

ISOMERE DES VOACAMINS : VOACAMIDIN, CONODURIN UND CONODURAMIN.

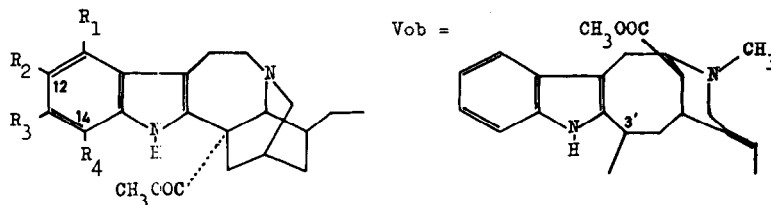
U.Renner und H.Fritz.

Wissenschaftliche Laboratorien der J.R.Geigy AG., Basel, Schweiz.

(Received 10 December 1963)

DIE STRUKTUR I des Voacamins¹ wurde kürzlich von Bichi et al.² durch Synthese von Dihydrovoacamin aus den Spaltbasen Voacangin³ und Dregaminol⁴ aufgeklärt und wenig später durch Analyse des Massenspektrums⁵ bekräftigt. Voacamin verkörpert demnach einen neuen Typus in der Reihe der Bisindolalkaloide, wobei im Gegensatz zu C-Dihydrotoxiferin⁶ und Geissospermin⁷ die beiden Teilbasen durch eine C-C-Bindung^{*)} miteinander verknüpft sind.

Diese kommt durch Reaktion des elektrophilen C-Atoms 3 des Voba-insolystems⁴ mit dem nukleophilen aromatischen Kern eines zweiten Indolderivates - hier eines Alkaloides der Isochinuklidinreihe - zustande.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	[α] _D
I. Voacamin	H	OCH ₃	Vob	H	-49°
II. Voacamidin	Vob	OCH ₃	H	H	-174°
III. Conodurin	H	H	OCH ₃	Vob	-101°
IV. Conoduramin	H	Vob	OCH ₃	H	-75°

TABELLE 1.

*) Auch für die oncolytisch wirksamen Bisindolalkaloide aus Vinca rosea wird eine C-C-Verknüpfung angenommen¹².

Die Variabilität dieses Aufbauprinzips kann durch die Strukturen der von uns früher aus Voacanga africana bzw. Conopharyngia durissima isolierten Alkaloide Voacamidin (II)⁸, Conodurin (III)⁹ und Conoduramin (IV)⁹ demonstriert werden, die wir im folgenden begründen.

Voacamidin liefert bei der Spaltung in 2n Salzsäure wie Voacamin³ als isolierbare Spaltbase Voacangin (identifiziert durch Mischschmp. und IR-Spektrum). Das Dünnschichtchromatogramm der Voacamidin-Spaltbasen ist überdies völlig identisch mit demjenigen eines aus Voacamin erhaltenen Spaltbasengemisches, sodass Vobasinol als zweites Spaltprodukt vermutet werden konnte. Für das Vorliegen eines Vobasinolbausteins spricht auch das Signal einer O-Methylgruppe im NMR-Spektrum des Voacamidins, das wie bei Vobasinol^{4,11} bei ungewöhnlich hohem Feld erscheint (Singulett bei $\tau=7,42$). Bei der Säurebehandlung des Voacamidins entsteht als weiteres kristallisiertes Reaktionsprodukt eine Substanz, die identisch ist mit partialsynthetischem Voacamin^{*}), das bei der säurekatalysierten Kondensation von Voacangin mit Vobasinol erhalten wird. Diese Überführung des Voacamidins in Voacamin ist als Isomerisierung aufzufassen^{**}). Sie zeigt eindeutig, dass Voacamidin aus denselben Teilbasen aufgebaut ist wie Voacamin, nämlich aus Voacangin und Vobasinol.

) Dieses Produkt verhält sich im Dünnschichtchromatogramm wie natürliches Voacamin; seine UV-, IR- und NMR-Spektren (60 und 100 Mhz) lassen keinen Unterschied gegenüber den Spektren des Naturproduktes erkennen. Ueberraschenderweise kann partialsynthetisches Voacamin ($\alpha_D^{23} = -49^\circ$ in Chf., $c = 1$; $pK_{MCS}^ 6,37$) aber nicht durch einen definierten Schmelzpunkt charakterisiert werden: es verkohlt auf dem KOFLER-Block langsam oberhalb 220° ; auch gibt es eine vom natürlichen Voacamin (Smp. $220-223^\circ$ (Zers.); $\alpha_D^{23} = -39^\circ$ in Chf., $c = 1$; $pK_{MCS}^* 5,94$) verschiedene KELLER-Reaktion. Nach Behandeln des Naturproduktes mit 2n HCl (2 h, Wasserbad) verschwinden die Unterschiede und man erhält eine mit dem Produkt der Partialsynthese in allen Eigenschaften identische Substanz.

**) Die früher⁸ aus den Elementaranalysen von Voacamidinsalzen errechnete Summenformel $C_{45}H_{56}N_4O_6$ kann zugunsten der Formel $C_{43}H_{50}N_4O_5$ korrigiert werden, wenn man für die analysierten Derivate einen Wassergehalt von 0,5 - 1 Mol annimmt. Das damals beim Versuch der Acetylierung von Voacamidin erhaltene Produkt erwies sich in der Folge als identisch mit Voacamidin.

Ueber die Natur der Isomerie gibt das NMR-Spektrum von Voacamidin in CDCl_3 Auskunft, das sich im Bereich der Signale aromatischer Protonen charakteristisch vom Spektrum des Voacamins unterscheidet. Das Voacamidinspektrum enthält zwei bei $\tau = 2,95$ und $3,30$ zentrierte Dubletts für je ein Proton ($J = 8,5$ Hz), die zwei zueinander ortho-ständigen aromatischen Protonen des Voacanginteils zugeordnet werden können. Dieser ist demnach im Falle des Voacamidins in 11-Stellung¹⁰ substituiert, wodurch dieses Alkaloid als Stellungsisomeres II des Voacamins gekennzeichnet ist. Struktur II erklärt auch eine weitere Besonderheit des NMR-Spektrums von Voacamidin: wie das Signal der COOCH_3 -Gruppe im Vobasinolteil (Singulett bei $\tau = 7,42$) erscheint auch das Signal einer weiteren O-Methylgruppe (Singulett bei $\tau = 6,92$) bei ungewöhnlich hohem Feld. Es handelt sich hierbei um die aromatisch gebundene Methoxylgruppe des Voacanginteils, die, wie sich am Modell zeigen lässt, unmittelbar unter dem zum Vobasinolteil gehörenden Indolkern liegt. Die Verschiebung des entsprechenden Signals ist daher als Anisotropieeffekt zu deuten, wodurch Struktur II treffend bestätigt wird.

Conodurin wird durch 2n Salzsäure in ein Basengemisch übergeführt, aus dem durch CRAIG-Verteilung als kristallisierte Spaltbase Isovoacangin abgetrennt werden konnte, welches durch Mischschmp. mit dem natürlichen Alkaloid identifiziert wurde. Einen Hinweis auf die Natur der zweiten Spaltbase lieferte das NMR-Spektrum des Conodurins^{*}), das entgegen früheren⁹ analytischen Befunden die Anwesenheit einer N-Methylgruppe in Conodurin verlangt (Singulett bei $\tau = 7,50$). Eines von drei weiteren Singulets, welche den drei Methoxylgruppen zugeordnet werden können, ist in derselben ausgeprägten Weise nach höherem Feld verschoben ($\tau = 7,41$) wie bei Vobasin. Ausserdem findet sich das für eine Aethylidengruppe charakteristische Dublett dreier Protonen bei $\tau = 8,33$ ($J = 6,5$ Hz). Daher lag die Annahme nahe, dass Vobasinol auch am Aufbau des Conodurins beteiligt ist. Zur Prüfung dieser Vermutung wurde Isovoacangin mit Vobasinol in 2n Salzsäure kondensiert. Aus dem dabei erhaltenen Basengemisch konnte nach

*) Wir danken Herrn Prof. J.Pecher, Universität Brüssel, für die Aufnahme dieses Spektrums.

CRAIG-Verteilung bei pH 3,6 eine Substanz vom Schmp.228-230° (Zers.), $[\alpha]_D^{22} = -101,6^\circ$ (Chf., $c = 1$) isoliert werden, deren spektrale Eigenschaften identisch sind mit denjenigen von Conodurin. Als zweites Kondensationsprodukt wurde eine isomere Substanz mit niedrigerem Rf-Wert im Dünnschichtchromatogramm erhalten, die aus Aether-Methanol in Blättchen kristallisierte und sich nach den Kriterien der optischen Drehung ($[\alpha]_D^{22} = -75,3^\circ$), der UV- und der IR-Spektren als identisch mit Conoduramin erwies. Die NMR-Spektren der Conodurin- und Conoduramin-Präparate unterscheiden sich im Bereich der Signale aromatischer Protonen: Conodurin enthält demnach im Isovoacanginteil zwei o-ständige aromatische Protonen (Dubletts bei $\tau = 2,80$ und $3,22$), Conoduramin zwei p-ständige aromatische Protonen (Singulets bei $\tau = 2,98$ und $3,26$). Conodurin und Conoduramin sind deshalb als Stellungsisomere III und IV aufzufassen.

Die bei der Partialsynthese erzielten Ausbeuten an Conodurin und Conoduramin verhalten sich etwa wie 1:2. Die Bevorzugung des Conoduramins ist auf die leichtere Zugänglichkeit der 12-Stellung in Isovoacangin gegenüber der 14-Stellung zurückzuführen. Die reaktionskinetisch bedingten Bildungsraten entsprechen somit dem aus dem NMR-Spektrum abgeleiteten Substitutionstyp.

Aus den Modellen der Isomeren I-IV lässt sich der Grad der gegenseitigen Beeinflussung von Isochinuklidin- und Vobasinolteil abschätzen. Nach fallender sterischer Behinderung geordnet ergibt sich dabei die Reihenfolge Voacamidin > Conodurin > Conoduramin > Voacamin. Diese Reihenfolge wiederholt sich in der Abstufung der in TAB.1 enthaltenen spez. Drehungen. Sie kann vielleicht als Mass für die in den einzelnen Isomeren auftretende Behinderung der freien Drehbarkeit um die von C-3' ausgehende Bindung gelten. Bei Gültigkeit dieser Annahme weist der extrem grosse Drehungsunterschied zwischen Voacamin und Voacamidin auf eine relativ grosse Differenz der freien Energie von Voacamin einerseits und Voacamidin andererseits hin. Dieser sterisch bedingte Energieunterschied ist beträchtlich grösser als beim Isomerenpaar Conodurin-Conoduramin und lässt erwarten, dass bei der in vitro Synthese die Voacamidinbildung gegenüber Voacamin ganz zurücktritt. Tatsächlich konnte Voacamidin in den partialsynthetischen Ansätzen bis jetzt nicht

nachgewiesen werden. Es ist deshalb anzunehmen, dass die Pflanze andere Wege zur Synthese des Voacamidins beschreitet, das immerhin in einer Menge von etwa 10% des Voacamingehaltes produziert wird. Aus demselben Grund erscheint es kaum möglich, dass Voacamidin als Artefakt während der Aufarbeitung gebildet wird.

Herrn Dr.D.A.Prins danken wir für wertvolle Diskussionen.

- (1) M.-M.Janot und R.Goutarel, C.R.Acad.Sci.,Paris 240, 1719 (1955)
- (2) G.Büchi, R.E.Manning und S.A.Monti, J.Amer.Chem.Soc. 85, 1893 (1963)
- (3) W.Winkler, Arch.Pharmaz. 295, 895 (1962)
- (4) U.Renner, D.A.Prins, A.L.Burlingame und K.Biemann, Helv.Chim.Acta 46, 2186 (1963)
- (5) H.Budzikiewicz, C.Djerassi, F.Puisieux, F.Percheron und J.Poisson, Bull.Soc.Chim.Fr. 1899 (1963)
- (6) K.Bernauer, H.Schmid, und P.Karrer, Helv.Chim.Acta 41, 1408 (1958)
- (7) M.M.Janot, Tetrahedron 14, 113 (1961)
- (8) U.Renner, Experientia 13, 468 (1957)
- (9) U.Renner, D.A.Prins und W.G.Stoll, Helv.Chim.Acta 42, 1572 (1959)
- (10) Zur Bezifferung vgl. M.F.Bartlett, D.F.Dickel und W.I.Taylor, J.Amer.Chem.Soc. 80, 126 (1958)
- (11) Vgl. M.P.Cava, S.K.Talapatra, J.A.Weisbach, B.Douglas und G.O.Dudek, Tetrahedron Letters No.2, 53 (1963)
- (12) N.Neuss, E.Gorman, H.E.Boaz und N.J.Cone, J.Amer.Chem.Soc. 84, 1509 (1962)