

77. Alkaloide aus *Vinca herbacea* W. K.

VIII. Mitteilung

Isolierung und Struktur von Hervin<sup>1)</sup>von I. Ognyanov<sup>2)</sup>, B. Pyuskyulev<sup>2)</sup>, B. Bozjanov<sup>2)</sup> und M. Hesse<sup>3)</sup>

(7. II. 67)

Die bisherigen Untersuchungen des Alkaloidextraktes von *Vinca herbacea* führten zur Isolierung von neun Indol-Alkaloiden, darunter drei bekannten (Reserpinin [2], (–)-Tabersonin [1], Lochnerinin [1]), während die übrigen sechs neu sind, nämlich: 11-Methoxytabersonin [1], die zwei isomeren Dimethoxymitraphylline A<sub>4</sub> und A<sub>5</sub> [2] [3] und die zu einer bisher unbekanntem Gruppe gehörenden 16, 17-Dihydroheteroyohimbin-Alkaloide Herbacein [4], Herbalin [5] und Herbain [6].

Aus den Mutterlaugen der Herbacein-Herbain-Kristallisation (Unterfraktion B [6]) könnte nun durch Chromatographie ein weiteres Alkaloid rein erhalten werden, für welches wir den Namen Hervin vorschlagen. Hervin (**1**, Smp. 173–175°,  $[\alpha]_D = -93^\circ$  (Äthanol), C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>) zeigt im UV.-Spektrum (Äthanol) Maxima bei 228 nm (log  $\epsilon = 4,45$ ), 270 (3,60) und 298 (3,70) und besitzt demnach einen 11-Alkoxy-Indolchromophor [7]. Das IR.-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>) weist auf das Vorliegen einer Estergruppe (1730 cm<sup>-1</sup>), von NH- und/oder OH-Funktion(en) (3460 cm<sup>-1</sup>) und eines Methoxy-indol-Systems (Triplet in der Region 1570–1640 cm<sup>-1</sup>) hin. Im NMR.-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) erkennt man Signale für eine aromatische Methoxylgruppe und für eine Estermethylgruppe bei 3,54 und 3,77 ppm. Das Dublett bei 1,59 ppm ( $J = 7$  Hz), welches für 3 Protonen integriert, zusammen mit einem Ein-Protonen-Quartett zentriert bei 5,43 ppm ( $J_1 = 14$  Hz,  $J_2 = 7$  Hz), verrät die Anwesenheit eines Äthylidenrestes. Die Aromatenregion (6,5–7,4 ppm) integriert für 3 Protonen, wovon eines als Dublett mit Zentrum bei 7,26 ppm ( $J \approx 9$  Hz) und die beiden anderen als Multiplet zwischen 6,5 und 6,8 ppm erscheinen. Hervin lässt sich in Gegenwart von Pyridin/Acetanhydrid zu einer Monoacetylverbindung umsetzen, die massenspektrometrisch charakterisiert wurde. Bei der Reduktion von **1** mit Lithiumaluminiumhydrid bildet sich das Diol **3**, welches interessanterweise auch bei der Behandlung von **1** mit NaBH<sub>4</sub> in äthanolischer Lösung gebildet wird, vgl. [8]. Ausserdem wird bei 8,08 ppm das Signal eines NH-Protons registriert.

Auf Grund dieser Befunde und der Analyse des Massenspektrums (Fig.) kann dem Alkaloid Hervin die Konstitution **1** zugewiesen werden.

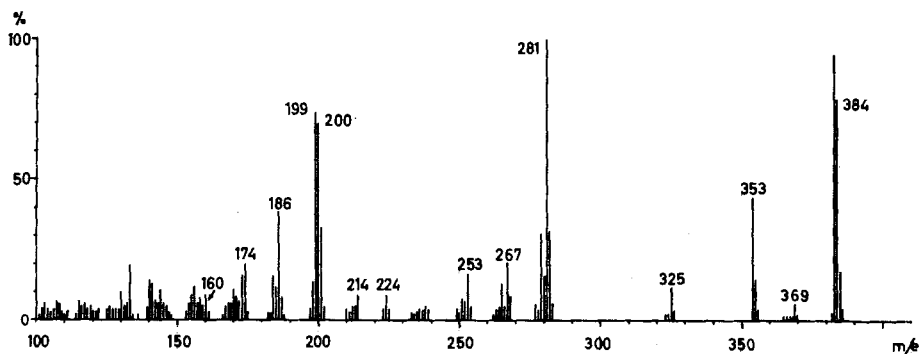
Das Massenspektrum gleicht auffallend demjenigen von Dihydrositsirikin [9]; weshalb Hervin eine sehr verwandte Struktur besitzen muss<sup>4)</sup>. Die «aromatischen»

<sup>1)</sup> VII. Mitteilung siehe [1].

<sup>2)</sup> Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften, Sofia.

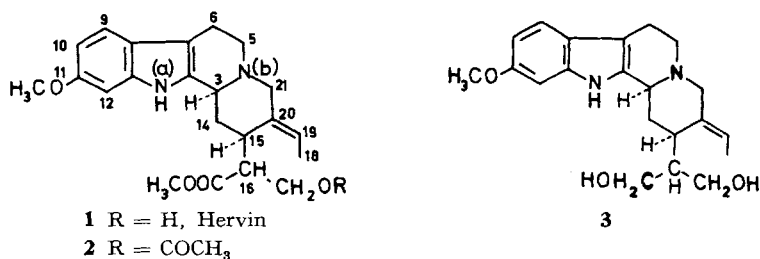
<sup>3)</sup> Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich.

<sup>4)</sup> Ein direkter massenspektrometrischer Vergleich von Hervin und Sitsirikin ergab ebenfalls die Strukturgleichheit beider Verbindungen. In den fast völlig übereinstimmenden Spektren differieren die Hauptpeaks nur um 30 u, was der aromatischen Methoxylgruppe entspricht. Herrn Prof. Dr. P. KUTNEY, Vancouver, Kanada, danken wir herzlich für die Überlassung einer Probe Sitsirikin-hydrosulfat.

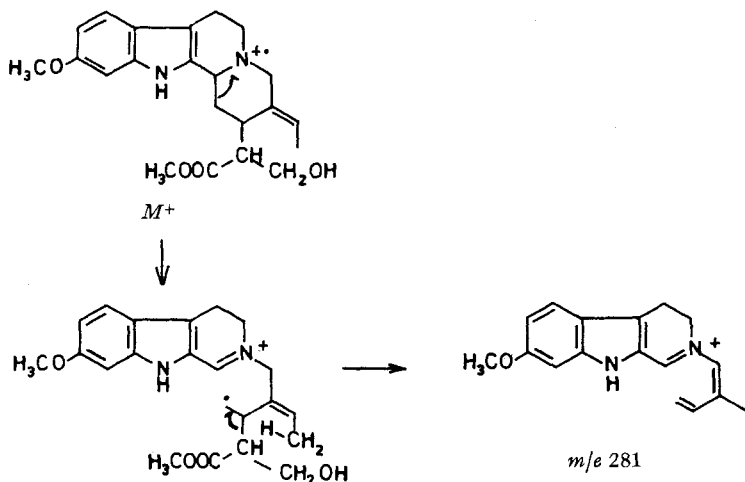


Massenspektrum von Hervin (1)

Fragmente  $m/e$  160 ( $C_{10}H_{11}ON$ )<sup>5</sup>, 174 ( $C_{11}H_{12}ON$ ), 186 ( $C_{12}H_{12}ON$ ), 199 ( $C_{12}H_{11}ON_2$ ) und 214 ( $C_{13}H_{14}ON_2$ ) unterscheiden sich um 30 u von den entsprechenden des Dihydrositsirikins, stehen also mit dem Vorliegen einer aromatischen Methoxygruppe in **1** im Einklang. Die intensive Spitze bei  $m/e$  281 ( $C_{18}H_{19}ON_2$ ) kommt durch den Verlust des substituierten C(16) zustande. Ein Pik bei gleicher Massenzahl wird auch



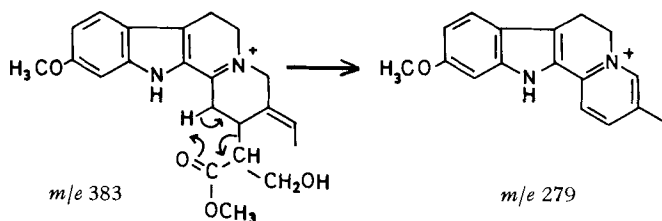
in den Massenspektren von O-Acetylhervin (**2**,  $M^+ = 426$ ) und von Hervinol (**3**,  $M^+ = 356$ ) beobachtet. Im Dihydrositsirikin wird das entsprechende Fragment-Ion



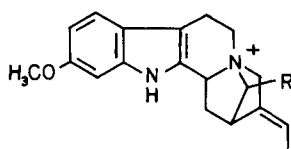
<sup>5</sup>) Die Summenformeln der Ionen wurden durch hochauflösende Massenspektrometrie bestimmt.

bei  $m/e$  253 registriert, was mit der für Hervin abgeleiteten Struktur in Übereinstimmung steht. Die Genese dieses Ions geht aus der nachfolgenden Formulierung hervor.

Danach ist die treibende Kraft dieser Fragmentierung die Bildung des Dihydro- $\beta$ -carbolin-Systems, also eine mit der Bildung des  $M^+-1$ -Piks ( $m/e$  383, Verlust von C(3)-H) konkurrierende Reaktion (vgl. [10]). Eine andere Möglichkeit des Verlustes von C(16) ist eine McLAFFERTY-Umlagerung am ( $M^+-1$ )-Ion, was zu  $m/e$  279 führt. Spitzen bei  $m/e$  353 ( $C_{21}H_{25}O_3N_2$ ) und 325 ( $C_{20}H_{25}O_3N_2$ ) sprechen für das Vorliegen



einer  $CH_2OH$ - bzw. einer  $COOCH_3$ -Gruppe im Hervin. Bei ihrer Bildung könnte das  $N_{(b)}$ -Atom stabilisierend wirken.



$m/e$  353, R =  $COOCH_3$

$m/e$  325, R =  $CH_2OH$

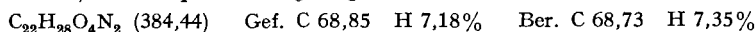
Das Massenspektrum von Hervin zeigt auch grosse Ähnlichkeit mit demjenigen von Alkaloid IV/384 aus *Aspidosperma oblongum* A. DC. [11]. Da ausser dem Massenspektrum keine weiteren Daten über das Alkaloid IV/384 vorliegen, kann die Frage der Identität beider Präparate nicht beantwortet werden.

Zur Abklärung der Stereochemie von Hervin haben wir die ORD.-Kurve (Methanol) aufgenommen. Wie kürzlich an ca. 30 Alkaloiden vom Yohimban- und Corynanthean-Typ gezeigt werden konnte [12], spricht ein positiver COTTON-Effekt zwischen 250 und ca. 280 nm für eine  $3\alpha$ -Konfiguration (absolut); die entsprechenden Extrema bei Hervin liegen bei 278–280 nm ( $[\Phi] = -310^\circ$ , Gipfel) und 250–253 nm ( $[\Phi] = -7300^\circ$ , Tal). Ebenfalls auf eine  $3\alpha$ -Konfiguration weisen die folgenden Befunde: Bei der Oxydation von Hervin mit  $Hg^{II}$ -Acetat fiel nach 2std. Erhitzen ( $90^\circ$ ) nur eine geringe Menge von  $Hg^I$ -Acetat aus. Bei der Aufarbeitung der Oxydationslösung isolierte man 8 mg eines amorphen gelben Produktes, welches dünnschichtchromatographisch aus gleichen Teilen Hervin (1) und einer sehr polaren Komponente bestand. Nach der Reduktion dieses Gemisches mit  $NaBH_4$  in Äthanol liess sich zur Hauptsache Hervinol (3) dünnschichtchromatographisch nachweisen. Dieser Befund zusammen mit dem Fehlen von *trans*-Banden im IR.-Spektrum ( $CHCl_3$ ) macht eine  $H-C(3)-\alpha$ -Konfiguration wahrscheinlich [13]. Da in allen bisher bekannten, natürlichen Heteroyohimban- und Corynanthean-Alkaloiden stets die  $15\alpha$ -Konfiguration gefunden wurde [14], nehmen wir diese auch für Hervin an.

Wir danken Herrn Dr. F. BURKHARDT (F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel) für die Aufnahme der ORD.-Kurve und der Leitung der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel, für die Bereitstellung ihres MS9-Massenspektrometers.

**Experimentelles.** – *Allgemeine Bemerkungen.* Die Angaben bei dem UV-, IR.- und NMR.-Spektrum sind in nm ( $\log \epsilon$ ),  $\text{cm}^{-1}$  bzw. ppm. Letzteres wurde auf einem 60-MHz-VARIAN-Gerät mit Tetramethylsilan als internem Standard gemessen. Für die Aufnahme der Massenspektren diente ein A.E.I.-Gerät Typ MS9 (70 eV, Direkteinlass).

1. *Hervin (1).* Durch Chromatographie an Aluminiumoxid (basisch, Stufe III) mit Äther und an Silicagel mit Äther liess sich aus den Mutterlaugen der Herbain-Fractionen [6] ein langsamer wandernder Stoff (Hervin) gewinnen, der nach Umkristallisation aus abs. Äthanol einen Smp. von 173–175° zeigte. Ausbeute 72 mg.  $[\alpha]_D = -93^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,20$ , Äthanol). UV. in Äthanol:  $\lambda_{\text{max}}$  228 (4,45), 270 (3,60) und 298 (3,70);  $\lambda_{\text{min}}$  250 (3,52) und 282 (3,52). IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3460 (OH, NH), 1730 ( $\text{COOCH}_3$ ), 1575, 1603, 1633 (11-Methoxyindol), keine *trans*-Banden. NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ); Totalprotonenzahl = 28 H (Standard). 8,03 (0,9 H, breites S,  $>NH$ ), 6,5–7,4 (ca. 3 H), 5,43 (1,4 H, Q,  $J_1 = 14$ ,  $J_2 \approx 7$  Hz, C(20)-H), 3,77 (ca. 3 H, S,  $\text{COOCH}_3$ ), 3,54 (ca. 3 H, S,  $\phi \text{OCH}_3$ ), 1,59 (2,8 H, D,  $J = 7$  Hz, C(19)- $\text{CH}_3$ ). ORD. ( $T = \text{Tal}$ ,  $G = \text{Gipfel}$ ) in Methanol ( $c = 0,0361$ ): Extrema 306–314 ( $[\Phi] = +1540^\circ G$ ); 288–291 ( $[\Phi] = -2300^\circ T$ ); 278–280 ( $[\Phi] = -310^\circ G$ ); 250–253 ( $[\Phi] = -7300^\circ T$ ). Massenspektrum: vgl. Fig.



*Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum*

Gef.	Ber.	Summenformel
384,2064 $\pm$ 0,0020	384,2049	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$
383,1991 $\pm$ 0,0020	383,1971	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}_2$
369,1791 $\pm$ 0,0023	369,1814	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_2$
353,1864 $\pm$ 0,0018	353,1865	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_2$
325,1903 $\pm$ 0,0017	325,1916	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2$
281,1639 $\pm$ 0,0018	281,1654	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ON}_2$
279,1492 $\pm$ 0,0014	279,1497	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ON}_2$
267,1497 $\pm$ 0,0014	267,1497	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ON}_2$
253,1330 $\pm$ 0,0013	253,1341	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ON}_2$
214,1093 $\pm$ 0,0013	214,1106	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ON}_2$
199,0880 $\pm$ 0,0010	199,0871	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ON}_2$
186,0925 $\pm$ 0,0009	186,0919	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ON}$
174,0919 $\pm$ 0,0009	174,0919	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ON}$
160,0762 $\pm$ 0,0008	160,0762	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ON}$

2. *O-Acetylhervin (2).* 12 mg Hervin wurden in einem Gemisch von 1 ml wasserfreiem Pyridin und 10 Tropfen Essigsäureanhydrid gelöst. Nach 24std. Stehen bei Raumtemperatur wurde das Pyridin ohne Erhitzen im Vakuum entfernt. Nach Zusatz von 10 ml 5-proz. wässrigem Ammoniak zum Rückstand wurde das Gemisch mit Äther extrahiert. Nach chromatographischer Reinigung des Produktes fiel eine amorphe, aber chromatographisch reine Substanz an (6 mg, Rf-Wert grösser als bei Hervin). Massenspektrum:  $m/e$  426 ( $M^+$ , 6%), 425 (8%), 366 (75%), 365 (100%), 351 (19%), 307 (17%), 279 (24%), 277 (16%), 267 (23%), 214 (18%), 200 (42%), 199 (48%), 186 (32%), 174 (11%), 173 (11%), 160 (5%)<sup>\*)</sup>.

3. *Hervinol (3).* – a) Einer Suspension von 30 mg  $\text{LiAlH}_4$  in 10 ml wasserfreiem Äther wurde eine Lösung von 12 mg des Alkaloids 1 in 5 ml wasserfreiem Äther zugesetzt. Nach 30 Min. Umrühren bei Raumtemperatur wurde das überschüssige Hydrid durch wasserhaltigen Äther zersetzt und anschliessend über Kieselgur filtriert. Nach Auswaschen des ätherischen Auszuges mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels verblieb ein amorpher Rück-

<sup>\*)</sup> Das Intensitätsverhältnis von  $m/e$  426/366 veränderte sich während der Aufnahme laufend zu Ungunsten von  $m/e$  426; vermutlich thermischer Verlust von Essigsäure.

stand (7 mg, dünnschichtchromatographisch einheitlich, polarer als das eingesetzte Hervin). Massenspektrum:  $m/e$  356 ( $M^+$ , 67%), 355 (100%), 325 (35%), 281 (57%), 279 (28%), 267 (18%), 253 (13%), 214 (11%), 200 (48%), 199 (51%), 186 (28%), 174 (16%), 173 (12%), 160 (7%).

b) 10 mg Hervin liess man 18 Std. bei 20° mit 100 mg  $\text{NaBH}_4$  in 2 ml abs. Äthanol stehen. Etwa die Hälfte des Reaktionsgemisches wurde direkt aufgearbeitet während der Rest nach Zusatz von frischem  $\text{NaBH}_4$  (50 mg in 1 ml abs. Äthanol) 1 Std. unter Rückfluss gekocht wurde. Nach der Aufarbeitung (vgl. Versuch 4) zeigten beide Proben dasselbe dünnschichtchromatographische Bild; in der zuerst abgenommenen Probe liessen sich noch geringe Mengen Ausgangsmaterial nachweisen. Beide Proben wurden gemeinsam durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel G MERCK; Äther-Methanol 4:1) gereinigt. Das isolierte Hauptprodukt zeigte dünnschichtchromatographisch und massenspektrometrisch keine Unterschiede zu **3**.

4. *Oxydation mit  $\text{Hg}^{\text{II}}$ -Acetat.* 20 mg Hervin (**1**) wurden zu einer Lösung von 100 mg  $\text{Hg}^{\text{II}}$ -Acetat in 2 ml 10-proz. Essigsäure gegeben und 120 Min. auf 90° erwärmt. Erst nach 30 Min. bildete sich ein geringfügiger Niederschlag von  $\text{Hg}^{\text{I}}$ -Acetat, der abfiltriert wurde, worauf das Filtrat mit  $\text{H}_2\text{S}$  gesättigt wurde. Den Niederschlag hat man durch Kieselgel filtriert und mit verdünnter Essigsäure gewaschen. Das im Vakuum konzentrierte Filtrat stellte man ammoniakalisch und dampfte zur Trockne ab. Nach mehrmaligem Extrahieren mit Äther und Einengen fielen 8 mg amorphes, gelbes Produkt an, das dünnschichtchromatographisch zwei gleich intensive Flecke aufwies, von denen der eine sich als identisch mit Hervin (**1**) erwies.

Das Oxydationsprodukt (etwa 7 mg) in 2 ml abs. Äthanol gelöst, wurde einer Lösung von 20 mg  $\text{NaBH}_4$  in 1 ml Äthanol zugesetzt. Nach 12std. Stehen bei Raumtemperatur wurde die Lösung im Vakuum eingengt, dann mit 5 ml Wasser aufgenommen, mit Ammoniak alkalisiert und fünfmal mit je 10 ml Äther extrahiert. Der Auszug wies auf dem Dünnschichtchromatogramm einen mit dem Hervinol (**3**) identischen Fleck auf. Nach Entfernung des Lösungsmittels blieb ein hellgelber amorpher Rückstand von 5 mg zurück.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Aus *Vinca herbacea* W. K. wurde ein neues Alkaloid, Hervin, isoliert, für das im wesentlichen auf Grund spektroskopischer Befunde die Struktur **1** abgeleitet wurde.

Institut für Organische Chemie  
Bulgarische Akademie der Wissenschaften Sofia

Organisch-Chemisches Institut  
der Universität Zürich

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] B. PYUSKYULEV, I. KOMPIŠ, I. OGNJANOV & G. SPITELLER, Coll. czech. chem. Comm., im Druck (1967).
- [2] I. OGNJANOV, P. DALEV, H. DUTSCHEVSKA & M. MOLLOV, C. r. Acad. bulg. Sci. 77, 153 (1964).
- [3] I. OGNJANOV, B. PYUSKYULEV, I. KOMPIŠ & G. SPITELLER, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [4] N. MOLLOV, J. MOKRÝ, I. OGNJANOV & P. DALEV, C. r. Acad. bulg. Sci. 74, Nr. 1, 43 (1961); I. OGNJANOV & B. PYUSKYULEV, Chem. Ber. 99, 1008 (1966).
- [5] I. OGNJANOV, Chem. Ber. 99, 2052 (1966).
- [6] I. OGNJANOV, B. PYUSKYULEV & G. SPITELLER, Monatsh. Chem. 97, 857 (1966).
- [7] T. KISHI, M. HESSE, C. W. GEMENDEN, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, Helv. 48, 1349 (1965).
- [8] E. SCHENKER, Angew. Chem. 73, 81 (1961).
- [9] J. P. KUTNEY & R. T. BROWN, Tetrahedron 22, 321 (1966).
- [10] L. D. ANTONACCIO, N. A. PEREIRA, B. GILBERT, H. VORBRUEGGEN, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON, L. J. DURHAM & C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. 84, 2161 (1962).
- [11] G. SPITELLER & M. SPITELLER-FRIEDMANN, Monatsh. Chem. 94, 779 (1963); Ind. chim. belge 29, 357 (1964).
- [12] W. KLYNE, R. J. SWAN, N. J. DASTOOR, A. A. GORMAN & H. SCHMID, Helv. 50, 115 (1967).
- [13] N. J. DASTOOR, A. A. GORMAN & H. SCHMID, Helv. 50, 213 (1967).
- [14] M. HESSE, «Indolalkaloide in Tabellen», Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964, Ergänzungsband in Vorbereitung.