

## 11. Shin-ichiro Sakai: Aconitum-Alkaloide. XX. Über Hypognavin. (4).

(Pharmazeutisches Fakultät, Universität Tokyo\*)

Es wurde schon gezeigt, dass Hypognavin ein Di-*p*-brombenzoat bildet.<sup>2)</sup> Inzwischen wurde das entsprechende Diacetat, Dibenzoat und ferner das Triacetyl-, und Di- und Tribenzoyl-Derivate des Hypognavinols, deren Eigenschaften in der Tabelle I zusammengestellt wurden, hergestellt. Hierbei wurde bestätigt, dass das Tribenzoylhypognavinol mit dem Dibenzoylhypognavin identisch ist und beim Verseifen des Triacetylhypognavinols das Hypognavinol unverändert regeneriert wird.

TABELLE I.

	Eigenschaften
Diacetylhypognavin	Base: Amorph. Pikrat: Nadeln, Zers. Pkt. 256°.
Dibenzoylhypognavin	Base·2H <sub>2</sub> O: Prismen, Schmp. 150~154°; pKa': 6.65 (33% H <sub>2</sub> O-Methylcellosolve)
Tribenzoylhypognavinol	Base·2H <sub>2</sub> O: Prismen, Schmp. 150~154°.
Dibenzoylhypognavinol	Base: Prismen, Zers. Pkt. 256~257°.
Triacetylhypognavinol	Base·½H <sub>2</sub> O: Prismen, Schmp. 163~166°. Chlorhydrat: Blättchen, Zers. Pkt. 274~276°. Bromhydrat: Blättchen, Zers. Pkt. 283~284°; [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> +52.3°; pKa' 8.35(H <sub>2</sub> O).

Im IR-Spektrum des Triacetylhypognavinol-Hydrobromids sind 2 Banden bei 3572 (st.) und 3297 (schw. u. breit) cm<sup>-1</sup> vorhanden, welche auf das Vorliegen noch einer freien Hydroxylgruppe hindeuten. Ferner wurde bemerkt, dass Tribenzoylhypognavinol gegen Oxydation einen Widerstand zeigt. Bei der Oxydation des letzteren mit Chromtrioxyd in Pyridin-Lösung bei Zimmertemperatur wurde nämlich das unveränderte Ausgangsmaterial mit einer Ausbeute von 92% regeneriert. Es wurde somit festgestellt, dass 4 Sauerstoffatome des Hypognavinols als Hydroxylgruppe vorhanden und 3 davon acylbar sind. Die vierte Hydroxylgruppe in ihm stellt höchstwahrscheinlich eine tertiäre Hydroxylgruppe dar. Eine dieser acylbaren Hydroxylgruppen ist im Hypognavin benzyliert vorhanden und eine andere bildet mit einer Vinylgruppe einen Allylkohol vom Typus CH<sub>2</sub>=C-CH(OH)-, wie in der vorigen Mitteilung<sup>3)</sup> festgestellt wurde. In Übereinstimmung damit konnte man Hypognavin durch Oxydation nach Ball<sup>4)</sup> mittels aktiven Mangandioxyds in Chloroform-Lösung in das entsprechende α,β-ungesättigte Keton in einer Ausbeute von ca. 30% überführen. Das letztere, das Hypognavinon, konnte man noch besser mit einer Ausbeute von 70% herstellen, wenn man Hypognavin in Pyridin-Lösung mit Chromtrioxyd bei Zimmertemperatur oxydiert. Hypognavinon stellt Nadeln vom Zers. Pkt. 305~306° und von der Drehung [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +96.38° (CHCl<sub>3</sub>) dar und bildet ein Monoacetat vom Zers. Pkt. 265°. In seinem IR-Spektrum sind ausser den Banden einer Benzoyloxygruppe (1709, 1600 und 1580 cm<sup>-1</sup>) noch diejenigen einer α,β-ungesättigten Carbonylgruppe bei 1705 und 1630 cm<sup>-1</sup> vorhanden. Bei der katalytischen Reduktion mit Pd-Kohle nimmt es ein Mol Wasserstoff auf und bildet ein prismatisches Dihydroderivat vom Zers. Pkt. 296~298°, welches mit dem Dihydrohypognavinon,<sup>3)</sup> dem Umlagerungsprodukt des Hypognavins mittels Pd-Kohle oder Mineralsäure, identifiziert wurde. Hypognavinon stellt also wirklich ein Dehydroderivat des Hypognavins dar, in welchem die Hydroxylgruppe des Allylkoholskelettes in die Carbonylgruppe oxydiert wurde.

Andererseits konnte man durch die weitere Oxydation des Dihydrohypognavinons mit Chromtrioxyd in Pyridin-Lösung bei Zimmertemperatur eine Diketoesterbase C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>N vom Schmp.

1) XIX. Mitt.: Dieses Bulletin, 7, 44(1959).

2) E. Ochiai, T. Okamoto, T. Sugawara, H. Tani, S. Sakai: Dieses Bulletin, 1, 152(1953).

3) S. Sakai: Dieses Bulletin, 5, 1(1958).

4) S. Ball, T. W. Goodwin, R. A. Morton: Biochem. J., 42, 516(1948).

265~266° mit der Ausbeute von 26~28% erhalten. Die letztere, das Ketodihydrohypognavinon, zeigte violettrote Zimmermann'sche Reaktion und ergab beim Verseifen mit methanolischer Kali-Lösung zwei isomere Diketoalkamine, Ketodihydrohypognavinolon A und B. A entstand beim Verseifen mit überschüssiger Kali-Lösung, während B mit einer etwas mehr als 1 äquivalenten Kali-Lösung erhalten wurde. A bildet Prismen vom Schmp. 251~253° und B körnige Kristalle vom Schmp. 274~277° (u. Zers.). Die beiden isomeren Alkamine zeigen keine Färbung mit Eisenchlorid und reduzieren sowohl die ammoniakalische Silbernitrat-Lösung wie die Fehling'sche Lösung und färben sich mit Triphenyltetrazoliumchlorid unter rotem Niederschlag.<sup>5)</sup> Es wurde noch bemerkt, dass die beiden Alkamine im Gegensatz zur Diketoesterbase je 1 Mol Perjodsäure verbrauchen. Die neu entstandene Carbonylgruppe der Diketoesterbase bildet also mit ihrer Benzoyloxygruppe einen  $\alpha$ -Ketoester und dementsprechend die Benzoyloxygruppe und eine sekundäre Hydroxylgruppe im Hypognavin liegen benachbart.

Die Stickstoff-Funktion des Hypognavins, bei welchem keine N-Alkylgruppe nachgewiesen wurde, wurde als tertiär festgestellt, weil das Hypognavinol ein kristallinisches Jodmethylat bildet.<sup>2)</sup> Das letztere wurde nun nach Hofmann über das entsprechende Methohydroxyd durch Erhitzen unter vermindertem Druck zersetzt. Hierdurch konnte man das Des-N-methylhypognavinol (Prismen vom Schmp. 205~205.5°) in ca. 70-proz. Ausbeute erhalten. Nebenbei entstand ein isomeres prismatische Kristalle vom Schmp. 224~225°, welches mit dem unten beschriebenen Des-N-methyldihydrohypognavinolon (Schmp. 227°) identifiziert wurde.

Des-N-methylhypognavinol verbindet sich mit Jodmethyl in der Kälte nicht mehr und erst beim Erhitzen im Rohr auf 100° konnte man es in das Jodmethylat (Nadeln, Zers. Pkt. 244°) überführen. Das Methohydroxyd des letzteren ergab beim zweiten Hofmann'schen Abbau nur das ursprüngliche Des-N-methylhypognavinol.

Des-N-methylhypognavinol zeigt eine ganz analoge Umlagerung seines Allylalkoholskelettes wie beim Hypognavinol, wenn dasselbe mit Pd-Kohle in Wasserstoff-Atmosphäre behandelt oder mit 5-proz. Salzsäure erhitzt wurde. Hierbei konnte man zwei isomere Ketobasen vom Schmp. 227° und 168° erhalten, die sich höchstwahrscheinlich durch die sterische Lage der neu entstandenen Methylgruppe unterscheiden.

Ganz analog wurde Des-N-äthylhypognavinol (Prismen vom Schmp. 189~191°) aus Hypognavinol-Jodäthylat (Prismen, Schmp. 246~248°) hergestellt.

Diese Arbeit wurde unter der gütigen Leitung von Herrn Prof. E. Ochiai und Herrn Prof. T. Okamoto durchgeführt, wofür ich mich zu grossem Dank verpflichtet fühle.

### Experimentell.

**Diacetylhypognavin**—100 mg Hypognavin in 5 ccm Pyridin wurden mit 0.3 ccm  $\text{Ac}_2\text{O}$  42 Std. bei Zimmertemperatur stengelassen. 111 mg Base, die sich nicht kristallinisch überführen liessen. Pikrat: Nadeln, Zers. Pkt. 256°.  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}(\text{COCH}_3)_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_7$ —Ber.: C, 58.26; H, 5.02; N, 7.35. Gef.: C, 58.29; H, 4.58; N, 7.22.

**Dibenzoylhypognavin**—100 mg Hypognavin wurden in 2 ccm Pyridin mit 0.3 ccm  $\text{BzCl}$  analoger Weise wie oben behandelt. 104 mg Prismen aus MeOH, Schmp. 150~154°;  $[\alpha]_D^{18} +83.04^\circ$  (28 mg/1.5 ccm, 10% MeOH- $\text{CHCl}_3$ ,  $l=1$  dm,  $\alpha = +1.55^\circ$ ).  $\text{pKa}'$ : 6.65 (33%  $\text{H}_2\text{O}$ -Methylcellosolve).  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}(\text{COC}_6\text{H}_5)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 70.98; H, 6.25;  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ , 45.45. Gef.: C, 70.57; H, 6.33;  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ , 45.90.<sup>6)</sup> Die bei  $10^{-3}$  mm Hg-Druck über  $\text{P}_2\text{O}_5$  7 Std. bei 110~120° getrocknete Probe verlor 1 Mol  $\text{H}_2\text{O}$  (Ber.:  $\text{H}_2\text{O}$ , 2.60. Gef.:  $\text{H}_2\text{O}$ , 2.07).  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}(\text{COC}_6\text{H}_5)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 73.08; H, 6.09. Gef.: C, 72.87; H, 6.12.

**Benzoylieren des Hypognavinols**—Eine Lösung von 100 mg Hypognavinol in 4 ccm Pyridin wurde mit 0.35 ccm  $\text{BzCl}$  behandelt und 185 mg amorphe Base erhalten. Die letztere wurde in  $\text{CHCl}_3$ -Benzol (3:1) gelöst, durch eine  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule chromatographiert und weiter mit  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (1%) entwickelt. Die  $\text{CHCl}_3$ -Benzol-Fraktion ergab beim Umkristallisieren aus MeOH 73 mg Prismen vom Schmp. 150~154°. Eine Mischprobe mit Dibenzoylhypognavin zeigte keine Depression des Schmelzpunktes und die IR-Spektren

- 5) Merkwürdigerweise zeigen die beiden Alkamine keine Zimmermann'sche Reaktion mehr. Eine aldolartige dimerisierende Addition während der alkalischen Verseifung ist nicht ausgeschlossen.
- 6) UV-Spektroskopisch mit  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  272  $\mu$  gemessen.

beider Präparate stimmten auch völlig überein. Von der  $\text{CHCl}_3$ -MeOH-Fraktion wurden 31 mg Kristalle vom Schmp.  $233\sim 235^\circ$  erhalten, die nochmals chromatographisch gereinigt und wiederholt aus MeOH umkristallisiert, Prismen vom Zers. Pkt.  $256\sim 257^\circ$  bildeten.  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}(\text{COC}_6\text{H}_5)_2$ —Ber.: C, 73.76; H, 6.37;  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ , 37.97. Gef.: C, 73.59; H, 6.50;  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ , 37.97.

**Triacetylhypognavinol**—Eine Mischung von 100 mg Hypognavinol, 2 ccm Pyridin und 2 ccm  $\text{Ac}_2\text{O}$  wurde 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt, mit MeOH zersetzt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in 5-proz. HBr gelöst, mit Äther und dann mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die  $\text{CHCl}_3$ -Lösung ergab 182 mg festen Rückstand, welcher aus MeOH-Äther umkristallisiert; 123 mg Blättchen vom Zers. Pkt.  $283\sim 284^\circ$  bildete.  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}(\text{COCH}_3)_3\cdot\text{HBr}$ —Ber.: C, 56.52; H, 6.20. Gef.: C, 56.75; H, 6.08.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +52.3^\circ$  (46 mg/1.5 ccm MeOH,  $l=1$  dm,  $\alpha=+1.57$ ).  $\text{pKa}'$ : 8.35( $\text{H}_2\text{O}$ ). IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3572, 3297(OH), 3020 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 2483 ( $\equiv\text{NH}$ ), 1748(CO).

13.507 mg Probe wurden in 2 ccm MeOH gelöst und mit 1 ccm  $N$  NaOH 1 Std. durch Erhitzen auf dem Wasserbad verseift. Die Reaktionslösung wurde durch eine Säule von Kationtauscher (Amberlite IR-120) filtriert und die entstandene Säure-Lösung (das Filtrat und die Waschlösung: 25 ccm) mit 0.02N NaOH potentiometrisch titriert.  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}(\text{COCH}_3)_3\cdot\text{HBr}$ —Ber.: 0.02N NaOH für  $4\times\text{H}^+$ , 4.89 ccm. Gef.: 4.62 ccm.

Chlorhydrat: Blättchen aus MeOH, Zers. Pkt.  $274\sim 276^\circ$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}(\text{COCH}_3)_3\cdot\text{HCl}$ —Ber.: C, 61.47; H, 6.75. Gef.: C, 60.96; H, 6.82.

Die freie Base: Prismen aus MeOH, Schmp.  $163\sim 166^\circ$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}(\text{COCH}_3)_3\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 64.98; H, 7.13. Gef.: C, 65.14; H, 7.70.

**Hypognavinon**—i) 10 ccm Pyridin wurden 700 mg  $\text{CrO}_3$  unter Kühlung zugesetzt und bei Zimmertemperatur bis Abscheidung eines blassgelbten Komplexes umgeschüttelt. Hierauf wurde 1 g Hypognavin portionsweise unter Umschütteln zugesetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stengelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit MeOH verdünnt, einige Tropfen verd. Ammoniak zugesetzt und durch eine Celite-Schicht filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand mit heissem MeOH extrahiert. Der MeOH-Extrakt (1 g) wurde in 5% MeOH- $\text{CHCl}_3$  gelöst und durch 30-ccm  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule (Durchmesser: 1.5 cm) chromatographiert. Das Filtrat ergab beim Eindampfen und Umkristallisieren des Rückstandes aus MeOH-Aceton 613 mg Nadeln vom Zers. Pkt.  $301\sim 305^\circ$ . Die Mutterlauge ergab 134 mg Rückstand. Der in heissem MeOH unlösliche Teil und die Celite-Schicht wurden zusammen in einem Soxhlet-Apparat 5 Std. mit MeOH extrahiert und 144 mg fester Extrakt erhalten. Der letztere wurde mit dem Rückstand oben beschriebener Mutterlauge zusammen in 3% MeOH- $\text{CHCl}_3$  gelöst, durch 20-ccm  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule (Durchmesser: 1.5 cm) chromatographisch gereinigt und ergaben noch 87 mg Kristalle vom Zers. Pkt.  $301\sim 303^\circ$ . Beide kristallinische Teile wurden zusammen aus MeOH wiederholt umkristallisiert. Nadeln vom Zers. Pkt.  $305\sim 306^\circ$ .  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$ —Ber.: C, 72.46; H, 6.53. Gef.: C, 72.56; H, 6.35.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +96.38^\circ$  (47 mg/1.5 ccm  $\text{CHCl}_3$ ,  $l=1$  dm,  $\alpha=+3.02^\circ$ ). IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3500(OH), 1709, 1705(CO), 1600, 1580( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 1630( $\text{C}=\text{CH}_2$ ). UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$   $\mu\mu$  ( $\log \epsilon$ ): 231(4.35), 273(3.03).  $\text{pKa}'$ : 7.38 (50%  $\text{H}_2\text{O}$ -Methylcellosolve).

Monoacetat: Prismen aus EtOH, Zers. Pkt.  $265^\circ$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}$ —Ber.: C, 71.14; H, 6.38. Gef.: C, 70.70; H, 6.05. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ : 3634  $\text{cm}^{-1}$  (OH).

ii) Zu einer Lösung von 50 mg Hypognavin in 10 ccm  $\text{CHCl}_3$  wurden 500 mg aktiv.  $\text{MnO}_2$  innerhalb von 30 Min. zugesetzt und 2 Stdn. bei Zimmertemperatur umgerührt. Die vom  $\text{MnO}_2$  abfiltrierte Lösung wurde eingedampft, der Rückstand (47 mg) in 1% MeOH- $\text{CHCl}_3$  gelöst und durch eine 10-ccm  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule chromatographisch gereinigt. 15 mg Nadeln vom Zers. Pkt.  $301\sim 305^\circ$ . Eine Mischprobe mit dem in i) erhaltenen Kristalle vom Zers. Pkt.  $305\sim 306^\circ$  zeigte keine Depression des Auftau- und Schmelzpunktes und die IR-Spektren beider Präparate stimmten auch völlig überein.

**Katalytische Reduktion des Hypognavinons**—500 mg Hypognavinon wurden in MeOH gelöst und mit Pd-Kohle katalytisch reduziert.  $\text{H}_2$ -Aufnahme: 30.8 ccm ( $10^\circ$ ) in 90 Min. Ber. für 1 Mol  $\text{H}_2$ : 25.9 ccm ( $10^\circ$ ). Prismen aus MeOH, Zers. Pkt.  $296\sim 298^\circ$ .  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}$ —Ber.: C, 72.14; H, 6.95. Gef.: C, 72.13; H, 6.58. Eine Mischprobe mit dem Dihydrohypognavinon<sup>9</sup>) zeigte keine Depression des Auftau- und Zersetzungspunktes. Die IR-Spektren beider Präparate stimmten völlig überein.

**Oxydation des Dihydrohypognavinons in die Diketoesterbase**—100 mg Dihydrohypognavinon wurden ganz analog wie bei der Oxydation des Hypognavins mit 200 mg  $\text{CrO}_3$  in 5 ccm Pyridin oxydiert. Die Reaktionsmischung wurde nach dem beim Zimmertemperatur 2 Tage langen Stehenlassen analoger Weise aufgearbeitet und 100 mg Rohbase erhalten. Die letztere wurde in einer Lösung von  $\text{CHCl}_3$  durch 10-ccm  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule chromatographiert und zuerst mit  $\text{CHCl}_3$  und dann mit 2% MeOH- $\text{CHCl}_3$  entwickelt. Aus der  $\text{CHCl}_3$ -Fraktion konnte man durch Umkristallisieren aus MeOH 28 mg Prismen vom Schmp.  $265\sim 266^\circ$  (Ketodihydrohypognavinon) erhalten. Die MeOH- $\text{CHCl}_3$ -Fraktion (Zers. Pkt.  $285\sim 294^\circ$ ) ergab beim Umkristallisieren aus MeOH 34 mg Ausgangsmaterial.  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$ —Ber.: C, 72.46; H, 6.53. Gef.: C, 72.47; H, 6.44.  $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +51.54$  ( $c=1.94$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3146(OH), 1722(6-gliedriges Ringketon), 1710( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ ), 1603, 1584( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 1271, 705( $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOR}$ ). Pikrat: Nadeln aus MeOH, Schmp.  $168\sim 170^\circ$ .

$\text{HJO}_4$ -Oxydation: 2.900 mg Diketoesterbase wurden in 5 ccm  $\text{NaJO}_4$ -Lösung (aus 29.988 mg  $\text{NaJO}_4$  und 50 ccm 10% AcOH bereitet) gelöst und bei Zimmertemperatur stengelassen. Nach 20 Stdn. wurden

2 ccm 10% KJ-Lösung und 4 ccm 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zugesetzt und das ausgeschiedene Jod mit 0.01N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (F=1.0346) titriert. 0.01N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Verbrauch: Die Probe, 10.82 ccm (Mittel). Der Kontrollversuch, 10.82 ccm. 0.01N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Verbrauch: 0.

**Verseifen der Diketoesterbase**—i) 100 mg Diketoesterbase wurden in einer Lösung aus 6 ccm MeOH, 30 mg KOH und 3 Tropfen H<sub>2</sub>O gelöst und nach dem Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde nach dem Einleiten von CO<sub>2</sub> mit Wasser verdünnt und einigemal mit MeOH-haltigem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (ca. 100 ccm) extrahiert und ergaben 55 mg feste Masse. Aus der wässrigen Schicht konnte man Benzoesäure isolieren. Die obige kristallinische Masse wurde 3 mal aus MeOH umkristallisiert und ergaben 9 mg Prismen vom Schmp. 251~253° (Ketodihydrohypognavinolon-A). Die Mutterlauge ergab 41 mg kristallinische Masse vom Schmp. 270~280°, die sich schwer reinigen liess. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N—Ber.: C, 69.95; H, 7.33. Gef.: C, 69.94; H, 6.85. UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  m $\mu$  ( $\epsilon$ ): 210~211(2070), 287(61);  $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$  m $\mu$  ( $\epsilon$ ): 265(42). IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nulol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3311(OH), 1700, 1721(CO).

Bromhydrat: Prismen aus MeOH, Zers. Pkt. 278°. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N·HBr—Ber.: C, 56.61; H, 6.18 Gef.: C, 56.90; H, 5.89.

HJO<sub>4</sub>-Oxydation: 3.372 mg Ketodihydrohypognavinolon-A wurden ganz analog wie bei der Diketoesterbase mit 5 ccm NaJO<sub>4</sub>-Lösung (30.77 mg NaJO<sub>4</sub> in 50 ccm 10% AcOH gelöst) oxydiert und nach 20 Stdn. mit 0.01N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (F=1.0346) titriert. 0.01N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Verbrauch: 1.816 ccm. Ber. für 1 Mol HJO<sub>4</sub>, 1.96 ccm. HJO<sub>4</sub>-Verbrauch: 0.93 Mol.

ii) 110 mg Diketoesterbase wurden in einer Lösung von 5 ccm MeOH und 2.5 ccm N NaOH (ca. 1.2 Mol. Äquivalent) gelöst und unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand nach dem Behandeln mit wenig Wasser abgesaugt und aus MeOH umkristallisiert. 14 mg körnige Kristalle vom Schmp. 274~277° (u. Zers.) (Ketodihydrohypognavinolon-B). C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N—Ber.: C, 69.95; H, 7.33. Gef.: C, 69.83; H, 7.10. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1690 cm<sup>-1</sup>(CO).

HJO<sub>4</sub>-Oxydation: 3.077 mg Diketoalkamin-B verbrauchten nach 20 Std. 1.77 ccm 0.01N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. für 1 Mol HJO<sub>4</sub>, 1.79 ccm. HJO<sub>4</sub>-Verbrauch: 0.99 Mol.

**Hofmann'scher Abbau des Hypognavinols**—Die wässrige Lösung von 1.23 g Hypognavinol-Jodmethylat wurde mit Ag<sub>2</sub>O (aus 5 g AgNO<sub>3</sub> bereitet) behandelt und das Filtrat unter Abschluss von CO<sub>2</sub> im Vakuum eingedampft. Der amorphe Rückstand (1.05 g) wurde bei 0.02 mm Hg-Druck auf 190~195° 20 Min. erhitzt, wobei eine heftige Zersetzung eintrat. Die Reaktionstemperatur wurde dann bis auf 210° gesteigert und erkaltet gelassen. Die Reaktionsmasse wurde in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen, die CHCl<sub>3</sub>-Schicht mit H<sub>2</sub>O gewaschen und nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eingedampft. Der Rückstand (817 mg) gab beim Umkristallisieren aus Aceton 525 mg Prismen vom Schmp. 205~205.5°.

Die Mutterlauge ergab 288 mg Rückstand, welcher in 1% MeOH-CHCl<sub>3</sub> gelöst und durch 15-ccm Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule chromatographiert wurde. Hierbei ergab der zuerst ausfließende Teil 54 mg Kristalle vom Schmp. 195~218°. Der nächst ausfließende Teil ergab beim Umkristallisieren aus Aceton 94 mg Prismen vom Schmp. 204°. Die Fraktion vom Schmp. 195~218° wurde durch nochmalige Chromatographie und Umkristallisation aus Aceton-Äther gereinigt. 5 mg Prismen vom Schmp. 224~225°. Die letzteren wurden durch eine Mischprobe mit dem unten beschriebenen Umlagerungsprodukt des Des-N-methylhypognavinols (Schmp. 227°) identifiziert. Die Kristalle vom Schmp. 205~205.5° (Des-N-methylhypognavinol). C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub>N—Ber.: C, 70.17; H, 8.13; N-CH<sub>3</sub>, 4.18, F, 2.0. Gef.: C, 70.10; H, 7.93; N-CH<sub>3</sub>, 5.38, F, 1.79<sup>7)</sup>. pKa': 6.52 (50% H<sub>2</sub>O-Methylcellosolve).

**Des-N-methylhypognavinol-Jodmethylat**—50 mg Des-N-methylhypognavinol wurden in 10 ccm MeOH gelöst, 1 ccm MeJ (nach einmaligem Waschen mit Soda-Lösung und nach dem Trocknen über CaCl<sub>2</sub> frisch destilliert)<sup>8)</sup> zugesetzt und in einem Rohr 3 Stdn. im Wasserbad erhitzt. Der Rohrinhalt wurde eingedampft und 2 Mal aus Aceton umkristallisiert. 24 mg Nadeln vom Zers. Pkt. 244° (gegen 235° sintern). C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub>N·CH<sub>3</sub>J—Ber.: C, 52.69; H, 6.43. Gef.: C, 52.73; H, 6.74.

**Hofmann'scher Abbau des Des-N-methylhypognavinols**—20 mg Des-N-methylhypognavinol-Jodmethylat wurde in Wasser gelöst, durch eine Säule von Amberlite IRA-400 filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde bei 2×10<sup>-2</sup> mm Hg-Druck 10 Min. auf ca. 200° erhitzt, wobei ab ca. 160° die Zersetzung beginnt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmasse mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, der CHCl<sub>3</sub>-Extrakt (14 mg) einmal durch 5-ccm Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule chromatographisch gereinigt und aus Aceton umkristallisiert. 10 mg Prismen vom Schmp. 201~204°. Eine Mischprobe mit dem Des-N-methylhypognavinol zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

**Hypognavinol-Jodäthylat**—Eine Lösung von 200 mg Hypognavinol in EtOH wurde mit 2 ccm EtJ zugesetzt und nach 2 tägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur 30 Min. lang auf dem Wasserbad erhitzt. 130 mg Prismen aus MeOH, Schmp. 246~248°. C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>N·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>J—Ber.: C, 52.70; H, 6.43. Gef.: C, 51.80; H, 6.10.

7) Nach Tsuda und Sakamoto durch katalytische Reduktion bestimmt. Vgl. Yakugaku Zasshi, **57**, 1037 (1937).

8) Die Aufarbeitung mit unbehandeltem Jodmethyl begleitet dabei die Umlagerung.

**Des-N-äthylhypognavinol**—720 mg Hypognavinol wurde wie oben mit EtJ bei Zimmertemperatur 2 Tage lang zur Einwirkung gebracht und eingedampft. Der Rückstand wurde in H<sub>2</sub>O gelöst, durch eine Säule von Amberlite IRA-400 filtriert und unter Abschluss von CO<sub>2</sub> eingedampft. Der Rückstand wurde bei 10<sup>-3</sup> mm Hg-Druck auf 190~195° 20 Min. erhitzt, nach dem Erkalten mit CHCl<sub>3</sub> ausgezogen und der CHCl<sub>3</sub>-Extrakt aus Aceton umkristallisiert. 100 mg Hypognavinol vom Zers. Pkt. 305° wurde regeneriert. Die Mutterlauge ergab 559 mg Rückstand, welcher bei der chromatographischen Reinigung 395 mg Kristalle vom Schmp. 185~190° und bei weiterem Umkristallisieren aus Aceton Nadeln vom Schmp. 189~191° bildete. C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub>N—Ber.: C, 70.75; H, 8.37. Gef.: C, 70.29; H, 7.90.

**Umlagerung des Des-N-methylhypognavinols mit Pd-Kohle**—Eine Lösung von 200 mg Des-N-methylhypognavinol in MeOH wurde mit Pd-Kohle (aus 5 ccm 1% PdCl<sub>2</sub> bereitet) katalytisch reduziert. H<sub>2</sub>-Aufnahme: 10.8 ccm (25°) nach 2.5 Stdn. (Ber. für 1 Mol H<sub>2</sub>: ca. 13.6 ccm). Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde eingedampft, der Rückstand (198 mg) in CHCl<sub>3</sub> gelöst, durch 10-ccm Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule chromatographiert und 145 mg kristallinische Masse vom Schmp. 215~224° erhalten. Die letztere wurde bei der wiederholten chromatographischen Reinigung und Umkristallisation aus Aceton in 2 kristallinische Teile vom Schmp. 168° (8 mg) und Schmp. 227° (17 mg) rein getrennt. Der erstere war dabei von Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> weniger adsorbierbar. Prismen vom Schmp. 227°: C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub>N—Ber.: C, 70.03; H, 8.13. Gef.: C, 70.03; H, 7.88. UV  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ : 290 m $\mu$  ( $\epsilon$  30.5);  $\lambda_{\min}^{\text{EtOH}}$ : 265 m $\mu$  ( $\epsilon$  17.1). IR  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 1710 (CO), 1667 (C=C).

Prismen vom Schmp. 168°: C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub>N—Ber. C, 70.17; H, 8.13. Gef.: C, 70.51; H, 8.20. IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 1700 cm<sup>-1</sup> (CO).

18 mg Probe vom Schmp. 168° wurden mit 5 ccm 5-proz. HCl 10 Stdn. lang auf dem Wasserbad erhitzt, die Reaktionslösung nach dem Erkalten ammoniak-alkalisch gemacht und mit CHCl<sub>3</sub> ausgezogen. Der CHCl<sub>3</sub>-Extrakt (12 mg, Schmp. 210~219°) ergab bei der chromatographischen Reinigung and Umkristallisation aus Aceton 9 mg Prismen vom Schmp. 225~227°. Eine Mischprobe mit dem Kristalle vom Schmp. 227° schmolz bei 227°.

**Umlagerung des Des-N-methylhypognavinol mit Salzsäure**—50 mg Des-N-methylhypognavinol wurden in 5% HCl gelöst und 5 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Reaktionslösung wurde ammoniak-alkalisch gemacht, mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, der CHCl<sub>3</sub>-Extrakt (50 mg) ganz analog wie oben chromatographisch gereinigt und ergaben 12 mg Prismen vom Schmp. 223° und 5 mg Prismen vom Schmp. 165~168°. Beide zeigten bei je einer Mischprobe mit dem entsprechenden Kristall vom Schmp. 227° bzw. 168° keine Depression des Schmelzpunktes.

### Zusammenfassung

Hypognavinon, C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>N, eine  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton, wurde durch Oxydation des Hypognavins hergestellt. Das letztere ergab bei der katalytischen Reduktion mit Pd-Kohle ein Dihydroderivat, welches mit dem Dihydrohypognavinon<sup>3)</sup> identisch ist. Dihydrohypognavinon ergab bei der weiteren Oxydation eine Diketoesterbase C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>N, welche violettrote Zimmermann'sche Farbreaktion zeigt. Durch Verseifen der letzteren wurden zwei isomere Diketoalkamine C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N erhalten, die sowohl die Fehling'sche Lösung wie die ammoniakalische AgNO<sub>3</sub>-Lösung reduzierten, sich mit Triphenyltetrazoliumchlorid rötlich färbten und im Gegensatz zur Diketoesterbase 1 Mol HJO<sub>4</sub> verbrauchten. Die vier Sauerstoffatome des Hypognavinols sind als Hydroxylgruppe vorhanden und zwar drei davon acylbar. Die vierte Hydroxylgruppe stellt höchstwahrscheinlich eine tertiäre Hydroxylgruppe dar. Eine dieser acylbaren Hydroxylgruppen ist im Hypognavin benzyliert vorhanden und eine andere bildet mit einer Vinylgruppe ein Allylalkohol-Skelett. Die Benzoyloxygruppe des Hypognavinols bildet mit der anderen acylbaren Hydroxylgruppe einen  $\alpha$ -Glykolester.

Der Hofmann'sche Abbau des Hypognavinols wurde ausgeführt und Des-N-methylhypognavinol und Des-N-äthylhypognavinol wurden hergestellt. Des-N-methylhypognavinol-Methylhydroxyd widersteht dem zweiten Hofmann'schen Abbau und regeneriert Des-N-methylhypognavinol.

(Eingegangen am 10. Juli, 1958)