

Sonderdruck aus
Archiv der Pharmazie
303. Band, Heft 12, Seite 1009—1012
Verlag Chemie, GmbH, Weinheim / Bergstr.

W. Wiegrebé, H. Budzikiewicz und L. Faber

Alkaloide aus *Cynanchum vincetoxicum* (L.) Pers.

3. Mitt.: 14-Hydroxy-2,3,6-trimethoxy-9,11,12,13,13a,14-hexahydro-dibenzo[f,h]-
pyrrolo[1,2-b]-isoquinolin



W. Wiegrefe, H. Budzikiewicz und L. Faber

Alkaloide aus *Cynanchum vincetoxicum* (L.) Pers.

3. Mitt.: 14-Hydroxy-2,3,6-trimethoxy-9,11,12,13,13a,14-hexahydro-dibenzo[f,h]-pyrrolo[1,2-b]-isoquinolin²⁾)³⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität Braunschweig
und dem Institut für Molekularbiologische Forschung, Stöckheim bei Braunschweig

(Eingegangen am 21. April 1970)

In *Cynanchum vincetoxicum* wurde 14-Hydroxy-2,3,6-trimethoxy-9,11,12,13,13a,14-hexahydro-dibenzo[f,h]-pyrrolo[1,2-b]-isoquinolin nachgewiesen und als O-Acetat isoliert.

Alkaloids from *Cynanchum vincetoxicum* (L.) Pers. Part 3

14-Hydroxy-2,3,6-trimethoxy-9,11,12,13,13a,14-hexahydrodibenzo[f,h]-pyrrolo[1,2-b]-isoquinoline was detected in *Cynanchum vincetoxicum* and isolated as its O-acetate.

In seinem Bericht über krebswirksame Alkaloide beim 4. Symposium „Biochemie und Physiologie der Alkaloide“ in Halle/Saale 1969 erwähnte *M. E. Wall*¹⁾ Dibenzo[f,h]-pyrrolo[1,2-b]-hexahydro-isoquinolin-Alkaloide aus *Tylophora crebiflora*. Wir haben die Verbindungen I und II dieses Typs aus *Cynanchum vincetoxicum* isoliert, ihre Konstitution geklärt²⁾ und durch Synthese gesichert³⁾.

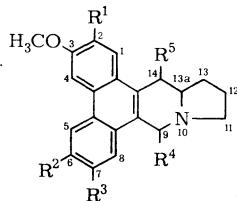
Wir arbeiteten Pflanzenmaterial auf, das z. T. aus dem Vorharzgebiet, z. T. aus der Pfalz stammte. Das aus der Pfälzer Drogen isolierte Produkt vom Rf-Wert des Alkaloids I schien nach DC in Fließmitteln verschiedener Polarität einheitlich zu sein, erwies sich massenspektroskopisch jedoch als ein Gemisch aus I und einer um ein Sauerstoffatom reicherem Verbindung $C_{23}H_{25}NO_4$, das auch durch Kristallisation nicht in seine Komponenten getrennt werden konnte. Da das UV-Spektrum dieses Gemisches fast deckungsgleich mit dem des Alkaloids I war, lag es nahe, daß $C_{23}H_{25}NO_4$ und I den gleichen Chromophor besaßen. Durch Acetylieren des o. a. Gemisches erhielten wir einen von I durch präp. DC trennbaren Ester. Die zusätzliche Sauerstoff-Funktion in $C_{23}H_{25}NO_4$ mußte folglich eine phenolische oder alko-holische Hydroxylgruppe sein. Der phenolische Charakter konnte ausgeschlossen werden, da das Gemisch keine Diazoreaktion zeigte, und die Verbindung $C_{23}H_{25}NO_4$ durch Lauge nicht von I getrennt werden konnte. Da es andererseits gelang, das Gemisch aus I und $C_{23}H_{25}NO_4$ in Eisessig/Perchlorsäure an Pd-Kohle zu reinem I zu hydrieren, und auch $C_{23}H_{25}NO_4$ -O-Acetat hydrogenolytisch zu I gespalten wer-

1) Referiert: Abhandlungen der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Jahrgang 1969, Band a des Symposiumsberichtes, Vorabdruck wissenschaftlicher Beiträge; Herausgeber: *K. Mothes, K. Schreiber und H. R. Schütte*, Akademie-Verlag, Berlin 1969, S. 77.

2) 1. Mitt.: *W. Wiegrefe, L. Faber, H. Brockmann jr., H. Budzikiewicz und U. Krüger*, Liebigs Ann. Chem. 721, 154 (1969).

3) 2. Mitt.: *W. Wiegrefe, L. Faber und H. Budzikiewicz*, Liebigs Ann. Chem. 733, 125 (1970).

den konnte, mußte die OH-Gruppe an einem benzylichen C-Atom stehen. C-9 schied aus, da Aminoalkohole dieses Typs OH^- abspalten, und die UV-Spektren der so entstehenden 3,4-Dihydroisochinolinium-Salze ein Maximum bei etwa 410 nm aufweisen²), das im UV-Spektrum des Gemisches aus I und $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ fehlt. Die fragliche Hydroxylgruppe konnte demnach nur an C-14 stehen, und die Verbindung $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ ist als 14-Hydroxy-2,3,6-trimethoxy-9,11,12,13,13a,14-hexahydro-dibenzo[f,h]-pyrrolo[1,2-b]-isochinolin III anzusprechen. III ist isomer mit dem von Govindachari et al. beschriebenen Tylophorinin IV⁴).



- I: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OCH}_3$; $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$
 II: $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$; $\text{R}^2 = \text{OH}$; $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$
 III: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OCH}_3$; $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^5 = \text{OH}$
 IV: $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{OCH}_3$; $\text{R}^5 = \text{OH}$
 V: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OCH}_3$; $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^5 = \text{O-CO-CH}_3$
 VI: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OCH}_3$; $\text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$; $\text{R}^4 = \text{CN}$
 VII: $\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{OCH}_3$; $\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$

Mit Formel III stehen die NMR- und Massenspektren des $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ -O-Acetates V in Einklang:

Der Aromatenbereich des NMR-Spektrums (Dimethylsulfoxid- d_6 als Lösungsmittel, TMS als innerer Standard) spricht eindeutig für einen wie in I substituierten Phenanthrenanteil:

Protonen-Position	Verb. V		Alkaloid I	
	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
C-1	7,21 (1s)	—	7,36 (1s)	—
C-4	8,04 (1s)	—	8,09 (1s)	—
C-5	8,04 (1s)	—	8,09 (1s)	—
C-7	7,21 (1dd)	$J_o = 9$ $J_m = 2,4$	7,24 (1dd)	$J_o = 9$ $J_m = 2,4$
C-8	7,88 (1d)	9	7,82 (1d)	9
C-14	6,45 (1d)	4		
Methoxylsignale	3,78		3,90	
	3,97		3,93	
	3,99		3,98	

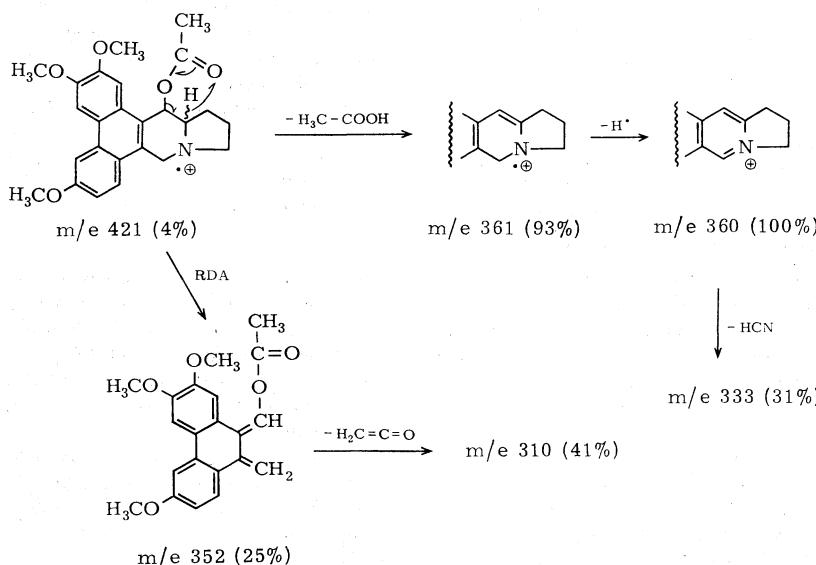
In V werden die Signale des Protons an C-1 und der Methoxylgruppe an C-2 ($\delta = 3,78$) durch die Acetoxygruppe an C-14 abgeschirmt und treten daher bei

⁴⁾ T. R. Govindachari, B. R. Pai, I. S. Ragade, S. Rajappa und N. Viswanathan, Tetrahedron (London) 14, 288 (1961).

höheren Feldstärken in Resonanz. Das Signal des Protons an C-14 ist durch Kopplung mit dem Proton an C-13a zum Dublett aufgespalten; die Kopplungskonstante von 4 Hz spricht nach *Karplus*⁵⁾ für einen Diederwinkel von etwa 45° und damit für cis-Stellung der Protonen an C-14 und C-13a.

Das Massenspektrum von V ähnelt dem des aus I durch Dehydrierung und Cyanid-Anlagerung erhaltenen Pseudocyanids VI²⁾, da nicht *Retro-Diels-Alder*-Zerfall²⁾, sondern Aromatisierung des Piperidinringes die wichtigste Zerfallsreaktion ist. Das Molekülion verliert durch *McLafferty*-Umlagerung Essigsäure, und es entsteht das Bruchstück m/e 361, das sich durch Abgabe eines Wasserstoffatoms zum Isochinolinium-Ion m/e 360 stabilisiert. Das Molekülion m/e 421 und das *Retro-Diels-Alder*-Fragment m/e 352 sind von geringerer Intensität. Das RDA-Fragment spaltet Keten ab, und das beweist zusätzlich, daß die Acetoxygruppe nicht mit dem Pyrrolidin-Teil des Moleküls V verknüpft sein kann.

Das Fragment m/e 360 verliert HCN⁶⁾, dabei entsteht das Bruchstück m/e 333 (31 %).



Beschreibung der Versuche

Allgemeine Angaben

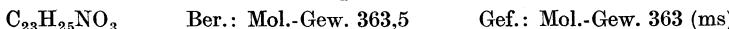
Die Schmp. wurden mit einem Kofler-Heizmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die UV-Spektren wurden mit dem Zeiss-Gerät PMQ II, die NMR-Spektren mit dem Gerät HA 100 der Fa. *Varian*, die M-Spektren mit dem Gerät MS 9 der Fa. *AEI* und dem Gerät CH 4 der Fa. *Atlas-Varian* aufgenommen.

⁵⁾ M. Karplus, J. Chem. Phys. 30, 11 (1959); J. Amer. chem. Soc. 85, 2870 (1963).

⁶⁾ H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, Mass Spectrometry of Organic Compounds, S. 573, Holden-Day, San Francisco 1967.

I durch Hydrierung des Gemisches aus I und III

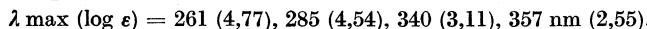
50 mg des o. g. Gemisches wurden in 5 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 0,2 ml 70proz. Perchlorsäure an 50 mg 5proz. Pd-Kohle 1 Std. bei 60° unter 1,5 at hydriert. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und nach Ammoniakalisiert mit Chloroform ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrocknete Chloroform-Phase wurde i. Vak. auf wenige ml eingedampft und an Aluminiumoxid basisch, Aktiv.-Stufe II—III nach Brockmann (Säule 10 cm, Ø 1 cm) mit Chloroform als Fließmittel chromatographiert. Das Elut wurde i. Vak. eingedampft und der gelbliche Rückstand zweimal aus Äthanol kristallisiert. Schmp. 212° (Lit. 212—214°²).



Herstellung von V

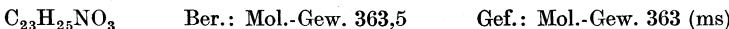
75 mg des Gemisches aus I und III wurden in 5 ml Acetanhydrid gelöst, mit 5 Tropfen Pyridin versetzt und 2 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Danach wurde unter Eiskühlung mit 50 ml Wasser versetzt, ammoniakalisiert und ausgeäthert. Die getrocknete Ätherphase wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 2 ml Chloroform aufgenommen und durch präp. DC an Kieselgel PF₂₅₄ (Merck) auf 2 Platten 20 × 20 cm (Schichtdicke 3 mm) mit Benzol/Aceton/Methanol (6 : 3 : 1) als Fließmittel getrennt. Im UV-Licht von 254 nm waren 2 Hauptzonen zu sehen. Die Zone mit dem höheren Rf-Wert wurde abgetragen (die Hauptzone mit niedrigem Rf-Wert enthielt I), mit Methanol eluiert und der nach dem Eindampfen erhaltenen Rückstand mit warmem abs. Benzol extrahiert. Die Lösung wurde durch ein gehärtetes Filter filtriert, i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol kristallisiert. Wir erhielten 22 mg farblose Nadeln vom Schmp. 217°.

UV-Spektrum



I durch Hydrieren von V

12 mg V wurden in 5 ml Eisessig bei 60° und 3 at an 20 mg 5proz. Pd-Kohle 4 Std. hydriert. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit verd. NaOH geschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 1 ml Chloroform gelöst und durch präp. DC an Kieselgel PF₂₅₄ (Merck) auf einer Platte von 20 × 20 cm mit Benzol/Aceton/Methanol (6 : 3 : 1) als Fließmittel getrennt. Die im UV-Licht von 254 nm sichtbare Zone vom Rf-Wert des Alkaloides I, das zum Vergleich mitchromatographiert worden war, wurde abgetragen und wie oben aufgearbeitet. Da das erhaltene Produkt de nicht einheitlich war, wurde es an einer mit Kieselgel G (Merck) beschichteten Dünnschichtplatte rechromatographiert. Durch Besprühen des teilweise abgedeckten Chromatogramms mit Dragendorff's Reagens wurde die Base lokalisiert. I (Rf 0,41) unterschied sich vom isomeren Desoxytylophorinin VII⁴) (Rf 0,30) deutlich im dc Verhalten. Von der am Kieselgel haftenden Substanz wurde ein M-Spektrum²) aufgenommen, das die Struktur I bestätigte.



Danksagung

Wir danken Herrn Prof. Dr. phil. Dr. med. h. c. *H. H. Inhoffen* verbindlich für die Förderung dieser Arbeit; Herrn Dr. *U. Krüger* sind wir für NMR-Spektren zu Dank verpflichtet; dem Land Niedersachsen danken wir für die Förderung dieser Arbeit durch Forschungsmittel, Herrn Dr. *Viswanathan*, Bombay, für Desoxytylophorinin.

Anschriften: Doz. Dr. Wiegrefe, 6 Frankfurt/Main, Georg-Voigt-Str. 14

Prof. Dr. H. Budzikiewicz, 5 Köln, Zülpicher Str. 97

[Ph 867]

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr., 1970

Bei der Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u. dgl. handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche mit ® gekennzeichnet sind.