

Über Alkaloide, V<sup>1)</sup>  
Inhaltsstoffe von *Lespedeza bicolor* var. *japonica*, I  
ÜBER LESPEDAMIN, EIN NEUES ALKALOID

VON HIROSHI MORIMOTO und HARUJI OSHIO

Aus den Forschungslaboratorien der Takeda Chemische Industrie AG, Juso, Osaka, Japan

Eingegangen am 18. Juni 1964

Aus den Blättern von *Lespedeza bicolor* var. *japonica* wurde, neben geringen Mengen von *N*<sup>ω</sup>.*N*<sup>ω</sup>-Dimethyl-tryptamin (I), ein neues Alkaloid, C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O, Sdp.<sub>0.28</sub> 113–114°, gewonnen. Es zeigt eine positive EHRlich-Reaktion, im NMR-Spektrum eine Methoxygruppe und geht bei der Hydrierung mit Pd/Kohle quantitativ in I über. Auf Grund der UV-, IR- und NMR-Spektren enthält das neue Alkaloid, für das der Name Lespedamin vorgeschlagen wird, eine CH<sub>3</sub>O–N<-Gruppe und hat die Struktur des 1-Methoxy-*N,N*-dimethyl-tryptamins (II).

*Lespedeza bicolor* var. *japonica* NAKAI (YAMAHAGI) ist ein vor allem in Japan heimischer, zu den Leguminosen zählender, jährlich das Laub verlierender Wildstrauch. Seine hell rotviolettten Blüten gelten als eine der „sieben berühmtesten Herbstwildblumen“, die in Japan seit langem bekannt und beliebt sind. GOTO und Mitarbeiter<sup>2)</sup> haben aus dieser Pflanze ein Alkaloid isoliert, das sie als *N*<sup>ω</sup>.*N*<sup>ω</sup>-Dimethyl-tryptamin erkannten. Wir konnten ein weiteres Alkaloid gewinnen.

ISOLIERUNG VON LESPEDAMIN

Schonend getrocknete Blätter (12.4 kg) wurden mit Methanol extrahiert (20 Tage bei 10°; dann noch dreimal je 6 Stdn. unter Rückfluß). Nach Abdestillieren des Methanols (Rückstand insgesamt 3.7 kg) erhielten wir nach üblicher Methodik 8.48 g Rohalkaloide, die an Aluminiumoxyd chromatographiert wurden. Jede Fraktion wurde papierchromatographisch mit DRAGENDORFF- und EHRlich-Reagens untersucht (Tab. 2).

Die Hauptmenge der Alkaloide war in den Fraktionen 4–6 vorhanden. Das Hauptalkaloid zeigte eine weinrote Färbung mit EHRlich-Reagens (*R*<sub>F</sub> = 0.70–0.73), *N*<sup>ω</sup>.*N*<sup>ω</sup>-Dimethyl-tryptamin (I) dagegen eine violette (*R*<sub>F</sub> = 0.60–0.65). Das Hauptalkaloid (Lespedamin) (II) wurde durch Vakuumdestillation als farbloses Öl vom Sdp.<sub>0.28</sub> 113–114° gewonnen. Die Ausbeute betrug 4.31 g.

<sup>1)</sup> IV. Mitteilung: H. MORIMOTO und H. OSHIO, Liebigs Ann. Chem. **676**, 168 (1964).

<sup>2)</sup> M. GOTO, T. NOGUCHI und T. WATANABE, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **78**, 464 (1958) [C. A. **52**, 14082 (1958)].

## STRUKTUR VON LESPEDAMIN

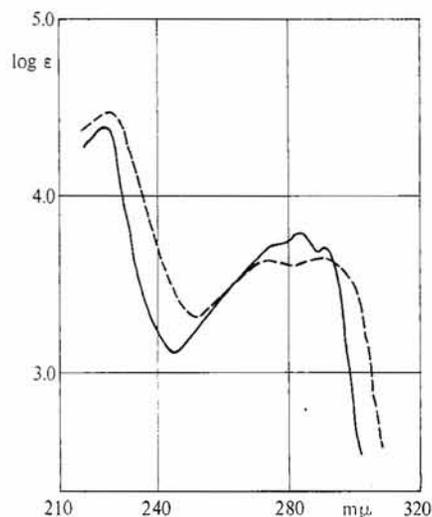
Elementaranalysen und Molekulargewichtsbestimmung ergaben die Summenformel  $C_{13}H_{18}N_2O$ . Lespedamin zeigte keine optische Drehung. UV- und IR-Spektren (Abb. 1 und 2) sowie die positive EHRlich-Reaktion machten ein Indolgerüst wahrscheinlich. Nach Vergleich des NMR-Spektrums mit dem von I (Abb. 3) enthält Lespedamin ein Proton des Indoltyps (2.27–3.1  $\tau$ ) weniger, aber dafür drei Protonen des  $CH_3O$ -Typs (6.0  $\tau$ ). Die  $\tau$ -Werte der anderen Protonen waren nahezu identisch. Daraus geht hervor, daß Lespedamin eine Methoxygruppe an irgendeiner Stelle des Indolgerüsts von I trägt. 4-, 5-, 6- und 7-Methoxy- $N^{\omega},N^{\omega}$ -dimethyl-tryptamin waren schon beschrieben, aber mit Lespedamin nicht identisch (Tab. 1).

Tabelle 1. Schmelzpunkte der Methoxy- $N^{\omega},N^{\omega}$ -dimethyl-tryptamine

Stellung der $CH_3O$ -Gruppe	Schmp.	Lit.
4	89–92°	3)
5	66–67°	4)
6	76–77°	5)
7	Sdp <sub>0.18</sub> 147°	1)

Abbildung 1. UV-Spektren (in Methanol)

—  $N^{\omega},N^{\omega}$ -Dimethyl-tryptamin (I)  
 - - - Lespedamin (II)

3) F. TROXLER, F. SEEMANN und A. HOFMANN, *Helv. chim. Acta* **42**, 2073 (1959).4) T. HOSHINO und K. SHIMODAIRA, *Bull. chem. Soc. Japan* **11**, 221 (1936) [C. 1936 II, 1936].5) F. A. HOCHSTEIN und A. M. PARADIES, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5735 (1957).

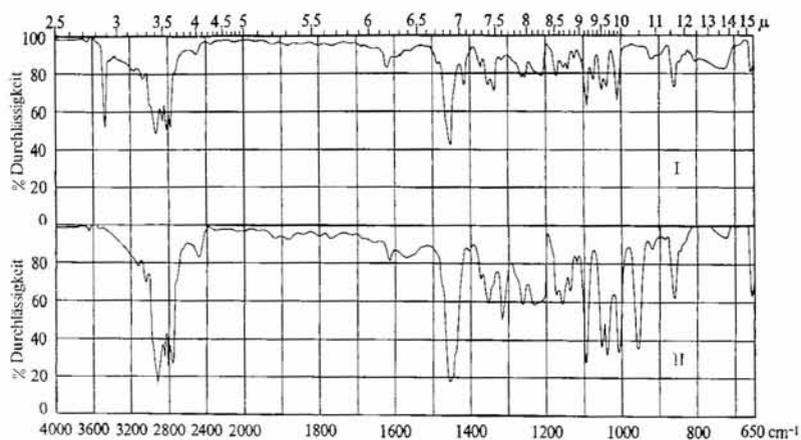


Abbildung 2. IR-Spektren (in  $\text{CHCl}_3$ ) von  $N^{\omega},N^{\omega}$ -Dimethyl-tryptamin (I) und Lespedamin (II)

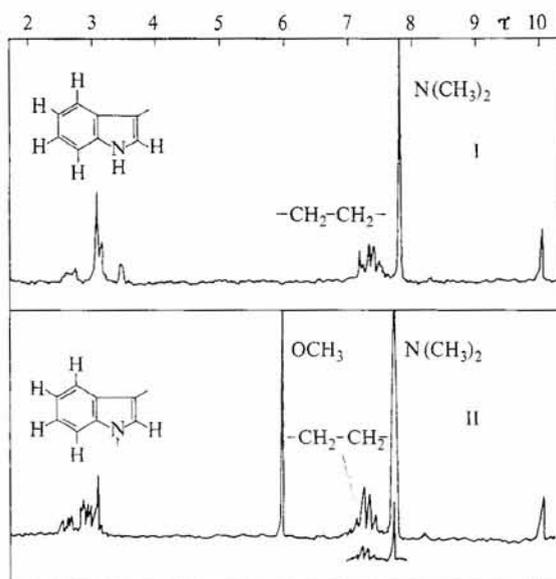


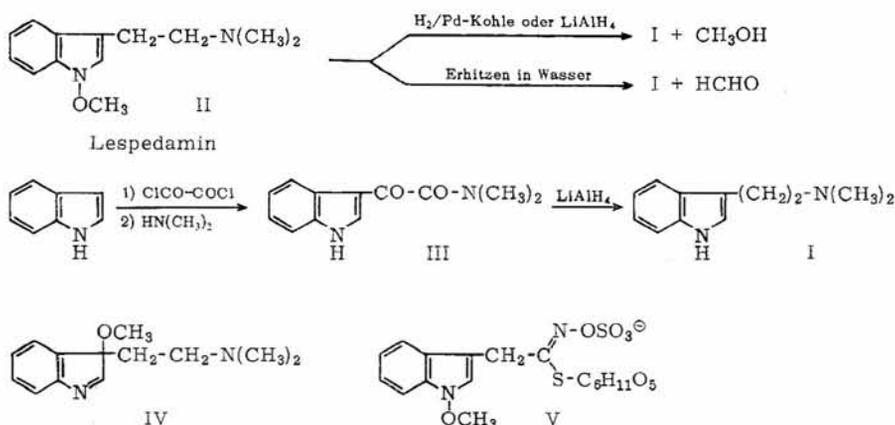
Abbildung 3. NMR-Spektren von  $N^{\omega},N^{\omega}$ -Dimethyl-tryptamin (I) und Lespedamin (II)

Die Protonenresonanzspektren wurden aufgenommen mit einem VARIAN-A-60 Spektrometer bei 60 MHz in  $\text{CCl}_4$  und mit Tetramethylsilan als internem Standard.

Um zwischen den drei verbleibenden Möglichkeiten ( $\text{CH}_3\text{O}$  in 1-, 2- oder 3-Stellung) zu entscheiden, versuchten wir eine katalytische Hydrierung mit Pd/Kohle. Sie lieferte nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff glatt I (IR-Spektrum und papierchromato-

graphischer Vergleich mit einer synthetischen Probe<sup>6)</sup>). Dieses Ergebnis bewies, daß Lespedamin ein Methoxy-Derivat von I ist. Mit verdünnter Salzsäure bei 100° (unter Stickstoff) entstand ebenfalls I. Wenn Lespedamin die 2-Methoxy-Verbindung wäre, sollte es durch katalytische Hydrierung nicht so leicht angegriffen werden und mit verdünnter Säure eine Oxindol-Verbindung liefern. 1-Methoxy- und 3-Methoxy-Verbindungen ließen sich mit Hilfe der UV-, IR- und NMR-Spektren unterscheiden. Wenn die Methoxygruppe an C-3 stünde, wäre Lespedamin ein Indolenin (Formel IV). Es zeigt jedoch UV-Banden bei 278 und 291 m $\mu$  und ist viel ähnlicher dem 1.3-Dimethyl-indol ( $\lambda_{\text{max}} = 282.5$  und 292 m $\mu$ <sup>7)</sup>) als dem 2.3.3-Trimethyl-indolenin ( $\lambda_{\text{max}} = 260$  m $\mu$ <sup>8)</sup>). Im IR-Spektrum fehlt die für Indol-Verbindungen charakteristische NH-Bande bei 3490 cm<sup>-1</sup>. Wir schließen daraus, daß Lespedamin die Konstitution II hat und 1-Methoxy-*N,N*-dimethyl-tryptamin ist.

Auch durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran ging II in I über (Ausbeute 77%). Beim Erhitzen von II mit Wasser unter Stickstoff auf 100° entstanden I und Formaldehyd.



Als 1-Methoxy-indol-Verbindung ist unseres Wissens bisher nur das Neoglucobrassicin erkannt worden, das GMELIN und VIRTANEN<sup>9)</sup> aus der Wurzelrinde der Kohlrübe (*Brassica Napus* L. var. *Napobrassica*) isoliert und als V aufgeklärt haben. Diese seltsame Substanzgruppe wird durch das Lespedamin um einen neuen Vertreter bereichert.

6) Dargestellt unter Verwendung der Methode von Lit. 3).

7) B. G. EDWARDS, Arch. Biochemistry **21**, 103 (1949) [C. 1950 I, 1835].

8) P. GRAMMATICAKIS, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **210**, 569 (1940); J. KEBRLE, H. SCHMID, P. WASER und P. KARRER, Helv. chim. Acta **36**, 102 (1953).

9) R. GMELIN und A. I. VIRTANEN, Acta chem. scand. **16**, 1378 (1962).

Daß in derselben Pflanze I und II vorkommen, ist im Hinblick auf biosynthetische Probleme interessant. Neben diesen beiden Alkaloiden haben wir noch andere papierchromatographisch nachgewiesen, worüber weitere Versuche im Gang sind.

Wir möchten Herrn Dr. T. MATSUOKA für die Beschaffung der Blätter und Herrn H. KAWASHIMA für die Herstellung der Extrakte unseren besten Dank aussprechen. Herrn Prof. Dr. TH. WIELAND (Frankfurt am Main) sind wir für wertvolle Diskussionen außerordentlich dankbar.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die *Schmelzpunkte* wurden im Flüssigkeitsbad bestimmt und sind nicht korrigiert. Zur *Analyse* wurde bei 110°/0.2 Torr getrocknet.

##### *Lespedamin*

*Isolierung des Rohalkaloids:* 12.4 kg schonend getrocknete Blätter der wilden *Lespedeza bicolor* var. *japonica*, die in der Nähe des zu den Forschungslaboratorien von Takeda Chemische Industrie AG gehörenden botanischen Gartens (Provinz Kyoto) im November 1962 gesammelt worden waren, wurden mit 200 l Methanol 20 Tage bei 10° extrahiert (Extrakt 1). Der Extrakt wurde i. Vak. (unter 50°) abgedampft und ergab einen Rückstand von 2.4 kg. Der Blattrückstand wurde noch 3mal mit je 120 l Methanol je 6 Stdn. unter Rückfluß extrahiert (Extrakt 2). Die vereinigten Extrakte wurden i. Vak. (unter 50°) zur Trockne gebracht. Die vereinigten Rückstände (3.7 kg) wurden in 800 ccm 3-proz. Salzsäure + 500 ccm Benzol aufgenommen. Die wäßrige Schicht wurde nach Alkalisieren mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dreimal mit 200 ccm Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde nach dem Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. abgedampft. Man erhielt 8.48 g Rohalkaloid.

*Lespedamin* (II). — Das Rohalkaloid (8.48 g) wurde an 100 ccm *Aluminiumoxyd* (MERCK, 60–150 mesh; Säule 5 × 50 cm) chromatographiert und jede Fraktion papierchromatographisch geprüft. Wie Tabelle 2 zeigt, war das Hauptalkaloid in den Fraktionen 4–6 vorhanden und zeigte papierchromatographisch eine weinrote Färbung mit EHRlich-Aldehyd bei  $R_F = 0.70-0.73$ . Das neue Alkaloid ist eine farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0.28</sub> 113–114°. Ausbeute 4.305 g (0.035%, bez. auf getrocknete Blätter). — *UV-Spektrum* (in Methanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 223.4 (4.49), 278.0 (3.66), 291.0 (3.68).

C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O (218.3)	Ber. C 71.52	H 8.31	N 12.83	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 13.75
	Gef. 70.97	8.16	12.49	13.91
	Mol.-Gew. 238 (osmotische Methode)			

*Hydrochlorid:* II wurde in absol. Chloroform gelöst und HCl eingeleitet. Der ausgeschiedene Niederschlag ergab aus Benzol/Methanol farblose, federförmige Nadelchen vom Schmp. 163–164° (Zers.).

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O·HCl (245.8) Ber. C 61.29 H 7.52 N 11.00 Gef. C 61.06 H 7.48 N 10.88

*Pikrat:* Aus Methanol gelbe Prismen vom Schmp. 160–162° (Zers.).

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O·C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (447.4) Ber. C 51.00 H 4.73 N 15.65 Gef. C 50.80 H 4.73 N 15.61

*Styphnat:* Aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 169–170° (Zers.).

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O·C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (463.4) Ber. C 49.24 H 4.57 N 15.11 Gef. C 49.18 H 4.54 N 15.27

Tabelle 2. Säulenchromatographie von 8.48 g Rohalkaloid  
Zur Papierchromatographie diente das Papier Toyo-Roshi Nr. 131. Es wurde absteigend bei 20° gearbeitet. Als Fließmittel wurde Essigsäure/n-Butanol/Wasser (1:4:5) verwendet. Die Anfärbung der Flecke auf dem Papier erfolgte mit dem EHRLICH-Reagens (*p*-Dimethylaminobenzaldehyd/HCl-Gas). *N*<sup>ω</sup>,*N*<sup>ω</sup>-Dimethyl-tryptamin:  $R_F = 0.60-0.65$  (violett)

Frakt.	Fließmittel*)	Eluat	Substanz	$R_F$ -Wert (Farbe)**)	
1	Bzl	5 l	155 mg		0.96 (b)
2	Bzl/Chl (10:1)	2			
3	Bzl/Chl (10:2)	3			
4	Bzl/Chl (10:4)	4	2760		0.73 (r)
5	Bzl/Chl (10:6)	3			
6	Bzl/Chl (10:6)	2.5	1545		0.70 (r)
7	Bzl/Chl (10:6)	2	151	0.60 (v)	0.70 (r)
8	Bzl/Chl (1:1)	6.5	64	0.60 (v)	0.96 (b)
9	Chl	7	144	0.67 (v)	0.96 (b)
10	M	0.03	Spuren	0.67	0.90 0.98
11	M	3	448	0.72	0.90 (v)

\*) Abkürzungen: Bzl = Benzol; Chl = Chloroform; M = Methanol.

\*\*\*) b = blau, r = rot, v = violett.

*Hydrierung von II*: a) *Katalytisch*: 200 mg *II* wurden in 30 ccm Methanol mit 200 mg 5-proz. *Pd/Kohle* hydriert. Die  $H_2$ -Aufnahme nach 3 Min. betrug 1 Mol/Mol. Nach dem Abfiltrieren wurde unter Stickstoff i. Vak. eingedampft. Ausbeute 157 mg (91%). Umkristallisation aus Petroläther/Benzol (1:9) und anschließend aus Petroläther ergab farblose Prismen. Sie waren nach IR- und UV-Spektrum mit *I* identisch. Zur Analyse wurde über  $P_2O_5$  bei Raumtemperatur i. Vak. getrocknet.

$C_{12}H_{16}N_2$  (188.3) Ber. C 76.55 H 8.57 N 14.88 Gef. C 76.22 H 8.56 N 14.84

b) *Mit Lithiumaluminiumhydrid*: Zu einer Lösung von 240 mg *II* in 15 ccm Tetrahydrofuran wurden 400 mg  $LiAlH_4$  in 25 ccm Tetrahydrofuran bei 30° im Laufe von 10 Min. zugeetropt. Das Reaktionsgemisch wurde 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht und hierauf mit wenig Wasser das überschüssige  $LiAlH_4$  zerstört. Nach Abdestillieren des Tetrahydrofurans wurde mit Chloroform extrahiert und die Chloroformlösung eingeeengt. Das zurückbleibende Öl kristallisierte über Nacht. Ausbeute 160 mg (77%). Aus Petroläther farblose Prismen vom Schmp. 48–49°, nach IR- und UV-Spektrum sowie Vergleich des Pikrates mit *I* identisch.

*Verhalten von II beim Erhitzen*: a) Eine Lösung von 68 mg *II* in 10 ccm 1-proz. Salzsäure wurde auf 4 braune Ampullen aufgeteilt. Nach dem Verdrängen der Luft durch Stickstoff wurden die Ampullen geschlossen und auf 100° erhitzt. Nach dem Alkalisieren mit  $NaHCO_3$  wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde nach Trocknen über Natriumsulfat unter Stickstoff i. Vak. eingeeengt und papierchromatographisch mit EHRLICH-Reagens geprüft. Nach 2 Stdn. hatte sich *II* zu ca. 50%, nach 5 Stdn. zu ca. 80% in *I* umgewandelt.

b) 124 mg *II* in 20 ccm 1.5-proz. Salzsäure wurden in braunen Ampullen unter Stickstoff 8 Stdn. auf 100° erhitzt. Dann wurde Wasser (50 ccm) zugegeben, mit  $NaHCO_3$  alkalisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde getrocknet und unter Stickstoff i. Vak. verdampft. Der Rückstand wurde an Aluminiumoxyd (MERCK) chromatographisch gereinigt. Die Fraktionen, die mit Benzol und anschließend mit Chloroform von der Säule erhalten waren, wurden weiter der Dünnschichtchromatographie (Fließmittel:

Methanol) an Kieselgel G (MERCK) unterworfen. Der I enthaltende Kieselgel-Teil wurde mit Methanol extrahiert und lieferte ein Öl. Dieses war nach IR- sowie UV-Spektrum mit I identisch. Ausbeute 20 mg (19%).

c) 22 mg II in 0.5 ccm Wasser wurden in braunen Ampullen unter Stickstoff 8 Stdn. auf 100° erhitzt. Der entstandene *Formaldehyd*<sup>10)</sup> wurde gaschromatographisch und mit Chromotropsäure identifiziert. Die Gaschromatographie wurde mit einem Gerät „Hitachi KGL-2B FIB“ bei 70° ausgeführt; als Trägergas diente Helium; (Golay-Säule R-45 mit Polypropylen-glykol).

#### Synthese des *N<sup>ω</sup>.N<sup>ω</sup>-Dimethyl-tryptamins*

*Indolyl-(3)-glyoxylsäure-dimethylamid* (III). — Eine Lösung von 10 g *Indol* in 30 ccm absol. Äther wurde bei 0° unter Rühren tropfenweise mit 11.5 g *Oxalylchlorid* versetzt und nach 20 Min. überschüssiges *Dimethylamin* eingeleitet. Dann wurde 3 Stdn. bei 5° gerührt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 13 g (70.7%). Aus Benzol farblose Blättchen vom Schmp. 159°.

$C_{12}H_{12}N_2O_2$  (216.2) Ber. C 66.65 H 5.59 N 12.96 Gef. C 66.53 H 5.62 N 13.03

*N<sup>ω</sup>.N<sup>ω</sup>-Dimethyl-tryptamin* (I). — Zu einer Lösung von 4.4 g III in 50 ccm Dioxan wurden 4 g *LiAlH<sub>4</sub>* in 50 ccm Dioxan tropfenweise zugesetzt. Das Gemisch wurde 13 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Überschüssiges Reduktionsmittel wurde mit Wasser zerstört. Nach dem Filtrieren wurde mit Äther ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und die Ätherlösung eingedampft. Der Rückstand ergab aus Benzol/Petroläther und anschließend aus Petroläther farblose Prismen vom Schmp. 49°. Ausbeute 3.1 g (81.6%). Zur Analyse wurde über  $P_2O_5$  bei Raumtemperatur i. Vak. getrocknet.

$C_{12}H_{16}N_2$  (188.3) Ber. C 76.55 H 8.57 N 14.88 Gef. C 76.51 H 8.58 N 14.89

*Pikrat*: Aus Methanol gelbe Prismen vom Schmp. 166° (Zers.).

$C_{12}H_{16}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (417.4) Ber. C 51.80 H 4.59 N 16.78 Gef. C 51.48 H 4.63 N 16.73

<sup>10)</sup> Herrn T. SHIMA danken wir für die Durchführung der Gaschromatographie und Chromotropsäure-Reaktion.