

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *G. Huber & A. Rossi*, *Helv.* **51**, 1185 (1968).
 [2] *L. Riesterer & R. Jaques*, *Experientia* **24**, 581 (1968).
 [3] *G. Zemplén, Z. Csürös & S. Angyal*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **70**, 1848 (1937).
 [4] *P. A. Seib*, *Carbohydrate Res.* **8**, 101 (1968).
 [5] *T. Iwashige & H. Saeki*, *Chem. pharm. Bull. (Tokyo)* **15**, 1803 (1967).
 [6] *M. Cerny, L. Kalvoda & J. Pacak*, *Coll. Czech. chem. Commun.* **33**, 1143 (1968).
 [7] *H. Ohle & K. Tessmar*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **71**, 1843 (1938).
 [8] *S. S. Bhattacharjee & P. A. J. Gorin*, *Canad. J. Chemistry* **47**, 1195 (1969).
 [9] *F. Micheel & U. Kreutzer*, *Liebigs Ann. Chem.* **722**, 228 (1969).
 [10] *R. E. Wing, C. L. Collins & J. N. BeMiller*, *J. Chromatography* **32**, 303 (1968).
 [11] *R. E. Wing & J. N. BeMiller*, *Carbohydrate Res.* **10**, 371 (1969).
 [12] *C. M. McCloskey*, *Advan. Carbohydrate Chem.* **72**, 137 (1957).
 [13] *A. Klemer*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **96**, 634 (1963).
 [14] *T. Ishikawa & H. G. Fletcher, Jr.*, *J. org. Chemistry* **31**, 563 (1959).
 [15] *I. Croon & B. Lindberg*, *Acta chem. scand.* **13**, 593 (1959).
 [16] *T. Iwashige & H. Saeki*, *Chem. pharm. Bull. (Tokyo)* **15**, 132 (1967).
 [17] *A. S. Meyer & T. Reichstein*, *Helv.* **29**, 152 (1946).
 [18] *R. E. Gramera, T. R. Ingle & R. L. Whistler*, *J. org. Chemistry* **29**, 1083 (1964).
 [19] *J. Gigg & R. Gigg*, *J. chem. Soc. (C)* **1966**, 82.
 [20] *R. Gigg & C. D. Warren*, *J. chem. Soc. (C)* **1968**, 1903.
 [21] *E. Zissis & H. G. Fletcher, Jr.*, *Carbohydrate Res.* **12**, 361 (1970).
 [22] *N. Pravidic & D. Kegljevic*, *Tetrahedron* **21**, 1897 (1965).
 [23] *W. J. Hickinbottom*, *J. chem. Soc.* **1928**, 3140.
 [24] *R. Gigg & C. D. Warren*, *J. chem. Soc. (C)* **1965**, 2205.
 [25] *E. Fischer & Ch. Rund*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **49**, 99 (1916).
 [26] Patentschrift der CIBA Aktiengesellschaft: *Brit. Pat.* 909 278 vom 31. 12. 1959.
 [27] *D. E. Hoiness, C. P. Wade & S. P. Rowland*, *Canad. J. Chemistry* **46**, 667 (1968).
 [28] *A. L. Bullock, V. O. Cirino & S. P. Rowland*, *Canad. J. Chemistry* **45**, 255 (1967).
 [29] *N. Roy & C. P. J. Glaudemans*, *Carbohydrate Res.* **8**, 214 (1968).
 [30] *C. E. Balou & H. O. L. Fischer*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 3188 (1954).
 [31] *F. Weygand & O. Trauth*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **85**, 57 (1952).
 [32] a) *B. P. Vaterlaus, J. Kiss & H. Spiegelberg*, *Helv.* **47**, 381 (1964); b) *J. Kiss & H. Spiegelberg*, *Helv.* **47**, 398 (1964).

46. Voacanga-Alkaloide VII. Desoxovobasin

von **K. A. Jaeggi** und **U. Renner**Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharmazentika
der CIBA-GEIGY AG, BaselHerrn Prof. Dr. *A. Wettstein* zum 65. Geburtstag gewidmet

(12. I. 72)

Summary. Acidic cleavage of vacamine under reductive conditions yields desoxovobasine which was correlated with a product obtained by C(3)-N fission of macusine B. Desoxovobasine can be transformed into indoline derivatives of a novel polycyclic system which has not yet been found among the naturally occurring indole alkaloids.

Im Zuge der Strukturermittlung des Vobasins [1] interessierte uns dessen Desoxo-derivat I, da es möglich erschien, über diese Substanz eine experimentelle Ver-

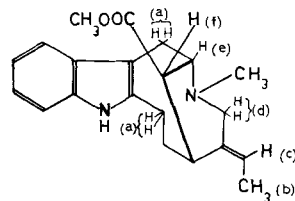
knüpfung mit Macusin B (II) herzustellen, aus dem durch Hydrogenolyse der C(3)-N-Bindung dasselbe Ringsystem wie bei I erhalten werden sollte [2].

Es gelang, Desoxovobasin (I) durch reduzierende Spaltung von Voacamin (III) [3] mit Zinn und Salzsäure in guter Ausbeute zu erhalten. Damit wurde der Vobasin-Anteil dieses aus Vobasinol und Voacangin synthetisierbaren [3] Bisindolalkaloids erstmals auch als Spaltprodukt erfasst.

Das so hergestellte Desoxovobasin wird durch sein UV.-Spektrum (λ_{\max} in Methanol 221 nm, $\log \epsilon = 4,42$; 282 nm, $\log \epsilon = 3,90$; 291 nm, $\log \epsilon = 3,84$) als 2,3-Dialkylindolderivat charakterisiert. Das IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 enthält Banden der Indol-NH-Gruppe bei $2,91\mu$ und der Ester-Gruppe bei $5,83\mu$. Die Struktur I ergibt sich im übrigen aus dem NMR.-Spektrum, dessen Signale in der Tab. angegeben und zugeordnet sind.

NMR.-Spektrum des Desoxovobasins und dessen Zuordnung

τ	Signal	J	I	Zuordnung
2,20	<i>s</i> (breit)		1	Indol-NH
2,5-3,1	<i>m</i>		4	arom. Protonen
4,67	<i>q</i> (breit)	6	1	c-Proton
8,34	<i>d, d</i>	6,18	3	b-Protonen
6,05	<i>d, t</i>	3,9	1	e-Proton
7,33	<i>t</i>	3	1	f-Proton
6,28	<i>d</i> (breit)	14	1	d-Protonen
6,7-7,0	<i>m</i>		4	a-Protonen
7,48	<i>s</i>		3	N-CH ₃
7,61	<i>s</i>		3	O-CH ₃



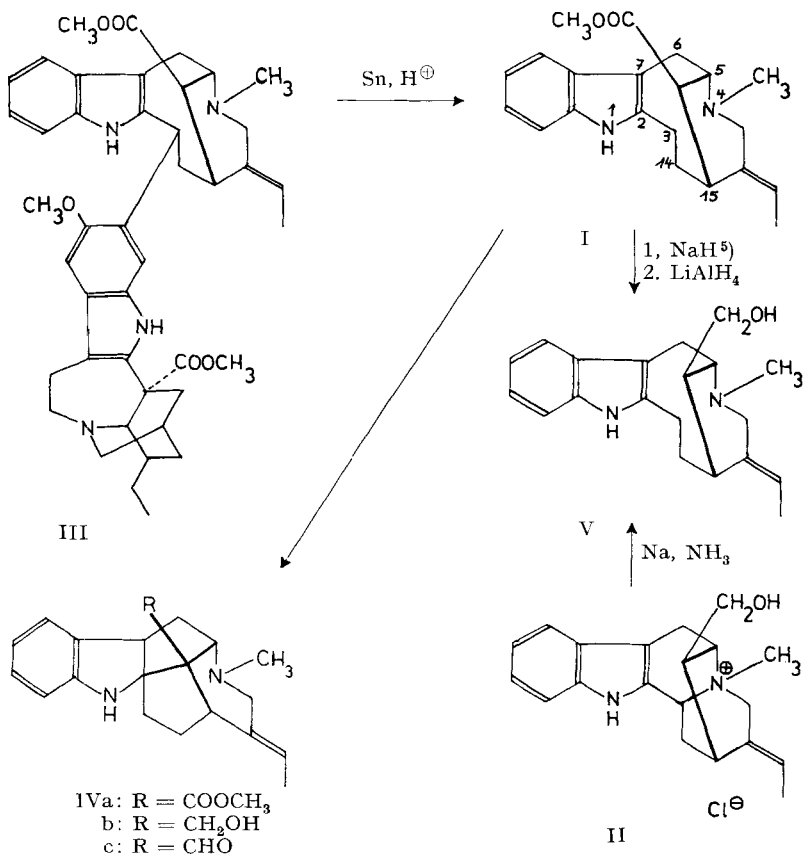
s = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *m* = Multiplett, J = Spin-Spin-Kopplungskonstante in Hz, I = relative Intensität des Signals

Wie im Vobasinol liegt auch hier die COOCH_3 -Gruppe räumlich dicht über dem aromatischen System, was in einem erhöhten τ -Wert für die OCH_3 -Gruppe zum Ausdruck kommt [6]. Im Spektrum des aus I durch basenkatalysierte Epimerisierung zugänglichen 16-*epi*-Desoxovobasins hingegen erscheint das Signal der Ester-Methylgruppe beim selben τ -Wert wie in 16-*epi*-Vobasinol ($\tau = 6,50$) [1].

Die Reduktion von 16-*epi*-Desoxovobasin mit LiAlH_4 führte zum Alkohol V. Ein mit diesem Alkohol aufgrund von Misch-Smp., IR.-Spektren und dünnschichtchromatographischem Verhalten identisches Produkt wurde bei der Reduktion von Macusin B (II) mit Natrium in flüssigem Ammoniak [2] erhalten. Diese Reaktionsfolge stellt eine zusätzliche Verknüpfung von Vobasin mit Macusin B dar¹⁾.

Bei weiteren Versuchen zur chemischen Abwandlung von Desoxovobasin wurde eine in dieser Reihe neue Ringschlussreaktion beobachtet. Die Reduktion von I mit LiAlH_4 in Tetrahydrofuran lieferte überraschenderweise nicht den dem Vobasindiol [1] entsprechenden primären Alkohol, sondern als einziges charakterisierbares Produkt einen Aldehyd $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ (C=O-Bande bei $5,83\mu$, in CH_2Cl_2 ; Singlett der CHO-

¹⁾ Vobasin wurde inzwischen durch Ringschluss seines Nor-Derivates Perivin [4] in Normacusin B übergeführt [3] [5].



Gruppe bei $\tau = 0,64$, in CDCl_3), der durch sein UV.-Spektrum (λ_{max} in Methanol 248 nm, $\log \epsilon = 3,92$; 302 nm, $\log \epsilon = 3,45$) als Indolinderivat gekennzeichnet ist. Durch NaBH_4 wurde dieser Aldehyd zum entsprechenden Alkohol reduziert, dessen NMR.-Spektrum die Signale eines der CH_2OH -Gruppe zuzuordnenden AB-Systems bei $\tau = 6,42$ ($d, J = 10,5$) und $6,62$ ($d, J = 10,5$) aufweist. Damit wird deutlich, dass die CH_2OH -Gruppe an ein quartäres C(16) gebunden ist. Dem durch LiAlH_4 -Reduktion aus I gebildeten Indolinderivat kann daher Struktur IVc zugewiesen werden, nach welcher ein transannularer Ringschluss zwischen C(2) und C(16) stattgefunden hat²⁾.

Dieser Ringschluss entspricht einer intramolekularen *Mannich*-Reaktion, die wahrscheinlich durch die Nachbarschaft von C(16) zu C(2) [8] begünstigt wird. Gemäss dem Mechanismus der *Mannich*-Reaktion konnte derselbe Ringschluss auch durch Säurekatalyse mit H_3PO_4 erzielt werden. Der dabei aus I gebildete Ester IVa ist ebenfalls durch sein UV.-Spektrum (λ_{max} in Methanol 249 nm, $\log \epsilon = 3,94$; 304 nm, $\log \epsilon = 3,46$) als Indolinderivat charakterisiert und wurde durch Reduktion mit

²⁾ Ein Ringschluss zwischen C(7) und C(16) unter Ausbildung eines Cyclobutanrings ist aus mechanistischen Gründen auszuschliessen.

LiAlH_4 in den entsprechenden Alkohol übergeführt. Dieser erwies sich nach Smp., Misch-Smp., dünn-schichtchromatographischem Verhalten und IR.-Spektrum als identisch mit dem aus dem oben erwähnten Aldehyd IVc erhaltenen Alkohol IVb.

Beim 16-*epi*-Desoxovobasin liess sich bei gleicher Behandlung mit H_3PO_4 kein solcher Ringschluss erzwingen.

Durch die Struktur IV wird den zahlreichen, in natürlichen Indolalkaloiden vorkommenden Ringsystemen [7] ein weiteres, künstliches, hinzugefügt. Es erscheint biogenetisch möglich, dass Alkaloide dieses Typs eines Tages auch in der Natur aufgefunden werden.

Für die Analysen danken wir dem Mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. H. Wagner), für die Aufnahme der Spektren und seine Hilfe bei der Interpretation Herrn Dr. H. Fritz, Physikalisch-Chemische Abteilung der CIBA-GEIGY AG, Basel.

Experimenteller Teil³⁾

Desoxovobasin (I). 100 g Voacamin (III) wurden in 500 ml Eisessig gelöst, in einen Sulfierkolben mit Vibro-Mischer, Kühler und Tropftrichter gebracht und mit einem Gemisch von 300 ml Eisessig und 100 ml HCl 1:1 (*v/v*) versetzt. Dann wurden nacheinander 50 g Sn-Pulver und 1 g HgCl_2 zugefügt und im Ölbad unter Rühren auf 100–110° gehalten. Innerhalb 1½ Std. wurde eine Lösung von 1 g HgCl_2 in 30 ml konz. HCl zugetropft. Danach wurden weitere 15 g Sn-Pulver zugefügt und eine Lösung von 0,3 g HgCl_2 in 10 ml konz. HCl inert 1½ Std. zugetropft. Das Gemisch wurde nun auf 60° abgekühlt und mit 150 g Natriumacetat versetzt. Sobald dieses sich gelöst hatte, wurden 50 g Zinkstaub eingetragen. Nach 1 Std. Rühren bei 60° war alles Zinn in metallischer Form ausgefällt. Der Kolbeninhalt wurde durch ein *Hyflo*-Bett abgenutscht und mit Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Sirupdicke eingengt, mit 500 ml Wasser verdünnt und unter Eiszusatz mit konz. NH_3 alkalisch gemacht. Dreimalige Extraktion der ausgefallenen Basen mit Benzol/Äther-1:1, Waschen des Extraktes mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum gab 96 g Rückstand. Kristallisation aus Äther lieferte 22,6 g rohes Desoxovobasin (I) vom Smp. 112–115°. Die aus den ätherischen Mutterlaugen durch Eindampfen erhaltenen Rückstände (71,7 g) wurde einer 25stufigen *Craig*-Verteilung zwischen Citronensäure-Phosphat-Puffer vom pH 4,6 und Benzol/Äther 1:1 unterworfen. Die Fraktionen 5–15 wurden zusammengefasst, eingedampft und der Rückstand aus Äther kristallisiert, wobei 4,2 g Desoxovobasin (I) erhalten wurden. Dieses wurde zusammen mit der Hauptmenge aus Äther umkristallisiert; Smp. 118–120°, $\text{pK}^*_{\text{MCS}} = 7,11$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (338,45) Ber. C 74,52 H 7,74 N 8,28% Gef. C 74,30 H 7,74 N 8,34%

Aus den Fraktionen 16–22 fielen keine Kristalle aus. Aus den Fraktionen 23–24 erhielt man 27,5 g unverändertes krist. Voacamin (III). Das eingengte Filtrat gab nach Animpfen 6,5 g krist. Voacangin. Beide Substanzen wurden durch ihre Schmelzpunkte und den Vergleich im Dünn-schichtchromatogramm mit authentischem Material identifiziert.

Reduktion von Desoxovobasin (I) mit LiAlH_4 zu IVc. 1,0 g Desoxovobasin (I) wurden in 80 ml abs. THF, gelöst mit 1,0 g LiAlH_4 versetzt und 2½ Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Danach wurde abgekühlt, in 50 ml 30proz. *Seignettesalz*lösung gegossen und dreimal mit Äther extrahiert. Waschen, Trocknen und Eindampfen des Extrakts gab 0,8 g Rohprodukt, das an 30 g Aluminiumoxid *Woelm*, neutral, Aktivitätsstufe III, chromatographiert wurde. Elutionsmittel Benzol, Fraktionen à 30 ml. Aus den Fraktionen 2–4 erhielt man nach Umkristallisation des Rückstandes aus Petroläther 320 mg farblose Nadeln des Aldehyds IVc vom Smp. 152–156°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ Ber. C 77,88 H 7,84 N 9,08 O 5,19%
(308,42) Gef. „ 77,80 „ 7,76 „ 9,32 „ 5,15%

Reduktion des Aldehyds IVc mit NaBH_4 zu IVb. 142 mg Aldehyd IVc wurden in 5 ml Methanol gelöst und mit der doppelmolaren Menge NaBH_4 versetzt. Nach 2 Std. wurde die Lösung im

³⁾ Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert; pK^*_{MCS} wurde nach W. Simon, E. Kováts, L. H. Chopard-dit-Jean & E. Heilbronner, *Helv.* 37, 1872 (1954), gemessen.

Vakuum bei 20° zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Wasser und Chloroform aufgenommen. Der Chloroformextrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab aus Chloroform/Äther 120 mg farblose Kristalle IVb. Smp. 215–218°.

C₂₀H₂₆N₂O (310,44) Ber. C 77,38 H 8,44 N 9,02% Gef. C 77,04 H 8,39 N 9,02%

Cyclisierung von Desoxovobasin (I) zu IVa. 20,0 g Desoxovobasin (I) wurden mit 100 g 98proz. H₃PO₄ über Nacht auf dem Wasserbad auf 90–95° erhitzt, sodann abgekühlt, in 1 l Eiswasser gegossen, unter Eiszusatz durch NH₃ alkalisch gestellt und dreimal mit Äther extrahiert. Die gewaschenen und getrockneten Extrakte gaben nach dem Eindampfen auf Zusatz von Petroläther 6,5 g Kristalle IVa. Aus Petroläther umkristallisiert, Smp. 124–125°.

C₂₁H₂₆N₂O₂ (338,45) Ber. C 74,52 H 7,74 N 8,28% Gef. C 74,7 H 7,9 N 8,2%

Reduktion des Esters IVa mit LiAlH₄ zu IVb. 60 mg des Esters IVa wurden in 5 ml abs. THF gelöst und mit überschüssigem LiAlH₄ 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde mit 30proz. Seignettesalzlösung versetzt und mit Benzol/Äther 1:1 extrahiert. Der gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Extrakt wurde eingedampft. Beim Aufnehmen in Äther gab der Rückstand 25 mg farblose Kristalle vom Smp. 206–208°, die im Dünnschichtchromatogramm gleiche Laufstrecke wie der aus dem Aldehyd IVc mit NaBH₄ erhaltene Alkohol IVb zeigten. Nach dem Umkristallisieren war der Smp. 214–215°; der Misch-Smp. zeigte keine Depression.

16-epi-Desoxovobasin. 2,0 g Desoxovobasin (I) wurden in 50 ml abs. Toluol mit 2,5 g NaH (50proz. Suspension in Mineralöl) 3 Std. unter N₂ und unter Rühren am Rückfluss erhitzt⁴⁾. Dann wurde unter Eiskühlung mit 2N HCl zersetzt und die Toluolphase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde schwach ammoniakalisch gemacht und zweimal mit Benzol/Äther 1:1 extrahiert. Waschen, Trocknen und Eindampfen ergab nach Kristallisation aus CH₃OH 1,45 g 16-epi-Desoxovobasin, Smp. 241–243°.

C₂₁H₂₆N₂O₂ (338,45) Ber. C 74,52 H 7,74 N 8,28% Gef. C 74,03 H 7,58 N 8,15%

Verknüpfung von 16-epi-Desoxovobasin mit Macusin B (II). – a) 1,00 g 16-epi-Desoxovobasin wurde unter den für die Reduktion von Desoxovobasin (I) angegebenen Bedingungen mit LiAlH₄ reduziert und aufgearbeitet: 905 mg Rückstand, der aus Äther 785 mg des Alkohols V gab, nach Umkristallisieren Smp. 175–177°.

b) 0,50 g Masucin B (Chlorid) wurden unter Rühren in ca. 50 ml flüssigem Ammoniak suspendiert und ca. 1 g Natrium in kleinen Stücken eingetragen. Nach einer Stunde liess man den Ammoniak aus der tiefblauen Lösung bei 20° abdampfen. Der Rückstand wurde mit wenig Äthanol versetzt, mit Wasser verdünnt und dreimal mit Benzol/Äther 1:1 extrahiert. Die gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Extrakte gaben durch Eindampfen und Kristallisation aus Äther 280 mg Alkohol V, Smp. 173–175°.

C₂₀H₂₆N₂O (310,44) Ber. C 77,38 H 8,44 N 9,03% Gef. C 77,76 H 8,53 N 9,25%

Nach dünnschichtchromatographischem Verhalten, Misch-Smp. und IR.-Spektrern waren die Präparate nach a) und b) identisch. UV.-Spektrum (CH₃OH), λ_{max} in nm (log ε): 224 (4,53), 282 (3,87), 290 (3,82); IR.-Spektrum (CH₂Cl₂), in μ: 2,79 (OH frei), 2,90 (NH), 3,15 (OH assoziiert), keine Carbonylbande.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] U. Renner, D. A. Prins, A. L. Burlingame & K. Biemann, *Helv.* **46**, 2186 (1963).
- [2] L. J. Dolby & D. L. Booth, *J. Org. Chemistry* **30**, 1550 (1965).
- [3] G. Büchi, R. E. Manning & S. A. Monti, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1893 (1963); **86**, 4631 (1964).
- [4] G. H. Svoboda, *J. pharm. Sci.* **47**, 834 (1958); G. H. Svoboda, N. Neuss & M. Gorman, *J. pharm. Sci.* **48**, 659 (1959).
- [5] M. Gorman & J. Sweeny, *Tetrahedron Letters* **1964**, 3105.
- [6] M. P. Cava, S. K. Talapatra, J. A. Weisbach, B. Douglas & G. O. Dudek, *Tetrahedron Letters* **1963**, 53.
- [7] M. Hesse, *Indolalkaloide in Tabellen*, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1964.
- [8] H. Jaggi & U. Renner, *Chimia* **18**, 173 (1964).

⁴⁾ Die Epimerisierung lässt sich auch mit NaOCH₃ in Methanol unter denselben Bedingungen wie beim Vobasin [1] durchführen.