühen mit Kaliumjodoplatinat-Lösung sichtbar gemacht. – UV.-Spektren, wenn nicht anders angegeben, in 99-proz. Alkohol; Angaben in nm (log ϵ). Bei IR.-Spektren Angaben in cm⁻¹. NMR.-Spektren bei 60 und 100 MHz in CDCl₃; Massenspektren (MS.) auf A.E.I.-Gerät, Typ MS-9, und ATLAS CH-4; Direkteinlass; 70 eV; Angaben in m/e .

Isolierung: Als Ausgangsmaterial dienten die früher [1] beschriebenen Fraktionen B-5 (10,59 g) und B-6 (6,79 g) aus der Stammrinde von *A. limae*, die uns von Herrn Dr. B. GILBERT seinerzeit überlassen wurde. Die erwähnten Fraktionen wurden einzeln an der etwa hundertfachen Menge Aluminiumoxid (BROCKMANN, Aktivität III) chromatographiert. Mit Benzol wurde zunächst eine grössere Menge Neutralstoffe eluiert. Benzol + 20% Chloroform eluierte dann die alkaloidhaltige Fraktion. Diese enthielt neben Limatin (**1**) noch drei weitere Basen, die nach

¹) Diese Werte sind nur hinsichtlich des Vorzeichens und der Grössenordnung signifikant; die Drehungen der freien Basen wurden in Chloroform bestimmt, diejenigen der O-Acetylderivate wurden den in Methanol gemessenen ORD.-Kurven entnommen.

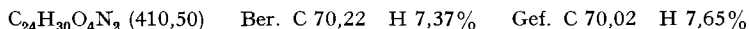
abnehmenden Rf-Werten geordnet als 11-Methoxy-limatin (**5**), Limatinin (**3**) und 11-Methoxy-limatinin (**7**) bezeichnet wurden. Ihre wegen ihrer grossen Ähnlichkeit und Unbeständigkeit schwierige Trennung gelang schliesslich durch wiederholte Chromatographie an der ca. 250fachen Menge Kieselgel (MERCK, 0,05–0,2 mm) mit Benzol/Essigester/Diäthylamin = 60/40/2. Die einzelnen Alkaloide fielen dabei amorph an. Alle neuen Basen wurden mit ätherischer Pikrinsäurelösung in die Pikrate umgewandelt.

11-Methoxylimatin (5): Das dreimal aus Aceton/Äthanol umkristallisierte *Pikrat* zersetzte sich ab 250° ohne richtig zu schmelzen.



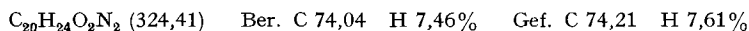
Zur Gewinnung des *freien 11-Methoxylimatins* hat man das in Aceton gelöste *Pikrat* über eine Säule von neutralem Aluminiumoxid (MERCK) filtriert, die Säule mit Chloroform nachgewaschen und das eingedampfte Eluat in einem Tropfen Methanol gelöst. Nach der Zugabe von Äther/Pentan kristallisiert die Base nach längerem Stehen in farblosen kleinen Prismen; nach drei weiteren Umkristallisationen Smp. 75–78°. Ausbeute an Reinalkaloid ca. 30 mg. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +168 \pm 8^\circ$ ($c = 0,207$; Chloroform). – UV.-Spektrum: λ_{max} 227 (4,39), 262 (3,91); λ_{min} 250 (3,81); in 0,05N alkohol. Kalilauge: λ_{max} 226 (4,32), 306 (3,66); λ_{min} 284 (3,46); in verd. Säure erfuhr das Spektrum keine signifikante Veränderung. – IR.-Spektrum (CHCl_3): breite, geb. OH-Absorption bei ca. 3000, 1631 cheliertes Amid, 1603 und 1585 Aromaten. – MS.-Spektrum: 368 (100%, M^+ , $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_3$), 311 (20%), 190 (20%), 176 (18%), 136 (300%), 123 (48%), 108 (13%). – NMR.-Spektrum: siehe theoret. Teil. – CR.: gelbrot; nach einigen Min. grünlich-gelb.

Das in üblicher Weise mit Pyridin-Essigsäureanhydrid bei 50° bereitete *O-Acetyl-11-methoxylimatin (6)* wurde in Chloroformlösung über wenig Alox filtriert und das eingedampfte Eluat mehrmals aus Äther/Pentan umkristallisiert. Smp. 173–175°. $[\alpha]_{\text{D}} = 0^\circ \pm 12^\circ$ ($c = 0,0413$; Methanol; aus ORD.-Bestimmung). – UV.-Spektrum: λ_{max} 222 (4,49), 251 (3,98), 291 (3,62); λ_{min} 243 (3,95), 274 (3,45); in 0,05 N alkohol. Kalilauge trat rasche Verseifung des O-Acetylrestes ein. – IR.-Spektrum (CHCl_3): kein OH; 1767 (Arylacetat), 1664 (breit; freies Amid), 1621 (Aromat).

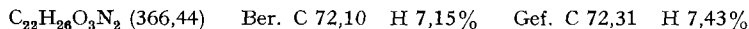


Limatinin (3): Das *Pikrat* wurde dreimal aus Aceton/Methanol und Aceton/Wasser umkristallisiert. Beim Erhitzen zeigte es keinen scharfen Smp., sondern begann sich ab ca. 250° zu zersetzen. $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_9\text{N}_5$ (553,52) Ber. C 56,46 H 4,92 N 12,67% Gef. C 56,75 H 5,17 N 12,74%

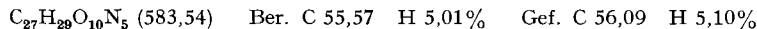
Die aus dem *Pikrat* gewonnene *Base* (Prismen) schmolz nach dem Umlösen aus Äther/Pentan und Aceton/Hexan bei 158–160°. Ausbeute an Reinalkaloid: 125 mg. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +162 \pm 3^\circ$ ($c = 0,825$; Chloroform). – UV.-Spektrum: λ_{max} 220 (4,36), 259 (3,85), 290 (3,49); λ_{min} 242 (3,56), 283 (3,45); in 0,05N alkohol. Kalilauge: λ_{max} 231 (4,45), 311 (3,84); λ_{min} 282,5 (3,30); Inflexion 259 (3,86). – IR.-Spektrum (CHCl_3): ca. 3000 (geb. OH); 1629 (cheliertes Amid); 1600 und 1580 (Aromat). – MS.-Spektrum: 324 (100%, M^+), 309 (12%), 281 (14%), 238 (8%), 160 (32%), 146 (30%), 136 (400%), 123 (40%), 108 (18%). – NMR.-Spektrum siehe theoret. Teil. – CR.: rotviolett.



O-Acetyylimatinin (4): Nach Umkristallisieren aus Methanol/Äther/Pentan Smp. 189–191°. $[\alpha]_{\text{D}} = +5^\circ \pm 13^\circ$ ($c = 0,0393$; Methanol; aus ORD.-Bestimmung). – UV.-Spektrum: λ_{max} 213 (4,38), 253 (4,05); λ_{min} 234,5 (3,85); Inflexion 285 (3,25). – IR.-Spektrum (CHCl_3): 1764 (Arylacetat), 1658 (freies Amid), 1605 (Aromat). – MS.-Spektrum: 366 (100%, M^+), 323 (13%), 280 (5%), 239 (15%), 160 (35%), 146 (32%), 136 (625%), 123 (65%), 108 (29%).



11-Methoxylimatinin (7): Das *Pikrat* wurde dreimal aus Aceton/Äthanol umkristallisiert. Beim Erhitzen Zersetzung zwischen 238 und 244°.



Die *Base* hat man aus Äther/Pentan und Aceton/Hexan als Prismen erhalten. Smp. 139–140°; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +181 \pm 8^\circ$ ($c = 0,169$; Chloroform). – UV.-Spektrum: λ_{max} 228,5 (4,38), 261 (3,77); λ_{min} 251 (3,69); in 0,05N alkohol. Kalilauge: λ_{max} 226 (4,42), 308 (3,79); λ_{min} 282 (3,38), keine signifikante Verschiebung in verd. Säure. – IR.-Spektrum (CHCl_3): ≈ 3000 (geb. OH); 1634 (chel. Amid); 1605 und 1582 (Aromat). – MS.-Spektrum: 354 (100%, M^+), 339 (10%), 311 (15%),

268 (8%), 190 (15%), 176 (18%), 136 (250%), 123 (42%), 108 (13%). – NMR.-Spektrum: siehe theoret. Teil. – CR. wie bei 11-Methoxylimatin.

$C_{21}H_{26}O_3N_2$ (354,43) Ber. C 71,16 H 7,39% Gef. C 70,92 H 7,32%

Das aus Äther/Pentan umkristallisierte *O*-Acetyl-11-methoxy-limatinin (**8**) schmolz bei 199–201°. $[\alpha]_D = -16^\circ \pm 7^\circ$ ($c = 0,0768$; Methanol; aus ORD.-Bestimmung). – UV.-Spektrum: λ_{max} 222,5 (4,46), 250,5 (3,93), 291,5 (3,54); λ_{min} 242 (3,89), 273 (3,28). – IR.-Spektrum ($CHCl_3$): 1770, 1661, 1623. – MS.-Spektrum: 396 (100%, M^+), 353 (10%), 311 (10%), 268 (4%), 190 (5%), 149 (13%), 136 (230%), 123 (25%), 108 (6%).

$C_{23}H_{28}O_4N_2$ (396,47) Ber. C 69,67 H 7,12% Gef. C 69,42 H 7,35%

19,20-Dihydro-11-methoxy-limatinin (**9**): 5 mg 11-Methoxylimatinin in 2 ml Methanol wurden 24 Std. mit 25 mg 10-proz. Pd/C unter Normalbedingungen mit Wasserstoff geschüttelt. Das dünnschichtchromatographisch einheitliche Reduktionsprodukt schmolz nach dem Umlösen aus Äther/Pentan bei 76–78°. – MS.-Spektrum: 356 (100%, M^+ , $C_{21}H_{26}O_3N_2$), 315 (9%, $M-41$), 300 (15%), 231 (10%), 190 (11%), 176 (11%), 146 (5%), 138 (334%), 110 (27%).

Korrelation von Limatin (**1**) mit Limatinin (**3**): 9,3 mg Limatin wurden unter Stickstoff mit 2 ml 10-proz. Salzsäure 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde eingedampft, der Rückstand mit wässrigem Ammoniak und Chloroform behandelt, der Chloroformauszug eingedampft und die N(a)-Despropionyl-Verbindung in üblicher Weise acetyliert. Das in Chloroform gelöste Acetylierungsprodukt hat man über eine kleine Aluminiumoxid-Säule filtriert und schliesslich aus Methanol/Äther/Pentan kristallisiert. Smp. und Misch-Smp. mit *O*-Acetyl-limatinin (**4**): 189–191°. Auch die IR.-Spektren (CCl_4) und Dünnschichtchromatogramme waren identisch.

Korrelation von 11-Methoxylimatin (**5**) mit 11-Methoxylimatinin (**7**): Ausgehend von 5,8 mg 11-Methoxylimatin wurde analog zum vorstehend beschriebenen Versuch *O*-Acetyl-11-methoxy-limatinin (**8**) vom Smp. und Misch-Smp. 199–201° erhalten. Die Identität wurde durch IR.-Spektren (CCl_4) und Dünnschichtchromatogramme bestätigt.

ZUSAMMENFASSUNG

Aus der Stammrinde von *Aspidosperma limae* WOODS. wurden die drei neuen, einander sehr nahe verwandten Alkaloide 11-Methoxylimatin (**5**), Limatinin (**3**) und 11-Methoxylimatinin (**7**) kristallisiert abgetrennt. Die Struktur und die Chiralität dieser Alkaloide wurden bestimmt; sie entsprechen dem Aspidospermatidin-Typus.

Instituto de Quimica «ALONSO BARBA» (Madrid)
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. PINAR, B. W. BYCROFT, J. SEIBL & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 822 (1965).
- [2] K. BIEMANN, M. SPITELLER-FRIEDMANN & G. SPITELLER, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 631 (1963).
- [3] M. PINAR & H. SCHMID, *Liebigs Ann. Chem.* **668**, 97 (1963).
- [4] B. GILBERT, J. A. BRISOLESE, J. M. WILSON, H. BUDZIKIEWICZ, L. J. DURHAM & C. DJERASSI, *Chemistry & Ind.* **1962**, 1949.
- [5] S. McLEAN, *Canad. J. Chemistry* **42**, 191 (1964).
- [6] W. KLYNE, R. J. SWAN, B. W. BYCROFT & H. SCHMID, *Helv.* **49**, 833 (1966).