

ISOLIERUNG VON ISOTUBULOSIN AUS ALANGIUM LAMARCKII THW.

A. Popelak, E. Haack und H. Spingler  
Chemische Forschungslaboratorien der Firma  
C.F. Boehringer & Soehne, Mannheim

(Received 6 August 1966)

Im Verlauf der Isolierung von Tubulosin (1) aus der Wurzelrinde von *Alangium lamarckii* Thw. (Alangiaceae) fanden wir bei der Aufarbeitung der Mutterlaugenrückstände ein neues Alkaloid, das sich als ein Stereoisomeres des Tubulosins erwies.

Die aus Äthanol kristallisierte Base schmilzt bei 177-178° (im Apparat nach Dr. Tottoli). Sie besitzt im DSC (Kieselgel; Fließmittelgemisch: Chloroform mit 5% Äthanol in Ammoniak-Atmosphäre; Detektion mit Dragendorffs Reagenz) einen tieferen  $R_f$ -Wert (0,42) als das Tubulosin (0,50). Die Elementaranalyse ergab die Summenformel  $C_{29}H_{37}N_3O_3$  (ber.: C 73,23; H 7,84; N 8,84%; gef.: C 73,46; H 7,71; N 8,63%), die mit der von Tubulosin übereinstimmt. Dies wurde durch das massenspektroskopisch bestimmte Molekulargewicht 475,2828 (ber.: 475,2835) bestätigt. Die Substanz enthält ebenfalls zwei Methoxygruppen (ber.:  $2OCH_3$  13,07%; gef.: 12,88%) und eine phenolische Hydroxylgruppe.

Die UV-Spektren sind in neutraler, saurer und alkalischer Lösung praktisch identisch mit den UV-Spektren des Tubulosins.

TABELLE 1

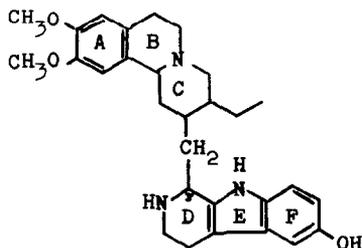
Lösungsmittel	Tubulosin		neues Alkaloid	
	$\lambda_{\max}$	(log $\epsilon$ )	$\lambda_{\max}$	(log $\epsilon$ )
Methanol	278-280	( 4,10)	279	( 4,08)
0,1 n HCl	275	( 4,06)	277	( 4,06)
0,1 n NaOH	279	( 4,08)	279	( 4,06)
	320	( 3,63)	319	( 3,62)

Das IR-Spektrum ist bezüglich der Lage der Hauptbanden dem Spektrum des Tubulosins sehr ähnlich.

Die spezifische Drehung der Base :  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -84^{\circ}$  (Pyridin) ist von der des Tubulosins  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -68,2$  (Pyridin) verschieden. Das neue Alkaloid ist demnach ein Stereoisomeres des Tubulosins.

Das NMR-Spektrum zeigt gegenüber dem des Tubulosins insofern einen charakteristischen Unterschied als die Signale der beiden  $\text{OCH}_3$ -Gruppen bei Tubulosin zusammenfallen ( $\delta = 3,73$  ppm in Dimethylsulfoxyd- $\text{d}_6$ ), während sie bei dem neuen Alkaloid getrennt und nach kleineren ppm-Werten verschoben sind ( $\delta = 3,69$  und  $3,49$  ppm in Dimethylsulfoxyd- $\text{d}_6$ ). Dies kann dadurch verursacht sein, dass infolge anderer sterischer Verhältnisse die beiden  $\text{OCH}_3$ -Gruppen in den Abschirmbereich des Indolsystems gelangen.

Das Massenspektrum (2) ist - was die Art der Bruchstücke betrifft - mit dem des Tubulosins praktisch identisch. So sind die für den ABC-Teil des Tubulosins charakteristischen peaks ( $m/e = 190, 191, 192, 205, 244, 272$  und  $273, 274$  und  $288$ ) ebenso vorhanden wie diejenigen, die sich vom  $\beta$ -Tetrahydrocarbolinrest (DEF-Teil) ableiten ( $146, 160, 187, 201$ ).



Auch die Intensitätsverhältnisse der meisten peaks sind bei den beiden Alkaloiden praktisch gleich. Es fällt jedoch auf, dass die Intensität des Hauptbruchstückes  $m/e = 187$  im Tubulosin-Spektrum deutlich höher ist als im Spektrum des neuen Alkaloids. Dieser Intensitätsunterschied spricht für eine Epimerie an C-3', analog dem auf einer Epimerie an einem C-Atom in vergleichbarer Lage (C-8) beruhenden unterschiedlichen Verhalten von Chinin und Chinidin bezüglich des Hauptbruchstückes  $m/e = 136$  (3).

Das Alkaloid ist somit ein 3'Epitubulosin, das mit dem kürzlich von Openshaw und Whittaker synthetisch hergestellten Isotubulosin identisch sein dürfte.

Die Methylierung mit Diazomethan gab einen Methyläther:  
 $C_{30}H_{39}O_3N_3$ , der bei  $163^{\circ}$  schmilzt und die spezifische  
Drehung  $[\alpha]_D^{20} = -18,8^{\circ}$  (Methanol) besitzt.

## LITERATUR

- (1) A. Popelak, E. Haack u. H. Spingler,  
Tetrahedron letters 1081 (1966)
- (2) Wir danken den Herren Dr. Pöhler und Dr. Schulze von der  
Firma Bell and Howell und den Herren Wilcox und  
Westenholm von der Firma AEI für die Aufnahme der  
Massenspektren.
- (3) H. Budzikiewicz, C. Djerassi, D.H. Williams,  
Structure Elucidation of Natural Products by Mass  
Spectrometry,  
Vol. I : Alkaloids, p. 190,  
Holden-Day, Inc., London (1964)
- (4) ibid p. 222
- (5) H.T. Openshaw and N. Whittaker,  
Chem.Comm. 131 (1966)