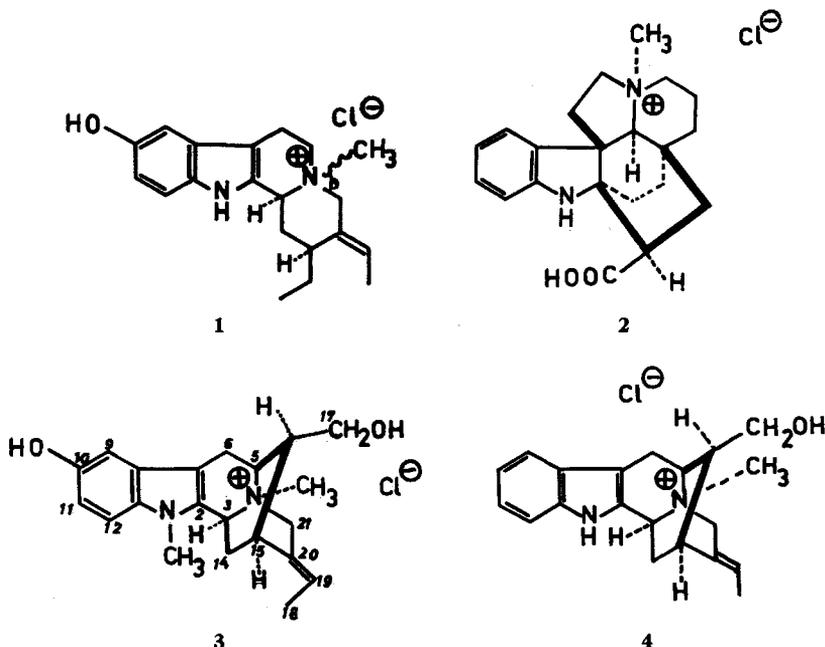


67. Notiz über die Isolierung quartärer Alkaloide aus *Pleiocarpa tubicina* STAPF

von **Zaheer M. Khan, M. Hesse** und **H. Schmid**

(2. II. 67)

Im Zuge unserer Untersuchungen über quartäre Pflanzenbasen haben wir die Wurzelrinde der Apocynacee *Pleiocarpa tubicina* STAPF (= *Pleiocarpa pycnantha* (K. SCHUM.) STAPF, var. *tubicina* (STAPF) PICHON) auf ihren Gehalt an quartären Alkaloiden hin untersucht. Für die Extraktion, die Aufarbeitung des Rohextraktes und die Chromatographie der rohen Alkaloid-Chloride an Cellulosepulver wurden dieselben Methoden angewendet wie bei der Isolierung von quartären Alkaloiden aus den Blättern von *Pleiocarpa mutica* BENTH. [1]. Aus *P. tubicina* konnten die folgenden Alkaloide in reiner Form isoliert werden: Huntrabrin-methochlorid (**1**) [1] [2], Kopsinsäure-methochlorid (**2**) [1], N_(a)-Methyl-sarpagin-methochlorid (**3**) [1] und Macusin B (**4**) [3] als charakteristisches Rhodanid sowie als Chlorid. Die Charakterisierungen der Alkaloide und ihre Identifizierung mit authentischen Präparaten erfolgten jeweils durch UV-, IR- und Massenspektren [4], sowie anhand der spezifischen Drehungen, R_C-Werte¹⁾ und Farbreaktionen. Von der Verbindung **4** wurde noch das NMR.-Spektrum (D₂O) gemessen; es ist im experimentellen Teil aufgeführt.



¹⁾ R_C-Wert = $\frac{\text{Wanderungsstrecke des Alkaloidchlorids}}{\text{Wanderungsstrecke des C-Curarin-I-dichlorides}}$ [1].

Von den vier quartären Alkaloiden sind drei, nämlich **1**, **2** und **3**, auch in *P. mutica* aufgefunden worden [1]. Macusin B konnte auch aus *P. pycnantha* (K. SCHUM.) STAPF, var. *pycnantha* M. PICHON isoliert werden [5].

Die Wurzelrinde von *P. tubicina* enthält nach bisherigen Untersuchungen die folgenden tertiären Alkaloide: (–)-Pleiocarpin, (–)-Pleiocarpinin und (–)-Kopsinin [6] [7], die entsprechenden N₁-Oxide (–)-Pleiocarpinolin, (–)-Pleiocarpinolinin und (–)-Kopsinolin [7] [8], die Lactame (–)-Pleiocarpinilam, (–)-Kopsinilam und Lactam 3²) [7] [9]. Ferner hat man in dieser Droge das Spurenalcaloid Tuboflavin [7] [10] und das dimere Indolalkaloid (–)-Pleiomutin [7] angetroffen. Charakteristisch für die tertiären Alkaloide der Wurzelrinde von *P. tubicina* ist somit das Skelett des Pleiocarpins.

Die Alkaloide der Blätter von *P. tubicina* leiten sich zur Hauptsache vom Pleiocarpin-Typ ((–)-Kopsinin [6], (–)-Pleiocarpinin [12], (–)-Aspidofractinin [12]), vom Akuammicin-Typ ((–)-19,20-Dihydroakuammicin [6], (–)-Tubifolin [6], (–)-Tubifolidin [6]) und vom Aspidospermatidin-Typ ((+)-Tubotaiwin [6]) ab. Daneben sind in der Droge in sehr kleinen Mengen noch die Alkaloide (+)-Tuboxenin [13], 20-epi-Tuboxenin [5], (–)-1,2-Dehydro-aspidospermidin [12] und (+)-Quebrachamin [12] vorhanden.

Von den zahlreichen in *P. tubicina* vorkommenden Alkaloidtypen ist bisher in quartärer Form nur der Pleiocarpin-Typ als Kopsininsäure-methochlorid (**2**) aufgefunden worden.

Der Leitung der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co., AG (Basel) danken wir für die Erlaubnis, ihr Massenspektrometer benutzen zu dürfen. – Der eine von uns (Z.M.K.) dankt der EIDGENÖSSISCHEN STIPENDIENKOMMISSION für ein Bundesstipendium. – Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS sind wir für die Unterstützung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

Experimentelles. – *Allgemeine Bemerkungen:* Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt. Die UV.-Spektren wurden in 95-proz. Äthanol aufgenommen; die Angaben verstehen sich in nm (log ϵ). Bei dem NMR.-Spektrum diente Tetramethylsilan in CCl₄ als externer Standard. Die Massenspektren wurden auf einem A.E.I.-Gerät Typ MS 9 aufgenommen. IR.-Spektren in cm⁻¹. Papierchromatogramme auf WHATMAN-Papier Nr. 1; für präparative Chromatographie verwendeten wir WHATMAN Standard Grade Cellulose Powder. Sprühreagenzien: Cer(IV)-sulfat-Reagens [14] und Kaliumjodoplatinat-Lösung [15]. Abdampfoperationen mit Dünnschichtverdampfer bei maximal 45° Badtemperatur. Zur Bestimmung der physikalischen Daten hat man die Substanzen mindestens 48 Std. bei 20–50° im Hochvakuum getrocknet.

Extraktion. Aus 20 kg Wurzelrinde von *Pleiocarpa tubicina* STAPF erhielt man nach üblicher Aufarbeitung [1] 50 g Rohchloride, die an Cellulose-Pulver (WHATMAN Standard Grade) mit dem Lösungsmittelgemisch «C» wiederholt chromatographiert wurden. Man gewann schliesslich die folgenden Alkaloide in reiner Form:

1. *Huntrabrin-methochlorid (1)*. Umkristallisiert aus absolutem Äthanol; 40,5 mg. Smp. 283–286° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +54^\circ \pm 8^\circ$ ($c = 0,277$, Wasser). R_C-Wert = 1,65. Die UV.- (in Äthanol und in 0,1N äthanolischer Natronlauge), das IR.- (KBr), das NMR.- (D₂O) und das Massen-Spektrum zeigten keine Unterschiede zu den Spektren der authentischen Verbindung, vgl. [1].

2. *Kopsininsäure-methochlorid (2)*. Aus abs. Methanol 35,3 mg Kristalle. Smp. 282–295° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = -107^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,420$, Methanol-Wasser 1:1). R_C-Wert = 1,15. Das UV.-, IR.- (KBr) und das Massenspektrum waren identisch mit denjenigen eines authentischen Präparates [1].

3. *N_(a)-Methyl-sarpagin-methochlorid (3)*. Durch Umkristallisation aus Isopropanol-Äthanol erhielt man 470,3 mg Kristalle vom Smp. 275–280° (Zers.). $[\alpha]_D^{22} = +49^\circ \pm 9^\circ$ ($c = 0,239$, Methanol-Wasser 1:1). R_C-Wert = 1,96. Diese Daten sowie die UV.- (Äthanol und 0,1N äthanoli-

²) Dieses Lactam 3 ist nach ACHENBACH & BIEMANN identisch mit 10,22-Dioxokopsan [11].

sche Natronlauge), IR.- (KBr) und Massenspektren zeigten die Identität mit dem $N_{(a)}$ -Methylsarpagin-methochlorid aus *Pl. mutica* auf [1].

4. *Macusin-B-chlorid* (4). Aus abs. Methanol erhielt man 11,2 mg Kristalle. Smp. 249–250° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +14 \pm 6^\circ$ ($c = 0,349$, Wasser). R_C -Wert = 2,24. IR. (KBr): 1653 (C=C), ca. 742 (*o*-subst. Aromat). UV.: λ_{max} 269 (3,89); Schulter: 286 (3,78); λ_{min} 241 (3,37). NMR. (D_2O ; 60 MHz): 6,9–7,3 ppm (4,5 H, Aromatenmultiplett), 5,61 ppm (1 H, Standard, schlecht aufgelöstes Quartett, $J \approx 7$ Hz, Vinylproton), 4,73 ppm (H–OD), 2,94 ppm (Singulett $\text{N}_{(b)}^+-\text{CH}_3$), 1,66 ppm (Dublett, $=\text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$, $J \approx 7$ Hz), Integrale der Regionen: 4,5–5,0 ppm (1 + 2,5 H), 4,0–4,5 ppm (2,3 H), 1,4–3,9 ppm (16,8 H). Totalprotonenzahl: 24,5. Das Spektrum ist identisch mit dem von Macusin-B-chlorid [6]. Massenspektrum: m/e 308 (M_H^+ , HOFMANN-Base, 13%), 307 (M_H^+-1 , 8%), 294 (M_D^+ , Demethylierungsbase, 100%), 293 (M_D^+-1 , 95%), 279 (12%), 277 (13%), 263 (31%), 183 (10%), 169 (39%), 168 (31%), 156 (7%), vgl. [1].

Macusin-B-rhodanid. Dieses Salz wurde durch Fällung einer wässrigen Lösung von Macusin-B-chlorid mit gesättigter Natriumrhodanid-Lösung bereitet. Die Umkristallisation erfolgte aus abs. Äthanol. Smp. 285–286° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +30 \pm 9^\circ$ ($c = 0,245$, Methanol). UV.: λ_{max} 222 (4,64), 273 (3,90), 280 (3,88), 291 (3,77); λ_{min} 241 (3,37), 276 (3,86), 286 (3,69). IR. (KBr): 2066 (SCN⁻), sonst gleiches Bild wie Macusin-B-chlorid. Dieses Spektrum ist identisch mit demjenigen von authentischem Macusin-B-rhodanid.

SUMMARY

The following quaternary indole alkaloids have been isolated from the root bark of the *Apocynaceae* species *Pleiocarpa tubicina* STAPF: huntrabrine methochloride, kopsinic acid methochloride, $N_{(a)}$ -methyl-sarpagine methochloride and macusine B chloride.

Organisch-chemisches Institut
der Universität Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Z. M. KHAN, M. HESSE & H. SCHMID, *Helv.* 48, 1957 (1965).
- [2] F. M. BARTLETT, B. KORSUN, R. SKLAR, A. F. SMITH & W. I. TAYLOR, *J. org. Chemistry* 28, 1445 (1963); W. JORDAN & P. J. SCHEUER, *Tetrahedron* 21, 3731 (1965).
- [3] A. R. BATTERSBY & D. A. YEOWELL, *J. chem. Soc.* 1964, 4419.
- [4] M. HESSE, W. VETTER & H. SCHMID, *Helv.* 48, 674 (1965).
- [5] A. A. GORMAN, M. HESSE, W. v. PHILIPSBORN, U. RENNER & H. SCHMID, Publikation in Vorbereitung.
- [6] W. G. KUMP, M. B. PATEL, J. M. ROWSON & H. SCHMID, *Helv.* 47, 1497 (1964).
- [7] CH. KUMP, Dissertation Universität Zürich 1964.
- [8] CH. KUMP, J. SEIBL & H. SCHMID, *Helv.* 48, 1002 (1965); D. W. THOMAS, H. ACHENBACH & K. BIEMANN, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 3423 (1966).
- [9] CH. KUMP & H. SCHMID, *Helv.* 45, 1090 (1962).
- [10] CH. KUMP, J. SEIBL & H. SCHMID, *Helv.* 46, 498 (1963).
- [11] H. ACHENBACH & K. BIEMANN, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 4944 (1965).
- [12] B. W. BYCROFT, D. SCHUMANN, M. B. PATEL & H. SCHMID, *Helv.* 47, 1147 (1964).
- [13] CH. KUMP, J. SEIBL & H. SCHMID, *Helv.* 47, 358 (1964).
- [14] P. KARRER & H. SCHMID, *Helv.* 29, 1853 (1946); 33, 512 (1950).
- [15] E. SCHLITTLER & J. HOHL, *Helv.* 35, 29 (1952).