

8,9-seco-8-Oxo-erythromycin-A-9-oic-acid-6,9-lactone (**10**). 8,9-seco-8-Oxo-erythromycin-A-9-oic-acid-6,9-lactone (**10**) was formed as a by-product (10-20%) in a number of oxidations of 8,9-anhydro-erythromycin-A-6,9-hemiacetal (**6b**) with excess *m*-chloroperbenzoic acid both in the presence and absence of aqueous sodium hydrogen carbonate. Yields were erratic, and the conditions favoring its formation were not defined. **10** was isolated by countercurrent distribution employing the biphasic system adapted from that employed for partition column chromatography [8]. The more hydrophilic fractions were chromatographed on Sephadex LH-20 in chloroform/hexane 1:1. **10** was recrystallized from chloroform/hexane, and melted 162-168° (dec.), $[\alpha]_D^{26} = -57^\circ$ ($c = 0.82$), $\tilde{\nu}_{\max}$ 3540, 1724, 1705 (shoulder) cm^{-1} .

$\text{C}_{37}\text{H}_{65}\text{NO}_{14}$ (747.898) Calc. C 58.42 H 8.68 N 1.70% Found C 59.42 H 8.76 N 1.87%

REFERENCES

- [1] P. Kurath, J. R. Martin, J. Tanadier, A. W. Goldstein, R. S. Egan & D. A. Dunnigan, *Helv.* 56, 1557 (1973).
- [2] P. Kurath, U. S. Pat. 3,674,773 (July 4, 1972).
- [3] P. Kurath, P. H. Jones, R. S. Egan & T. J. Perun, *Experientia* 27, 362 (1971).
- [4] G. O. Aspinall, R. R. King & Z. Pawlak, *Canad. J. Chemistry* 51, 388 (1973); G. O. Aspinall & R. R. King, *Canad. J. Chemistry* 51, 394 (1973).
- [5] R. L. Foltz, L. A. Mitscher & M. I. Levenberg, 17th Annual Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, May 18-23, 1969, Dallas, Texas, Paper No. 119, p. 343; L. A. Mitscher, R. L. Foltz & M. I. Levenberg, *Org. Mass Spectrom.* 5, 1229 (1971); P. Kurath & R. S. Egan, *Helv.* 54, 523 (1971).
- [6] L. A. Mitscher, B. J. Slater, T. J. Perun, P. H. Jones & J. R. Martin, *Tetrahedron Letters* 1969, 4505.
- [7] P. H. Jones, T. J. Perun, E. K. Rowley & E. J. Baker, *J. med. Chemistry* 15, 631 (1972).
- [8] N. L. Oleinick & J. W. Corcoran, *J. biol. Chemistry* 244, 727 (1969).
- [9] E. H. Flynn, M. V. Sigal, Jr., P. F. Wiley & K. Gerzon, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 3121 (1954).
- [10] D. N. Kirk & J. M. Wiles, *Chem. Commun.* 1970, 518.

280. Die Isolierung weiterer Alkaloide aus *Pleiocarpa talbotii* WERNHAM

150. Mitteilung über Alkaloide¹⁾

von Mariano Pinar*), Manfred Hesse und Hans Schmid

*) Instituto de Quimica Organica General, C.S.I.C. Juan de la Cierva 3, Madrid 6
und

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

(8. X. 73)

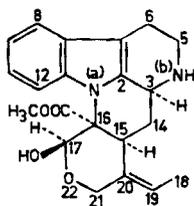
Summary. From the leaves of the *Apocynaceae* *Pleiocarpa talbotii* WERNHAM three new indole alkaloids were isolated and identified as 3,4,5,6-tetrahydroalbotine (**2**), 5,6-dehydroalbotine (**3**) and deformyl talbotinic acid methylester (**4**). From the stem bark of the same plant normacusine B (tombozine) was isolated.

Aus der in Westafrika heimischen *Apocynaceae* *Pleiocarpa talbotii* WERNHAM wurden bisher die folgenden Indolalkaloide isoliert: Aus den Blättern Talbotin (**1**) [2] und aus der Stammrinde Talcarpin [3], Talpinin [3] und 16-epi-Affinin [3].

Bei der Chromatographie der Talbotin-Mutterlaugen konnten neben Talbotin (**1**) in kleinen Mengen drei weitere, neue Alkaloide isoliert werden: 3,4,5,6-Tetrahydro-

¹⁾ 149. Mitt., vgl. [1].

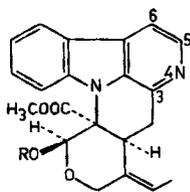
talbotin (2), 3,4-Didehydrotalbotin (3) und Deformyl-talbotinsäure-methylester (4). Aus Fraktionen des Stammrindenextraktes konnte ferner Normacusin B (= Tombozin) (7) [4–6] gewonnen werden.



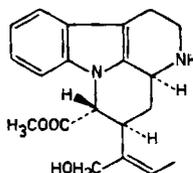
1 Talbotin

Die Strukturzuordnung der Alkaloide war aufgrund ihrer charakteristischen Massenspektren sehr leicht möglich, vgl. [2] [5] [7].

3,4,5,6-Tetrahydrotalbotin (2, $C_{21}H_{20}N_2O_4$, $M = 364$, Smp. 189° , $[\alpha]_D = -211^\circ$ (Methanol)) wurde bei Behandlung mit methanolischer Salzsäure in den entsprechenden Methyläther 5 ($M = 378$, Smp. $212-214^\circ$, $[\alpha]_D = -230^\circ$ (Methanol)) umgewandelt. Letzterer liess sich aus Talbotin-methyläther durch Dehydrierung mit



- 2 R = H
 3 R = H, 5,6-Dihydro-
 5 R = CH_3
 6 R = CH_3 , 5,6-Dihydro-

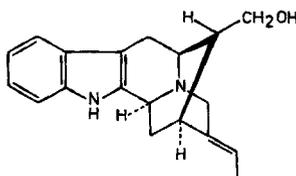


4 Deformyl-talbotinsäure-methylester

Maleinsäure/Palladiumschwarz herstellen [2]. Beide Präparate stimmen in allen Eigenschaften, auch in Bezug auf die spezifische Drehung, überein.

3,4-Didehydrotalbotin (3, $C_{21}H_{22}N_2O_4$, $M = 366$, Smp. 196° , $[\alpha]_D = -182^\circ$ (Methanol)) wurde ebenfalls in den korrespondierenden Methyläther 6 überführt, der bei der bereits erwähnten Dehydrierungsreaktion als Nebenprodukt anfiel [2]. Auch diese beiden Präparate waren identisch.

Deformyl-talbotinsäure-methylester (4, $C_{20}H_{24}N_2O_3$, $M = 340$, Zersetzungsbeginn 240° , $[\alpha]_D = +111^\circ$ (Methanol)) konnte direkt mit einem Abbauprodukt aus Talbotin (1) identifiziert werden, das aus dem Alkaloid beim 5stdg. Stehen mit 1proz. Natrium-



7 Normacusin B

methylat-Lösung bei 20° als Hauptprodukt **4** [2] entstand. Während die Dehydrierungsprodukte **2** und **3** sicher natürlichen Ursprungs sind, ist es nicht ausgeschlossen, dass **4** ein Artefakt ist, welches bei der Extraktion und Aufarbeitung entstanden sein könnte.

Normacusin B (\equiv Tombozin [4], **7**, $C_{19}H_{22}N_2O$, $M = 294$, Smp. 243–245°, $[\alpha]_D = +30^\circ$ (Methanol)) stimmt in seinen Eigenschaften mit den in der Literatur publizierten Daten überein, vgl. [4–6] [8]. Der direkte Vergleich mit einem authentischen Präparat bestätigte die Identität²⁾.

Zu danken haben wir den Herren Dr. *W. Vetter* (Basel) für hochaufgelöste Massenspektren, Dr. *K. Noack* (Basel) für ORD.-Messungen und dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Unterstützung dieser Arbeit. *M. P.* dankt der «*Fundacion Juan March*» (Madrid) für eine «*Ayuda a la Investigacion*» año 1971.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen, vgl. [3], IR.-Spektren jedoch in KBr.

1. *Isolierung von 3,4,5,6-Tetrahydrotalbotin (2), 3,4-Didehydrotalbotin (3) und von Deformyltalbotinsäure-methylester (4)*. Bei der früher beschriebenen Extraktion von 1,17 kg getrockneten pulverisierten Blättern von *Pleiocarpa talbotii* WERNHAM erhielt man 16 g Rohalkaloide, aus denen durch Kristallisation aus Äthanol 11 g Talbotin (**1**) gewonnen werden konnten [2]. Aus der dabei angefallenen Mutterlauge liessen sich aus Äthanol weitere 2,8 g Talbotin kristallisieren. Die Schichtchromatographie der letzten Mutterlauge (Kieselgel *Merck* HF₂₅₄; Chloroform/Hexan/Methanol 12:4:1) ergab zwei weitere Alkaloide, nämlich 120 mg 3,4,5,6-Tetrahydrotalbotin (**2**, schnellst wandernd), 80 mg 3,4-Didehydrotalbotin (**3**) und schliesslich noch 1,1 g rohes Talbotin. Aus dem letzten Präparat konnte durch erneute Schichtchromatographie (Kieselgel HF₂₅₄, Chloroform/Hexan/Methanol 15:5:2) neben 710 mg Talbotin (**1**) 40 mg Deformyltalbotinsäure-methylester (**4**) erhalten werden.

2. *3,4,5,6-Tetrahydrotalbotin (2)*. Nach mehrfacher Umkristallisation aus Aceton erhielt man 30 mg Nadeln, Smp. 189°. $[\alpha]_D^{25} = -211^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,294$, Methanol), $= -205^\circ \pm 7^\circ$ (aus ORD.). – ORD. ($c = 0,071$, Methanol), Extrema: 244 ($[\varnothing] = -24150^\circ$, Sch), 249 ($[\varnothing] = -41250^\circ$, T), 253 ($[\varnothing] = -23000^\circ$, G), 257 ($[\varnothing] = -34310^\circ$, T), 264 ($[\varnothing] = -7610^\circ$, G), 270 ($[\varnothing] = -18530^\circ$, T), 286 ($[\varnothing] = +3280^\circ$, Sch), 293 ($[\varnothing] = +8970^\circ$, G), 298 ($[\varnothing] = +4870^\circ$, Sch), 307 ($[\varnothing] = +2750^\circ$, T), 322 ($[\varnothing] = +6370^\circ$, G), 331 ($[\varnothing] = +4550^\circ$, Sch), 344 ($[\varnothing] = -270^\circ$, Sch), 358 ($[\varnothing] = -11830^\circ$, T), 0° bei 240, 283, 341. – UV.: λ_{max} 235 (4,59), 240 (4,58), 281 (3,93), 287 (4,24), 339 (3,79), 352 (3,88); λ_{min} 238 (4,58), 270 (3,63), 283 (3,92), 296–300 (2,45), 345 (3,70), Schulter 251 (4,33), Inflexion 278 (3,90). – IR.: 1744 (COOCH₃), 1732, 1712, 1625, 1605. – MS.: 364 (M^+), vgl. [2]. – CR.: schwach braun.

3. *3,4-Didehydrotalbotin (3)*. Durch Umkristallisation der Rohbase (80 mg) aus Methanol liessen sich 12 mg Nadeln vom Smp. 196° isolieren. $[\alpha]_D^{25} = -182^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,612$, Methanol) $= -196^\circ \pm 7^\circ$ (aus ORD.). – ORD. ($c = 0,073$, Methanol), Extrema: 223 ($[\varnothing] = +43470^\circ$, G), 227 ($[\varnothing] = +31020^\circ$, T), 234 ($[\varnothing] = +72260^\circ$, G), 241 ($[\varnothing] = +13280^\circ$, Sch), 249 ($[\varnothing] = -16040^\circ$, T), 296 ($[\varnothing] = +26200^\circ$, G), 351 ($[\varnothing] = -4660^\circ$, T), 0° bei 244, 261, ca. 234. – UV.: λ_{max} 209 (4,34), 240 (4,24), 316 (4,18); λ_{min} 224 (4,17), 271 (3,20); in 0,1N äthanolischer Kalilauge: λ_{max} 233 (4,25), 317 (4,18); λ_{min} 271 (3,32); Schulter 240 (4,21); in 0,01N äthanolischer Salzsäure: λ_{max} 209 (4,34), 245 (3,99), 3,49 (4,31); λ_{min} 232 (3,92), 288 (2,93). – IR.: 1729 (COOCH₃), 1633 (Indol + C=C), 1580 ($>C=N-$). – MS.³⁾: 366 (M^+ , 82, $C_{21}H_{22}N_2O_4$), 337 (11, $C_{20}H_{21}N_2O_3$), 321 (45, $C_{20}H_{21}N_2O_2$), 320 (25, $C_{20}H_{20}N_2O_2$), 307 (21, $C_{19}H_{19}N_2O_2$), 279 (17, zu 6% $C_{18}H_{18}N_2O$, zu 94% $C_{18}H_{17}NO_2$), 266 (24, $C_{16}H_{14}N_2O_2$), 261 (100, $C_{18}H_{17}N_2$), 208 (30, $C_{14}H_{12}N_2$), 207 (33, $C_{14}H_{11}N_2$), 206 (24, $C_{14}H_{10}N_2$), 205 (22, $C_{14}H_9N_2$), 180 (18, $C_{13}H_{10}N$). – CR.: schwach violett.

²⁾ Herrn Dr. *D. Stauffacher*, Basel, danken wir für eine Probe Tombozin.

³⁾ Die von **3** und **4** angegebenen Massenspektren sind wegen der grösseren Reinheit der Substanzen den in [2] angegebenen vorzuziehen.

4. *Deformyl-talbotinsäure-methylester* (4). Durch Kristallisation aus Methanol erhielt man aus dem Rohprodukt (40 mg) 10 mg der Verbindung 4. Zers. ab 240°. $[\alpha]_D^{25} = +111^\circ \pm 8^\circ$ ($c = 0,181$; Methanol). – UV.: λ_{\max} 228 (4,44), 282 (3,85); λ_{\min} 248 (3,37); Schultern 275–278 (3,82), 288–291 (3,77). – MS.: 340 (M^+ , 69), 325 (7), 311 (43), 310 (26), 308 (12), 281 (16), 279 (13), 253 (34), 252 (58), 242 (30), 234 (18), 208 (17), 184 (100), 183 (58), 180 (35), 170 (67), 156 (42), 155 (25), 154 (20), 144 (12), 143 (14).

Ausser in den angegebenen spektroskopischen Daten erwies sich diese Verbindung auch beim direkten dünnschichtchromatographischen Vergleich als identisch mit Deformyl-talbotinsäure-methylester aus Talbotin (1) [2].

5. *3,4,5,6-Tetrahydrotalbotin-methyläther* (5) aus natürlichem *3,4,5,6-Tetrahydrotalbotin* (2). 10 mg 2 wurden in 4 ml abs. gesättigter methanolischer Salzsäure gelöst und 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Anschließend brachte man die Lösung im Vakuum zur Trockne, versetzte den Rückstand mit wässrigem Ammoniak, extrahierte erschöpfend mit Chloroform und dampfte den Chloroformauszug nach dem Trocknen ein. Der Rückstand wurde dünnschichtchromatographisch an Kieselgel HF₂₅₄ mit Chloroform/Hexan/Methanol 30:10:1 gereinigt; Ausbeute 8 mg. Die Kristallisation erfolgte aus Aceton/Hexan; Smp. 212–4°. $[\alpha]_D^{25} = -230^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,482$; Methanol). Die Verbindung erwies sich dünnschichtchromatographisch, im IR.-Spektrum sowie bei der Mischprobe als identisch mit 3,4,5,6-Tetrahydrotalbotin-methyläther aus Talbotin (1) [2]. Die MS. beider Präparate sind zwar in qualitativer, aber nicht in quantitativer Hinsicht gleich. – Bei der Behandlung von 5 mit 6N Salzsäure (3 Std. Rückfluss) erhielt man 2 zurück (dünnschichtchromatographischer Nachweis).

6. *3,4-Didehydrotalbotin-methyläther* (6) aus 3,4-Didehydrotalbotin (3). 3 mg 3,4-Didehydrotalbotin (3) wurden wie unter Versuch 5. angegeben methyliert und aufgearbeitet. Die Chromatographie erfolgte an Kieselgel HF₂₅₄ mittels Chloroform/Hexan/Methanol 18:6:1; Ausbeute ca. 2 mg. Dünnschichtchromatographisch erwies sich dieses Präparat als identisch mit 3,4-Didehydrotalbotin-methyläther aus Talbotin (1) [2]. Die MS. beider Präparate waren in qualitativer Hinsicht gleich.

Beim Erhitzen des Methyläthers 6 mit 6N Salzsäure wurde 3 zurückgebildet (dünnschichtchromatographischer Nachweis).

7. *Isolierung von Normacusin B* (7). Die Fraktion B-5 (2,2 g) und B-6 (1,8 g) aus der Extraktion der Stammrinde von *Pleiocarpa talbotii* [3] wurden vereinigt und an 90 g Alox (Merck, Aktivität III) chromatographiert. Mit Benzol/Chloroform 1:1 erhielt man 200 mg einer aus ca. 5 Substanzen bestehenden Fraktion (FB-1) und mit Chloroform/Methanol 4:1 600 mg der Fraktion FB-2. Letztere trennte man an Kieselgel HF₂₅₄ (Chloroform/Methanol 20:3) dickschichtchromatographisch und erhielt 61 mg Normacusin B, welches aus Methanol umkristallisiert wurde (Prismen). Smp. 243–5°. $[\alpha]_D^{25} = +30^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 1,1438$; Methanol). – ORD. ($c = 0,076$; Methanol), Extrema: ($[\varnothing] = +4500^\circ$, G), 0° bei 284. – UV.: λ_{\max} 225 (4,46), 282 (3,90), 290 (3,82); λ_{\min} 247 (3,40), 288 (3,80). – MS.: 294 (M^+ , 100, C₁₉H₂₂N₂O), 293 (99, C₁₉H₂₁N₂O), 279 (11), 277 (9), 263 (34), 182 (11), 169 (78), 168 (59).

Die Verbindung erwies sich aufgrund der Mischprobe und der spektroskopischen Befunde sowie des dünnschichtchromatographischen Vergleiches als identisch mit Normacusin B², vgl. [4] [8].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 149. Mitteilung: H. O. Bernhard, I. Kompiš, S. Johne, D. Gröger, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 56, 1266 (1973).
- [2] M. Pinar, M. Hanaoka, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 54, 15 (1971).
- [3] J. Naranjo, M. Pinar, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 55, 752 (1972).
- [4] D. Stauffacher, Helv. 44, 2006 (1961).
- [5] L. D. Antonaccio, N. A. Pereira, B. Gilbert, H. Vorbrueggen, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, L. J. Durham & C. Djerassi, J. Am. chem. Soc. 84, 2161 (1962).
- [6] H. Rappoport & R. E. Moore, J. org. Chemistry 27, 2981 (1962).
- [7] M. Hesse, 'Progress in Mass Spectrometry, Indolalkoide' Vol. 1 und 2, Verlag Chemie, Weinheim 1973 im Druck.
- [8] M. Hesse «Indolalkoide in Tabellen», Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, New York 1964, Ergänzungswerk 1968.