

301. Tubotaiwin-N-oxid aus der Wurzelrinde von *Conopharyngia johnstonii* Stapf¹⁾

148. Mitteilung über Alkaloide²⁾

von **M. Pinar***, **U. Renner****, **M. Hesse** und **H. Schmid**

Instituto de Química Orgánica General, Madrid*,
Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharma der CIBA-Geigy AG, Basel**
und

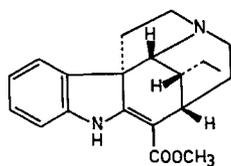
Organisch-chemisches Institut der Universität
CH-8001 Zürich, Rämistrasse 76

(9. 10. 72)

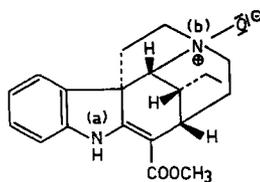
Summary. From the root bark of *Conopharyngia johnstonii* Stapf (*Apocynaceae*) the hitherto unknown tubotaiwine-N-oxide (**2**) together with tubotaiwine (**1**) were isolated and characterized.

In den letzten Jahren sind in der Natur einige N_(b)-Oxide von Indolalkaloiden aufgefunden worden. Es handelt sich um Harmanin [2], Olivacin-N-oxid [3], Alkaloid Ld 85 [4], Venoxidin [5], Kopsinolin [6], Pleiocarpolin [6], Pleiocarpolinin [6], Voacamin-N-oxid [7], Schizozysin-N-oxid, cf. [8], Pleurosin [9], Rhynchophyllin-N-oxid [10], Isorhynchophyllin-N-oxid [10], Rhazidigenin-N-oxid [11].

Bei unseren Untersuchungen über die Alkaloide aus der namentlich in Ostafrika (Kenia, Uganda, Tansania) vorkommenden Apocynaceae *Conopharyngia johnstonii* Stapf haben wir aus der relativ alkaloidreichen Wurzelrinde neben dem bekannten (+)-Tubotaiwin (**1**) auch dessen N_(b)-Oxid **2** isoliert. **2** ist das erste N_(b)-Oxid der zur Condyllocarpin-Gruppe [12] gehörenden Alkaloide.



1, Tubotaiwin



2, Tubotaiwin-N_(b)-oxid

Tubotaiwin (**1**) ist früher in den Apocynaceen *Aspidosperma limae* [13] und *Pleio-carpa pycnantha* var. *tubicina* [14] aufgefunden worden.

Das aus *C. johnstonii* isolierte Tubotaiwin-N-oxid ist kristallisiert, zeigt ein $pK_{MCS}^* = 5,11$ und ist rechtsdrehend ($[\alpha]_D = +588^\circ$, $CHCl_3$); es besitzt praktisch dasselbe UV.-Spektrum wie **1**. Durch Reduktion mit SO_2 wird das neue Alkaloid in (+)-**1** umgewandelt, aus dem es seinerseits durch Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure glatt gebildet wird.

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen am Symposium Hispano-francés, 10.–17. 9. 1972, La Laguna (Tenerife) España.

²⁾ 147. Mitteilung, vgl. [1].

Massenspektrometrisch verhalten sich die N_(b)-Oxide von Indolalkaloiden recht unterschiedlich, vgl. [15]. Das Spektrum von Tubotaiwin-N_(b)-oxid (**2**) ist gekennzeichnet durch Signale bei M⁺ (m/e 340), [M–O]⁺ (m/e 324) und [M–H₂O]⁺ (m/e 322). Von diesen drei Ionen, die auch durch Ionisation der thermisch gebildeten Fragmente entstanden sein könnten, leiten sich die kleineren Bruchstücke ab, vgl. exp. Teil.

Die ORD.-Kurve von **2** entspricht weitgehend derjenigen von **1** [16]³⁾.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: vgl. [17].

Extraktion der Wurzelrinde von Conopharyngia johnstonii Stapf: Die Droge stammt aus Mulungu (Zaire; ehem. belg. Kongo) INEAC Muster-Nr. 3324 (durch Vermittlung von Dr. F. Haerdi). 2 kg gemahlene Wurzelrinde wurden 3mal mit je 4 l Methanol ausgerührt, der Extrakt durch Filtration vom Pflanzenmaterial abgetrennt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde 2mal mit je 150 ml 2N Essigsäure und einmal mit 150 ml 1N Schwefelsäure ausgezogen, die wässrig-sauren Lösungen vereinigt, durch Filtration über Hyflo geklärt, mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Benzol extrahiert. Die Benzolphase wurde 2mal mit je 75 ml 2N Schwefelsäure ausgeschüttelt und die in der wässrig-sauren Lösung enthaltenen Alkaloide durch Versetzen mit konz. Ammoniaklösung freigesetzt und mit Äther extrahiert. Nach dem Eindampfen zur Trockne verblieben 37,0 g Gesamtalkaloide (1,85% des Drogengewichtes) als fester Schaum.

35 g dieser Gesamtalkaloide wurden einer 26-stufigen *Craig*-Verteilung zwischen Citronensäure/Phosphat-Puffer nach *McIlvain* von pH 4,6 und Benzol/Äther 1:1 unterworfen. Man erhielt als Fraktionen 0–8 13,4 g «Starke Basen», als Fraktion 9–18 6,2 g «Mittelstarke Basen» und als Fraktionen 19–26 4,4 g «Schwache Basen».

12,8 g der «Starken Basen» hat man an 300 g Aluminiumoxid (Aktivität II, *Merck*), chromatographiert: Elution mit Benzol gab Fraktion B-1 (5,5 g), mit Benzol+5% Chloroform B-2 (2,8 g), mit Benzol+50% Chloroform B-3 (2,0 g) und mit Benzol+20% Methanol B-4 (1,2 g).

Die Fraktion B-1 (5,5 g) wurde an 150 g Kieselgel (*Merck* 0,05–0,2 mm) chromatographiert: Chloroform gab Fraktion B-1-1 (0,8 g), die alkaloidfrei war. Durch Elution mit Chloroform/Methanol 50:1 erhielt man Fraktion B-1-2 (2,0 g), die im wesentlichen Tubotaiwin (**1**) und Tubotaiwin-N-oxid (**2**) im ungefähren Verhältnis von 6:1 enthielt.

Zur Trennung von Tubotaiwin (**1**) und dessen N-Oxid **2** wurden je 100 mg der Fraktion B-1-2 an Kieselgel HF₂₅₄ mit Äther/Methanol/Hexan 3:2:1 der präparativen Schichtchromatographie unterworfen. Man erhielt aus 100 mg der Fraktion B-1-2 65 mg reines Tubotaiwin (**1**) (Rf 0,18) und 10 mg Tubotaiwin-N-oxid (**2**) (Rf 0,12).

Das amorphe *Tubotaiwin* $[\alpha]_D^{25} = +628^\circ \pm 10^\circ$ ($c = 0,80$; CHCl₃) erwies sich auf Grund der spektroskopischen Daten (IR.-Spektren in CS₂ und CCl₄; MS.-Daten) sowie der Rf-Werte in drei verschiedenen Lösungsmittelsystemen als identisch mit (+)-Tubotaiwin aus *Pleiocarpa pycnantha* (K. Schum.) Stapf var. *tubicina* (Stapf) Pichon [14]. Aus Äther lässt sich ziemlich schwierig kristallisiertes **1** vom Smp. 101–103° erhalten.

Tubotaiwin-N-oxid (**2**) wurde aus Aceton umkristallisiert. Beim Erhitzen wird bei 130° Sintern, bei 170° Schmelzen, um 200° Erstarrung und schliesslich bei 224° Zersetzung beobachtet. $[\alpha]_D^{25} = +588^\circ \pm 10^\circ$ ($c = 1,199$; CHCl₃), $[\alpha]_D = +375^\circ \pm 9^\circ$ ($c = 0,057$; Methanol aus ORD.) ORD. ($c = 0,057$, Methanol): Extrema 246 nm ($[\Phi] = -61\ 520^\circ$, T), 258 ($[\Phi] = -36\ 690^\circ$, Sch), 265 ($[\Phi] = -29\ 400^\circ$, Sch), 272 ($[\Phi] = -26\ 580^\circ$, G), 279 ($[\Phi] = -31\ 810^\circ$, Sch), 287 ($[\Phi] = -46\ 390^\circ$, Sch), 298 ($[\Phi] = -56\ 790^\circ$, T), 300 ($[\Phi] = -56\ 510^\circ$, G), 348 ($[\Phi] = +34\ 810^\circ$, G), 0° bei 229 und 326 nm. CR. wie **1**, blau → violett. pK_{MCS} = 5,11. UV.: λ_{\max} 206 (3,90), 230 (4,05), 293 (3,96), 326 (4,07); λ_{\min} 211 (3,87), 257 (3,10), 305 (3,89). IR. (CCl₄): 3342 (NH), 1680 (β -Anilino-acryl-

³⁾ Der in [16] angegebene ORD.-Wert für (+)-Tubotaiwin (**1**) bei 339 nm ist nicht ein Tal, sondern ein Gipfel.

cter), 1604. MS.: 340 (M^+ , 6), 324 (18), 322 (15), 309 (4), 293 (5), 291 (5), 281 (7), 267 (11), 265 (12), 264 (11), 263 (11), 253 (22), 229 (40), 225 (12), 222 (16), 221 (13), 208 (14), 194 (22), 193 (16), 182 (25), 180 (38), 167 (32), 156 (10), 154 (13), 140 (7), 124 (9), 115 (9), 95 (62), 87 (28), 84 (68), 71 (100). Zum Vergleich sei noch das MS. von Tubotaiwin (**1**) angeführt: 324 (M^+ , 23), 309 (3), 293 (4), 281 (3), 267 (8), 265 (8), 253 (8), 240 (6), 229 (38), 197 (8), 194 (12), 182 (16), 181 (16), 180 (28), 167 (25), 162 (M^{++} , 8), 154 (9), 95 (64), 84 (29), 71 (100).

Reduktion von Tubotaiwin-N-Oxid (2) zu Tubotaiwin (1). 50 mg **2** löste man in ca. 3 ml flüss. SO_2 . Nach 24 Std. Stehenlassen bei -20° wurde verdampft, mit ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt und mit Äther aufgearbeitet. Aus der Ätherphase erhielt man durch präparative Schichtchromatographie an Kiesegel mit Äther/Methanol/Hexan 3:2:1 38 mg Tubotaiwin (**1**) vom $[\alpha]_D^{20} = +615^\circ \pm 10^\circ$ ($c = 0,74$; CHCl_3). Das Reduktionsprodukt erwies sich auch im Rf-Wert und den IR.-Spektrern (CS_2) als identisch mit Tubotaiwin (**1**).

Umwandlung von Tubotaiwin (1) in sein N-Oxid (2). 100 mg Tubotaiwin (**1**) in 30 ml N,N-Dimethylformamid gab man in eine Lösung von 150 mg *m*-Chlorperbenzoesäure in 5 ml CHCl_3 . Nach 24 Std. bei 20° war praktisch kein **1** mehr vorhanden. Man verdünnte mit Wasser und schüttelte erschöpfend mit Chloroform aus. Die Chloroformlösung wurde mit 5proz. wässriger Natronlauge gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach präparativer Schichtchromatographie (Kiesegel; Äther/Methanol/Hexan 3:2:1) erhielt man 80 mg Tubotaiwin-N-oxid (**2**), das aus Aceton Nadeln mit dem oben beschriebenen Verhalten gab. $[\alpha]_D^{20} = +578^\circ \pm 10^\circ$ ($c = 0,965$; CHCl_3). Die Verbindung erwies sich auch auf Grund des Rf-Wertes und des IR.-Spektrums (CS_2) als identisch mit natürlichem Tubotaiwin-N-oxid.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. Savařkan, I. Kompiř, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 55, 2861 (1972).
- [2] B. Abdusalomov, A. S. Sadykov & K. A. Aslanov, *Nauchn. Tr. Taschkentsk. Gos. Univ.* 263, 3 (1964); *Chem. Abstr.* 63, 3314 (1965).
- [3] B. Gilbert, A. P. Duarte, Y. Nakagawa, J. A. Joule, S. E. Flores, J. A. Brissolose, J. Campello, E. P. Carrazzoni, R. J. Owellen, E. C. Blosssey, K. S. Brown & C. Djerassi, *Tetrahedron* 21, 1141 (1965).
- [4] H. H. A. Linde, *Helv.* 48, 1822 (1965).
- [5] A. Chatterjee, P. L. Majumder & A. B. Ray, *Tetrahedron Letters* 1965, 159.
- [6] D. W. Thomas, H. Achenbach & K. Biemann, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 3423 (1966).
- [7] F. Puisieux, J.-P. Devissaguet, C. Miet & J. Poisson, *Bull. Soc. chim. France* 1967, 251.
- [8] N. Bild & M. Hesse, *Helv.* 50, 1885 (1967).
- [9] N. Neuss, M. Gorman, N. J. Cone & L. L. Huckstep, *Tetrahedron Letters* 1968, 783.
- [10] A. H. Beckett, D. Dwuma-Badu & R. E. Haddock, *Tetrahedron* 25, 5961 (1969).
- [11] P. Tunman & D. Wolf, *Z. Naturforsch.* 248, 1665 (1969).
- [12] I. Kompiř, M. Hesse & H. Schmid, *Lloydia* 34, 269 (1971).
- [13] M. Pinar & H. Schmid, *Liebigs Ann. Chem.* 668, 97 (1963).
- [14] W. G. Kumř, M. B. Patel, J. M. Rowson & H. Schmid, *Helv.* 47, 1497 (1964).
- [15] M. Hesse, «Fortschritte der Massenspektrometrie, Alkaloide Teil I, Indolalkaloide», Verlag Chemic, Weinheim, im Druck.
- [16] W. Klyne, R. J. Swan, B. W. Bycroft, D. Schumann & H. Schmid, *Helv.* 48, 443 (1965).
- [17] J. Naranzo, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 55, 1849 (1972).