

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

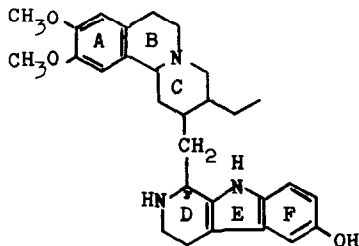
Lösungsmittel	Tubulosin		neues Alkaloid	
	λ_{\max}	(log ϵ)	λ_{\max}	(log ϵ)
Methanol	278-280	(4,10)	279	(4,08)
0,1 n HCl	275	(4,06)	277	(4,06)
0,1 n NaOH	279	(4,08)	279	(4,06)
	320	(3,63)	319	(3,62)

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 OCH_3 -Gruppen bei Tubulosin zusammenfallen ($\delta = 3,73$ ppm in Dimethylsulfoxyd- 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- d_6). Dies kann dadurch verursacht sein, dass infolge anderer sterischer Verhältnisse die beiden 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 β -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° 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)