

Zur Kenntnis des Narciclasins¹⁾

Albert Mondon* und Karsten Krohn

Institut für Organische Chemie der Universität Kiel,
D-2300 Kiel, Olshausenstraße 40/60

Eingegangen am 26. Juli 1974

Aus Narciclasin (**2a**) wird das Acetonid **8a** und dessen Oxidationsprodukt **10** dargestellt. **10** wird leicht zu **11** isomerisiert. Das bei der katalytischen Hydrierung von **2a** anfallende Gemisch der Dihydrnarciclasine wird über die Tetraacetate in die *cis*- und *trans*-Verbindungen **14a** und **15a** aufgetrennt. Als Nebenprodukt der katalytischen Hydrierung entsteht Isonarciclasin (**16a**). Mit Hilfe der NMR-Spektren von **15b** und **16b** läßt sich die relative Konfiguration des Narciclasins entsprechend **2a** beweisen. Lycoricidin und Margetin sind identisch und haben die Konfiguration **2b**. Über einige biologische Tests wird berichtet.

Chemistry of Narciclasine¹⁾

From narciclasine (**2a**), the acetonide **8a** and its oxidation product **10** are prepared. **10** isomerizes easily to give **11**. Catalytic hydrogenation of **2a** yields a mixture of dihydrnarciclasines from which the pure *cis*- and *trans*-isomers **14a** and **15a** can be obtained via the tetraacetates. As a by-product of the hydrogenation, isonarciclasine (**16a**) is isolated. The relative configuration of narciclasine (as represented by formula **2a**) is established by the n. m. r. spectra of **15b** and **16b**. Lycoricidine and margetine are shown to be identical; their configuration is as shown in formula **2b**. Some biological tests are reported.

Einführung

Nach Hegenauer²⁾ ist die Verwendung von Extrakten aus den Zwiebeln der Amaryllidaceen zur Behandlung von Tumoren lange bekannt. Fitzgerald und Mitarbb.³⁾ wiesen nach, daß die tumornekrotisierende Wirkung nicht dem Hauptalkaloid der Amaryllidaceen, dem Lycorin, zuzuschreiben ist. In neuerer Zeit hat Ceriotti⁴⁾ eine neutral reagierende Substanz aus Narzissenzwiebeln isoliert und ihre antimittotische Wirkung im biologischen Test nachgewiesen.

Die ersten chemischen und spektroskopischen Untersuchungen der aktiven Substanz mit dem Namen Narciclasin verdankt man Piozzi und seinem Arbeitskreis⁵⁾. Unter sauren Bedingungen wird durch Wasserabspaltung das inaktive Narciprimin gebildet. Unsere Arbeiten zur Strukturaufklärung und Synthese dieser Verbindung^{6,7)} führten zur Strukturformel **1a** für Narciprimin und gaben Anlaß zu einer neuen Formulierung für Narciclasin.

1) Vgl. A. Mondon und K. Krohn, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2085.

2) R. Hegenauer, *Chemotaxonomie der Pflanzen*, 1. Aufl., Bd. 2, S. 57, Birkhäuser, Basel und Stuttgart 1963.

3) D. B. Fitzgerald, J. L. Hartwell und J. Leiter, *J. Natl. Cancer Inst.* **20**, 763 (1958) [C. A. **52**, 12224e (1958)].

4) G. Ceriotti, *Nature (London)* **213**, 595 (1967).

5) F. Piozzi, C. Fuganti, R. Mondelli und G. Ceriotti, *Tetrahedron* **24**, 1119 (1968).

6) A. Mondon und K. Krohn, *Chem. Ber.* **103**, 2729 (1970).

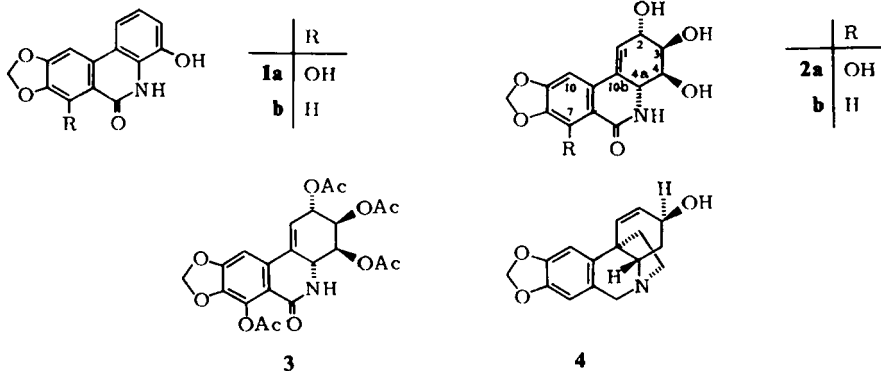
7) A. Mondon und K. Krohn, *Chem. Ber.* **105**, 3726 (1972).

Okamoto und Mitarbb.⁸⁾ isolierten aus den Zwiebeln von *Lycoris radiata* die Mitosegifte Lycoricidinol und Lycoricidin. Auch diese Verbindungen spalten leicht Wasser ab zum inaktiven Arolycoricidinol und Arolycoricidin. Die vermutete Übereinstimmung von Narciclasin und Lycoricidinol – und damit auch die der Folgeprodukte – wurde von uns durch unmittelbaren Vergleich bestätigt⁷⁾; eine Synthese des Arolycoricidins (**1b**) ist gleichfalls beschrieben⁷⁾.

Die weite Verbreitung des Narciclasins in der Familie der Amaryllidaceen haben Piozzi und Mitarbb.⁹⁾ nachgewiesen. Das nur in geringer Menge aufgefundene Margetin¹⁰⁾ konnten wir erneut aus Narzissenzwiebeln isolieren und als Triacetat charakterisieren (s. u.); nach Vergleich mit Literaturdaten⁸⁾ stimmt die Verbindung mit Lycoricidin-triacetat überein, so daß an der Identität von Lycoricidin und Margetin kein Zweifel mehr besteht.

Nach Revision der für Narciclasin angenommenen Strukturformel⁶⁾ blieb die sterische Anordnung am C-Atom 2 noch unsicher. Durch Abwandlung des Moleküls gelang es, die relative Konfiguration aus spektroskopischen Daten abzuleiten¹⁾. Das Ergebnis stimmte mit dem der Röntgenstrukturanalyse des Narciclasin-tetraacetats (**3**) von Immirzi und Fuganti¹¹⁾ überein. Auf diesem Wege wurde auch die absolute Konfiguration des Narciclasins entsprechend der Formulierung **2a** bewiesen. Für Lycoricidin ist nach spektroskopischem Vergleich die relative Konfiguration **2b** gesichert.

Biogenetische Untersuchungen von Fuganti, Stanton und Battersby¹²⁾ sowie Fuganti und Mazza¹³⁾ weisen Vittatin (**4**) mit dem Gerüst des (-)-Crinans als Zwischenstufe der Biogenese des Narciclasins nach.



Im folgenden berichten wir über unsere Arbeiten am Narciclasin¹⁾ ausführlich.

Methylierung des Narciclasins mit Diazomethan

Bei der Methylierung von **2a** mit Diazomethan zum Methyläther **5a**⁵⁾ läßt sich im Dünnschichtchromatogramm des Rohproduktes stets ein Begleitstoff geringerer Polarität nachweisen¹⁴⁾. Seine Bildung wird durch lange Reaktionszeiten mit über-

⁸⁾ T. Okamoto, Y. Torii und Y. Isogai, Chem. Pharm. Bull. **16**, 1860 (1968).

⁹⁾ F. Piozzi, M. L. Marino, C. Fuganti und A. Di Martino, Phytochemistry **8**, 1745 (1969).

¹⁰⁾ C. Fuganti, A. Selva und F. Piozzi, Chim. Ind. (Milan) **49**, 1196 (1967) [C. A. **68**, 27500d (1968)].

¹¹⁾ A. Immirzi und C. Fuganti, J. C. S. Chem. Commun. **1972**, 240.

¹²⁾ C. Fuganti, I. Stanton und A. R. Battersby, J. C. S. Chem. Commun. **1971**, 1154.

¹³⁾ C. Fuganti und M. Mazza, J. C. S. Chem. Commun. **1972**, 239.

¹⁴⁾ Wir fanden den Schmelzpunkt des reinen Methyläthers **5a** bei 220°C (Lit.⁵⁾ Schmp. 206°C).

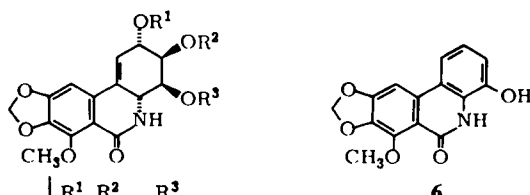
schüssigem Diazomethan und Katalyse durch Bortrifluorid oder Kieselgel gefördert. Es liegt ein Dimethyläther der Summenformel $C_{16}H_{17}NO_7$ vor, dessen UV-Chromophor gegenüber **5a** unverändert ist und dessen NMR-Spektrum ein neues Singulett für 3 Protonen bei δ 3.57 ppm aufweist. Entgegen der Erwartung wird die allylständige OH-Gruppe an C-2 nicht angegriffen, da die Verbindung bei der Oxidation mit Mangandioxid ein gelbes Enon liefert (s. u.). Auch der Stickstoff ist nicht beteiligt, da im NMR-Spektrum noch das Signal eines NH-Protons bei δ 8.58 ppm vorhanden ist.

Die Wahl zwischen den noch verbleibenden Möglichkeiten der Verätherung wird zugunsten der axialen OH-Gruppe an C-3 entschieden; beweisend ist der Abbau mit verd. Salzsäure zum 7-O-Methylnarciprimin (**6**), einer Verbindung, die unter gleichen Bedingungen auch aus **5a** erhalten wird. Das Produkt der erschöpfenden Methylierung ist daher der Dimethyläther **5b**.

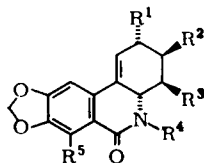
Acylierung

Aus **2a** gewinnt man durch Acetylierung bei kurzer Reaktionsdauer ausschließlich das gut kristallisierende Triacetat **7a**, dessen freie Phenolgruppe an der gelbgrünen UV-Fluoreszenz und grünen Eisen(III)-chlorid-Reaktion zu erkennen ist⁷⁾. Die Verbindung wird auch aus dem Tetraacetat **3** durch partielle Verseifung mit verdünnter Säure gewonnen.

Benzoylierungen verlaufen weniger selektiv. Aus **5a** wird unter normalen Bedingungen nur das Tetrabenzoat **7b** und aus **5b** nur das Tribenzoat **7c** erhalten; in beiden Fällen wird die NH-Gruppe mitacyliert. Im NMR-Spektrum von **7b** sind alle Protonen des Ringes C durch die Benzoatreste nach tiefem Feld verschoben, das trifft auch für das Tribenzoat **7c** zu, mit Ausnahme des Protons an C-3, das als verbreitertes Signal unter dem Singulett der phenolischen Methyläthergruppe bei δ 3.97 ppm liegt.



	R ¹	R ²	R ³
5a	H	H	H
b	H	CH ₃	H



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
7a	OAc	OAc	OAc	H	OH
b	OBz	OBz	OBz	OBz	OCH ₃
c	OBz	OCH ₃	OBz	OBz	OCH ₃

Acetalisierung

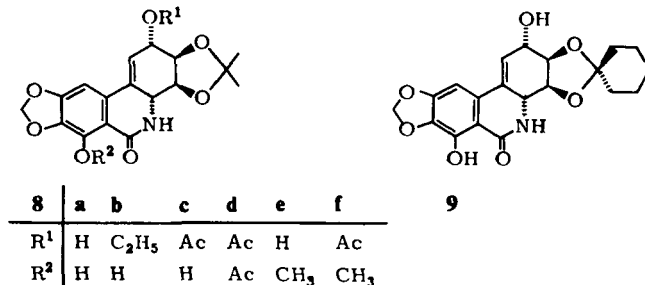
Im NMR-Spektrum des Narciclasin-triacetats **7a** erscheint das Signal des Protons an C-4 als doppeltes Dublett zentriert bei δ 5.27 ppm mit $J_{3,4} = 2.3$ und $J_{4,4a} = 9$ Hz. Aus den Kopplungskonstanten folgt eine *trans*-diaxiale Anordnung für 4-H und 4a-H und mit Hilfe von Modellbetrachtungen eine *cis*-Orientierung von 3-H und 4-H. Die an diesen C-Atomen *cis*-ständigen Hydroxygruppen von **2a** sollten durch Bildung eines Acetonids oder einer Cyclohexyldenverbindung verschließbar sein.

Aus **2a** bildet sich in Aceton mit Kupfersulfat und einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure ein Acetonid der Summenformel $C_{17}H_{17}NO_7$; als Begleiter findet man stets eine geringe Menge Narciprimin (**1a**) durch saure Dehydratisierung^{5,8}. Bei der Acetalisierung nach *Claisen* mit Orthoameisensäure-triäthylester und *p*-Toluolsulfonsäure in Aceton entsteht durch Äthylierung noch ein zweites Acetonid der Summenformel $C_{19}H_{21}NO_7$.

Beide Acetonide zeigen den für Narciclasin typischen Kurvenverlauf des UV-Spektrums. Das aromatisierte Narciprimin (**1a**) mit starrem Ringsystem hat dagegen eine charakteristische Feinstruktur, die den Acetoniden fehlt. Neben weiteren spektroskopischen Hinweisen wird im Hauptprodukt eine freie Hydroxygruppe an C-2 durch Oxidation nachgewiesen (s. u.); diese ist im Nebenprodukt veräthert, da keine Oxidation erfolgt; im Einklang damit steht die gelbgrüne Fluoreszenz der Verbindung. Für die Acetonide sind damit die Strukturen **8a** und **8b** gesichert.

In den Massenspektren der Acetonide **8a** und **b** tritt der Basispeak durch Retro-Diels-Alder-Spaltung unter Verlust von $C_3H_5O_2$ jeweils um 100 Masseneinheiten niedriger auf als der Molekülpeak.

Mit Acetanhydrid/Pyridin wird **8a** bei kurzer Reaktionszeit selektiv zum kristallinen Monoacetat **8c**, bei langer Einwirkung zum öligen Diacetat **8d** acyliert. Entsprechende Reaktionen mit dem Methyläther **5a** führen zu **8e** und **8f**.



Das 220 MHz-NMR-Spektrum des Acetonids **8a** in $[D_5]$ Pyridin gibt Auskunft über die Konformation der acetalisierten Verbindung. Die Kopplungskonstanten¹⁵ für $J_{3,4}$ und $J_{4,4a}$ mit jeweils 8 Hz sprechen für eine annähernde Bootform des Ringes C¹⁶. Nur in dieser Konformation haben die Protonen 3-H und 4-H eine *cis*-diaxiale

¹⁵ Es wird eine Aufspaltung 1. Ordnung zugrunde gelegt; auch bei einer Aufspaltung nach höherer Ordnung bleibt die Größenordnung der Kopplungen etwa bestehen, was für die Argumentation entscheidend ist.

¹⁶ Der Konformationswechsel im chiralen Molekülteil führt zu einer Umkehr des Vorzeichens der optischen Drehung.

Stellung mit kleinem Interplanarwinkel, wodurch die Vergrößerung der Kopplungskonstante des sesselförmigen Triacetats **7a** von $J_{3,4} = 2.3$ Hz auf $J_{3,4} = 8$ Hz im Acetonid **8a** zu erklären ist.

Für die katalytische Hydrierung (s. u.) wurde auch die dem Acetonid **8a** entsprechende Cyclohexyliden-Verbindung **9** dargestellt.

Oxidation, Epimerisierung, Isomerisierung

Aus Narciclasin (**2a**) entsteht mit aktivem Mangandioxid ein Stoffgemisch, aus dem kein einheitliches Produkt isoliert wurde. Der Befund deckt sich gut mit der Beobachtung von *Ohloff* und *Giersch*¹⁷⁾, nach der auch vicinale *cis*-Diole unter den Versuchsbedingungen gespalten werden. Narciclasin-acetonid (**8a**) sollte daher zur Oxidation besser geeignet sein.

Es gelang auch hier erst nach längerem Bemühen, reines Enon **10** in guter Ausbeute darzustellen. Kritisch ist die Reaktionsdauer, die von der Aktivität des Mangandioxids, vom Lösungsmittel und der Konzentration abhängig ist. Die Bildung des Enons durchläuft ein Maximum, dessen Erreichen durch Dünnschichtanalyse erkannt wird; zu lange Reaktionszeiten führen wieder zur Zerstörung des Enons.

Der ausgedehnte Chromophor von **10**, der die gelbe Farbe verursacht, hat ein Maximum der Absorption bei 380 nm. Im IR-Spektrum tritt die Carbonylbande des konjugierten Enon-Systems bei 1645 cm^{-1} auf. Auch im NMR-Spektrum wird das Vinylproton an C-1 durch die benachbarte Carbonylgruppe stark nach tiefem Feld verschoben.

Das Enon **10** verändert sich in saurer und alkalischer Lösung schnell; es ist schon beim Chromatographieren an Kieselgel und selbst an neutralem Aluminiumoxid so empfindlich, daß eine Reinigung auf diesem Wege nicht möglich ist. Auch bei den Testanalysen auf Dünnschichtplatten verschwindet das gelbe Enon bald unter Bildung einer farblosen Verbindung, deren Carbonylgruppe durch Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz nachweisbar ist.

Die Umlagerung in die farblose Verbindung wird am besten durch Filtrieren einer Lösung des Enons über eine kurze Kieselgelsäule bewirkt. Nach dem Massenspektrum mit einem Molekülpeak M^+ 345 liegt ein Isomeres von **10** vor. Das IR-Spektrum zeigt jetzt eine nicht konjugierte Carbonylbande bei 1740 cm^{-1} und ein UV-Spektrum mit dem Isocarbostyryl-Chromophor. Alle Eigenschaften sind für eine Verbindung der Struktur **11** beweisend. Die Verschiebung der Doppelbindung aus der Konjugation mit der Carbonylgruppe ist ein weiterer Hinweis für die bemerkenswerte thermodynamische Stabilität des Isocarbostyryl-Systems.

Das Enon **10** ist die Schlüsselverbindung zur Darstellung der C-2-epimeren Alkohole. Bei der Reduktion mit Aluminiumamalgam wird Narciclasin-acetonid **8a** zurückgewonnen, dagegen führt die Reaktion mit Natriumborarat zu zwei Stoffen, von denen der in größerer Menge anfallende wiederum **8a** ist; der zweite Stoff mit etwas größerem R_F -Wert ist Epi-narciclasin-acetonid **12a**. Das Massenspektrum mit dem Molekülpeak M^+ 347 und dem Basispeak *m/e* 247 stimmt bis auf geringe Intensitätsunterschiede der Signale mit dem von **8a** überein, wie für Epimere zu erwarten ist.

¹⁷⁾ G. *Ohloff* und W. *Giersch*, *Angew. Chem.* **85**, 401 (1973); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **12**, 401 (1973).

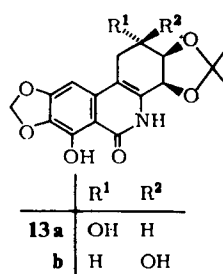
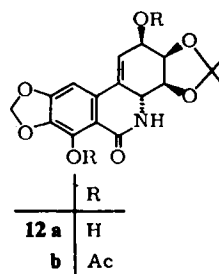
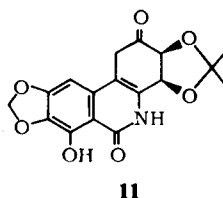
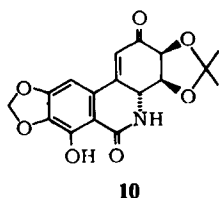
Das gegenüber **8a** unveränderte UV-Spektrum und das nur geringfügige Abweichungen aufweisende IR-Spektrum bestätigen die Zuordnung. Durch Rückoxidation von **12a** zu **10** wird der Beweis für das unveränderte Ringgerüst erbracht.

Die oberhalb des Ringes stehende Isopropylidengruppe sollte einen Angriff des Reduktionsmittels von der sterisch weniger behinderten α -Seite her begünstigen, doch zeigt das Experiment den gegenteiligen Befund. Bei einer quasiäquatorialen Lage der Isopropylidengruppe dürften die unmittelbar benachbarten axialen Protonen an C-3 und C-4 bzw. das nach der Modellbetrachtung axiale aber ferner stehende H-Atom an C-4a für den sterischen Verlauf der Reduktion verantwortlich sein¹⁸⁾.

Der Reduktionsverlauf des Enons **10** kann für sich betrachtet leicht zu Fehlinterpretationen führen und läßt keine Aussage über die Stellung der Hydroxygruppe an C-2 zu. Für eine stereoselektive Synthese des Moleküls ist die Erfahrung wichtig, daß die Konfiguration an C-4a bei Reduktionen die Konfiguration an C-2 bestimmt.

Epi-narciclasin-acetonid **12a** liefert ein Diacetat **12b**, dessen R_F -Wert sich nur wenig von dem des Diacetats **8d** unterscheidet, so daß die Trennung der Epimeren auf der Stufe der Alkohole günstiger ist. Die kürzlich von Kirby und Massey¹⁹⁾ beschriebene Epimerisierung eines Tosylats mit Cetyltrimethylammonium-acetat gelang mit entsprechenden Narciclasin-Derivaten nicht.

Durch die Reduktion des Ketons **11** mit Natriumborarat erhielten wir ein Produkt vom Schmp. 242°C, das später als Gemisch der epimeren Alkohole **13a** und **b** erkannt wurde.



Katalytische Hydrierung des Narciclasins

Piozzi und Mitarbb.⁵⁾ erhielten bei der katalytischen Hydrierung von **2a** mit Palladium ein Gemisch der Dihydrnarciclasine vom Schmp. 168–170°C; zu einem

¹⁸⁾ Es ist anzunehmen, daß die Reaktion streng kinetisch gesteuert verläuft, da eine Equilibrierung an C-2 bei Narciclasin-Derivaten nie beobachtet wurde.

¹⁹⁾ G. W. Kirby und S. R. Massey, J. Chem. Soc. C 1971, 3047.

entsprechenden Ergebnis gelangten auch *Okamoto* und Mitarbb.⁸⁾ beim Lycoricidinol. Eine Auftrennung der Gemische wurde von den genannten Autoren nicht durchgeführt.

Zur Lösung des Stereoproblems haben wir das Studium der katalytischen Hydrierung erneut aufgenommen. Das Verhältnis von *cis*- zu *trans*-Dihydroverbindung mußte über die relative Stellung der Hydroxygruppe an C-2 Aussagen ermöglichen. Im Falle einer *all-cis*-Anordnung der Hydroxygruppen im Ring C des Narciclasins sollte die Anlagerung des Moleküls an den Katalysator von der Oberseite her erschwert und damit die Bildung der *trans*-Dihydroverbindung begünstigt sein.

Die Trennung der im Dünnschichtchromatogramm eng beieinanderliegenden isomeren Dihydroverbindungen gelingt zwar durch wiederholte präparative Schichtchromatographie, doch setzt die Schwerlöslichkeit der Verbindungen diesem Vorgehen Grenzen. Auch die fraktionierte Kristallisation durch Animpfen mit einem der beiden Isomeren bleibt unvollständig. Die Trennung wird praktisch quantitativ über die Tetraacetate erreicht; dabei nutzt man die Eigenschaft, daß nur das *trans*-Dihydronarciclasin-tetraacetat **15b** in Nadeln kristallisiert, während die *cis*-Dihydroverbindung **14b** in der Lösung verbleibt. Die Acetate lassen sich mit alkoholischer Barytlaug quantitativ zu den *cis*- und *trans*-Dihydronarciclasinen **14a** und **15a** verseifen.

Nach diesem Verfahren wird bei der Hydrierung mit einem Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in Äthanol **14a** vom Schmp. 293–294°C in einer Ausb. von 58% und **15a** vom Schmp. 290–291°C in einer Ausb. von 28% erhalten. Die Hydrierung mit Platinoxid nach *Adams* in Äthanol verläuft mit 71% *cis*- und 6.5% *trans*-Dihydroverbindung selektiver, doch insgesamt mit geringer Ausbeute an Hydrierungsprodukt (s. u.).

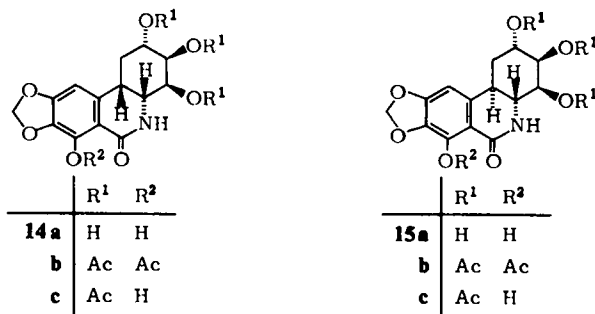
Das Überwiegen des *cis*-Dihydronarciclasins **14a** steht mit der Annahme einer *trans*-Anordnung der Hydroxygruppen an C-2 und C-3 in Einklang.

Die partielle Acetylierung zu den Triacetaten **14c** und **15c** erfolgt weniger glatt als beim Narciclasin (s. o.), doch erhält man auf diese Weise ein gut kristallisierendes Derivat des *cis*-Dihydronarciclasins.

Die Zuordnung zur *cis*- und *trans*-Reihe ergibt sich aus den 100 MHz-NMR-Spektren der Verbindungen **15b** und **14c**. Durch Spinentkopplung konnten alle Signale zugeordnet und die Kopplungskonstanten bestimmt werden. Für beide Reihen ist jeweils das Signal für 4a-H von Bedeutung. In der *trans*-Verbindung **15b** wird dieses Proton durch die diaxialen Protonen 10b-H und 4-H zu einem Quadruplett mit $J_{4a,10b} = 12.5$ Hz und $J_{4,4a} = 10.7$ Hz aufgespalten. Diese Daten geben die Gewißheit für das Vorliegen einer *trans*-Verbindung mit praktisch planarer Anordnung.

In der *cis*-Verbindung **14c** wird das Signal für 4a-H zu einem Triplett mit $J_{4a,10b} = J_{4,4a} = 3.6$ Hz aufgespalten. Von den beiden möglichen Konformationen muß diejenige vorliegen, bei der der Ring C so gedreht ist, daß die im Narciclasin diaxialen Protonen 4-H und 4a-H nunmehr einen Winkel von etwa 50° einnehmen²⁰⁾. Die genaue Kenntnis aller Kopplungskonstanten im *trans*-Tetraacetat **15b** erlaubt eine unzweideutige Zuordnung der Hydroxygruppe an C-2. Im Narciclasin selbst ist diese

Entscheidung nicht möglich, da nach der Modellbetrachtung in beiden C-2-Epimeren das allylständige Proton etwa einen gleichgroßen Torsionswinkel mit 3-H bildet. Das Proton 2-H erscheint im Spektrum der Verbindung **15b** als Triplet mit $J_{2,3} = 3$ Hz und $J_{1a,2} = J_{1b,2} = \text{ca. } 1$ Hz. Diese kleinen Kopplungskonstanten mit den geminalen Protonen an C-1 können nur auftreten, wenn 2-H genau in der Mitte zwischen diesen Protonen liegt; das ist bei *trans*-diaxialer Anordnung der Acetatgruppen an C-2 und C-3 der Fall. Umgekehrt würde bei einer *cis*-Anordnung der Acetatgruppen eines der Protonen an C-1 eine diaxiale Stellung zu 2-H einnehmen mit einer Kopplungskonstanten von etwa 10 Hz, die aber nicht beobachtet wird.



Isonarciclasin

Bei den oben beschriebenen Hydrierungen lagert sich auf dem Katalysator ein sehr schwer löslicher Stoff ab, der am besten mit siedendem Dimethylformamid herausgelöst wird. Die Verbindung zersetzt sich oberhalb von 320°C und entsteht bei den Hydrierungen mit Palladium in Ausbeuten von 13–14% und mit Platin bis zu 25%. Nach dem Massenspektrum ist sie mit Narciclasin isomer mit dem Unterschied, daß hier der Molekülpeak zum Basispeak wird. Das UV-Spektrum zeigt einen Isocarbostryl-Chromophor. Damit ist die Struktur **16a** für das lang gesuchte Isonarciclasin bewiesen. Vom Narciclasin ausgehend läßt sich die Isomerisierung weder thermisch noch durch Einwirkung von Säuren oder Basen erreichen, da entweder Zersetzung oder Aromatisierung zu **1a** eintritt. Im Gegensatz hierzu verläuft wie oben beschrieben die Isomerisierung des Enons **10** zu **11** unter sehr milden Bedingungen.

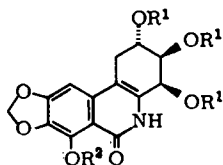
Isonarciclasin (**16a**) liefert ein Tetraacetat **16b** und bei kurzen Reaktionszeiten auch das Triacetat **16c**. Die phenolische Acetylgruppe von **16b** ist sehr hydrolyseempfindlich und läßt sich wie beim Narciclasin-tetraacetat (**3**) (s. o.) unter sauren Bedingungen selektiv abspalten.

Lösung des Stereoproblems durch Vergleich mit Syntheseprodukten

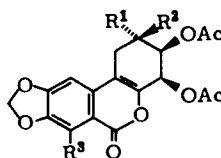
Das aus Narciclasin (**2a**) gewonnene optisch aktive Isonarciclasin (**16a**) bzw. sein Tetraacetat **16b** sind Schlüsselverbindungen zur Lösung des eingangs dargelegten Stereoproblems. In der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ hatten wir das NMR-Spektrum von **16b** mit den Spektren der synthetischen Verbindungen **17c** und **17d** bekannter

²⁰⁾ M. Karplus, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 2870 (1963).

Stereochemie²¹⁾ verglichen. Inzwischen können die Syntheseprodukte **17a** und **17b**²²⁾ der acetylierten Sauerstoffanaloge von Isonarciclasin und 2-Epi-isonarciclasin zur Beweisführung herangezogen werden. Der Vergleich zeigt nahezu deckungsgleiche NMR-Spektren für **16b** und **17a**. Der Unterschied in der chemischen Verschiebung der beiden Methylenprotonen, deren Multipletts bei etwa 2.8 und 3.2 δ (ppm) zentriert sind, ist entscheidend. Diese Protonen werden in verschiedener Weise von der benachbarten Acetatgruppe abgeschirmt, was nur bei *trans*-diaxialer Anordnung der Acetatgruppen an C-2 und C-3 möglich ist. Im Unterschied dazu zeigt das NMR-Spektrum der 2-Epi-Verbindung **17b** andere Signallagen und Kopplungskonstanten. Damit ist das Stereoproblem auf zwei verschiedenen Wegen über die Tetraacetate **15b** und **16b** mit dem gleichen Ergebnis gelöst.



	R ¹	R ²
16 a	H	H
b	Ac	Ac
c	Ac	H



	R ¹	R ²	R ³
17 a	OAc	H	OAc
b	H	OAc	OAc
c	OAc	H	H
d	H	OAc	H

Katalytische Hydrierung von Derivaten des Narciclasins und Permethylierung

Wie das Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse des Narciclasin-tetraacetats (**3**)¹¹⁾ zeigt, haben die Acetatgruppen an C-2 und C-3 eine *trans*-diaxiale Stellung. Auch in Lösung dürfte diese Konformation vorherrschen (s. o.), zumal polare Substituenten wie Hydroxy- oder Acetatgruppen nur eine geringe Energiedifferenz für äquatoriale und axiale Anordnung aufweisen²³⁾.

Experimentell wird die diaxiale Anordnung der Substituenten und die damit verbundene erschwerte Annäherung auf beiden Seiten des Moleküls durch die schleppende Hydrierung des Triacetats **7a** bestätigt. Die Benzoate **7b** und **7c** werden unter vergleichbaren Bedingungen überhaupt nicht mehr hydriert.

Bei der Vergrößerung der Substituenten auf nur einer Seite des Moleküls durch Acetonierung zu **8a** verringert sich die Selektivität der Hydrierung mit Platin beträchtlich. Das Verhältnis von *cis*- zu *trans*-Dihydroverbindung beträgt etwa 2:1 gegenüber 11:1 beim Narciclasin. Das Isomeren-Verhältnis der hydrierten Acetonide wurde nach der Acetylierung des Produktgemisches NMR-spektroskopisch festgestellt. Es lassen sich aber auch die isomeren Dihydronearciclasin-acetonide **18a** und **19a** durch präparative Schichtchromatographie trennen. Die Zuordnung zur *cis*- oder *trans*-Reihe gelingt in einfacher Weise durch Vergleich mit den Acetoniden, die aus **14a** und **15a** dargestellt werden; dabei entsteht jeweils nur ein einziges Produkt.

²¹⁾ K. Krohn, Dissertation, Univ. Kiel 1971.

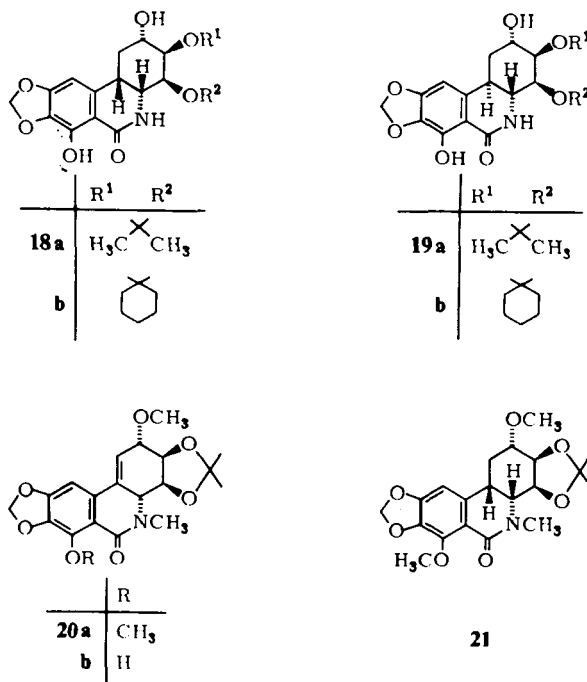
²²⁾ A. Mondon und K. Krohn, unveröffentlicht.

²³⁾ E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, S. 236, McGraw-Hill, New York 1962.

Aus **8a** wird unter den Bedingungen der Hydrierung auch das Isonarciclasin-acetonid **13a** vom Schmp. 262°C durch Isomerisierung gebildet; man erhält die gleiche Verbindung aus **16a** durch Acetonierung. Der aus **11** dargestellte Alkohol mit dem Schmp. 242°C (s. o.) stimmt nach R_f -Wert und Spektren mit **13a** überein, enthält aber noch geringe Mengen des epimeren Alkohols **13b**, die den Schmelzpunkt erniedrigen.

Eine Vergrößerung des Acetalrestes wie in der Cyclohexylidenverbindung **9** verändert das Isomerenverhältnis bei der Hydrierung nicht mehr, man findet die Dihydroverbindungen **18b** und **19b** etwa im Verhältnis 2:1.

Die Einwirkung von Methyljodid und Silberoxid auf **8a** und **18a** führt zu den permethylierten Verbindungen **20a** und **21**; bei **8a** wird auch die 2-O,5-N-Dimethylverbindung **20b** erhalten. Diese Verbindungen eröffnen die Möglichkeit zur Darstellung von Dibenzoaten, die für CD-Messungen von Interesse sind.

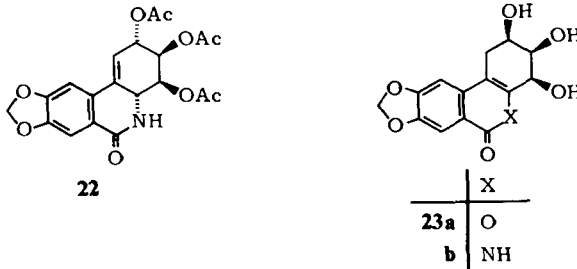


Isolierung der Naturstoffe

Bei der Isolierung des Narciclasins haben wir uns an Vorschriften der Literatur⁵⁾ gehalten. Es wurden Ansätze von 25–30 kg geschälter Narzissenzwiebeln aufgearbeitet und das Narciclasin nach dem vereinfachten Verfahren durch Extraktion des wäßrigen Pflanzenextraktes mit Essigester und Kristallisation aus Essigester oder Äthanol gewonnen. Auf diese Weise konnte die Chromatographie an Kieselgel vermieden werden. Narciprimin wurde selbst in den konzentrierten Mutterlaugen nicht nachgewiesen, so daß die Verbindung wahrscheinlich erst künstlich bei der Chromatographie an Kieselgel entsteht.

Wir haben hauptsächlich *Narcissus*-Hybriden der Varietät Carlton nach der Blüte und *N. pseudonarcissus* L. und *N. incomparabilis* Mill. „Helios“ vor der Blüte untersucht und bestätigen die Angaben von *Piozzi* und Mitarbb.⁹⁾ hinsichtlich der Menge des enthaltenen Narciclasins. Bei der Varietät Carlton wurden auch die Wurzeln und oberirdischen Teile auf den Gehalt an Narciclasin untersucht. Wir fanden in den Wurzeln etwa dieselbe Menge wie in den Zwiebeln (ca. 100 mg/kg) und in den Blättern und Stengeln sehr viel weniger (ca. 20 mg/kg). Insgesamt wurden für die chemischen Arbeiten und die biochemischen Untersuchungen 30 g reines Narciclasin gewonnen.

Wie oben erwähnt, haben *Fuganti* und Mitarbb.¹⁰⁾ aus Narzissen den Begleitstoff Margetin isoliert, doch reichte die Menge zur vollständigen Strukturaufklärung nicht aus. Wir erhielten über 100 mg des Stoffes als Triacetat **22** vom Schmp. 201°C und haben festgestellt, daß der Schmelzpunkt und die spektroskopischen Daten mit den Literaturdaten⁸⁾ für Lycoricidin-triacetat übereinstimmen. Insbesondere zeigt das abgebildete NMR-Spektrum in allen Einzelheiten die Signallagen unseres Spektrums. Lycoricidin und Margetin sind daher identisch.



Biologische Wirksamkeit²⁴⁾

Narciclasin bewirkt in kristalliner Form sowohl an normalen Hühnerfibroblasten als auch an beiden menschlichen Tumoren HeLa (Cervix-Carcinom) und HEP_{II} (Larynx-Carcinom) totale Auflösung. In gelöster Form wurden Konzentrationen zwischen 0.4 und 0.004 µg/ml getestet. Bei den menschlichen Tumoren wie auch bei den normalen Hühnerfibroblasten fand bis 0.1 µg/ml totale Degeneration statt. In höheren Verdünnungen wurden Schädigungen wie Vakuolen und Fetttropfen im Cytoplasma beobachtet, ab 0.025 µg/ml war kein toxischer Effekt mehr erkennbar.

Ferner wurden folgende Derivate getestet: Narciclasin-triacetat (**7a**), *O*-Methylnarciclasin (**5a**) und *trans*-Dihydronarciclasin (**15a**). Sie zeigen totale Auflösung und starke cytostatische Wirkung. Bei *cis*-Dihydronarciclasin (**14a**) ist die Wirksamkeit abgeschwächt und beim Dimethylnarciclasin (**5b**) nur noch sehr gering; keine Wirkung haben Narciclasin-acetonid (**8a**) und Isonarciclasin (**16a**).

Den Ergebnissen kann entnommen werden, daß die Substitution am Ring C mit hydrophoben Resten die Wirksamkeit herabmindert oder ganz zum Verschwinden bringt. Die Substitution am Aromaten erscheint weniger bedeutungsvoll, zumal auch Lycoricidin (**2b**) wirksam ist⁸⁾. Die chemischen und physikalischen Eigenschaften des Isonarciclasins sind von denen des Narciclasins völlig verschieden, so daß das Fehlen jeglicher Wirkung nicht

²⁴⁾ Die Untersuchungen wurden noch zu Lebzeiten von Herrn Prof. Dr. H. Lettré am Deutschen Krebsforschungszentrum, Heidelberg, begonnen und von Frau Dr. A. Schleich fortgesetzt. Wir danken für die Zusammenarbeit und die freundliche Zustimmung zur Veröffentlichung der mitgeteilten Befunde.

überrascht. Beim *cis*-Dihydro-Derivat **14a** wird die verringerte Aktivität durch die veränderte Geometrie des Moleküls bedingt sein. Unwirksam sind auch die synthetischen Verbindungen **23a** und **b**.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für die großzügige Förderung unserer Arbeiten. Für die Messung von Spektren danken wir Herrn Prof. Dr. H. Paulsen, Hamburg, Herrn Dipl.-Chem. G. Aumann, Freiburg, und Herrn Dr. M. Schiebel, Stöckheim.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt und nicht korrigiert. Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Kronach von Frau I. Beetz ausgeführt. Die DC- und PSC-Chromatogramme wurden an Kieselgel-G-Platten mit den Laufmitteln Chloroform/Methanol (Ch/%M) und Essigester/Äther (E/%Ä) durchgeführt; zur Sichtbarmachung diente UV-Licht und Joddampf: R_F 10. UV: RPQ 20A der Fa. Zeiss, Äthanol in nm (log ϵ); IR: Gitterspektrometer 421 der Fa. Perkin-Elmer, KBr, in cm^{-1} . NMR: Varian A-60 δ (ppm) mit TMS = 0 als innerem Standard. MS: Atlas-CH 4 mit Festkörperperionenquelle bei 70 eV, m/e (% relative Intensität).

3-O,7-O-Dimethylnarciclasin (5b): Eine Lösung von 0.153 g (0.5 mmol) **2a** in 20 ml Äthanol wird mit einem Tropfen Bortrifluorid-ätherat und überschüss. Diazomethan in Äther versetzt. Man dampft nach 24 h ab und versetzt erneut mit äther. Diazomethanlösung. Der Vorgang wird wiederholt, bis im DC (E/Ä/Wasser 10:1.5:1) der Monomethyläther **5a** mit $R_F = 3.4$ nicht mehr nachweisbar ist. Das Rohprodukt wird durch PSC an Kieselgel mit vorstehendem Laufmittel aufgetrennt und die Fraktion mit $R_F = 4.6$ isoliert: Nadeln vom Schmp. 194°C (aus Methanol), Ausb. 0.074 g (46%).

IR: 3480 (OH,NH) und 1660 (CONH). — UV: λ_{\max} 247 (4.12), 295 (3.46); λ_{\min} 275 (3.41). — NMR (CDCl_3): NH 8.58 mc, 10-H 6.62 s, 1-H 5.93 mc, 7-OCH₃ 3.92 s, 3-OCH₃ 3.57 s. — MS: M^+ 335 (65), 261 (100).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_7$ (335.3) Ber. C 57.31 H 5.11 N 4.18 Gef. C 57.47 H 5.20 N 4.03

7-O-Methylnarciprimin (6)

a) 4.0 mg (0.012 mmol) **5b** werden mit 0.5 ml 6 N HCl verrührt. Nach 1 h saugt man die abgeschiedenen Nadeln ab und wäscht gründlich mit Wasser: Schmp. 280–281°C, Ausb. 2.0 mg (59%). DC (E/15%Ä): $R_F = 5.0$; positiver Gibbs-Test.

IR: 3360, 3000 (NH,OH), 1649 (CONH). — UV: λ_{\max} 248 (4.47), 277 (4.06), 295 (sh), 328 (3.61), 350 (3.57); λ_{\min} 216 (3.83), 270 (4.02), 328 (3.51). — MS: M^+ 285 (100).

b) 22.0 mg (0.068 mmol) *7-O-Methylnarciclasin (5a)*⁵⁾ vom Schmp. 220°C¹⁴⁾ werden mit 2.5 ml 6 N HCl wie vorstehend beschrieben umgesetzt: Nadeln vom Schmp. 280–281°C; Ausb. 14 mg (72%). Nach DC und IR-Spektren stimmen die unter a) und b) erhaltenen Substanzen überein; der Misch-Schmp. zeigt keine Erniedrigung.

Narciclasin-2,3,4-triacetat (7a): 50.0 mg (0.16 mmol) **2a** werden mit Pyridin/Acetanhydrid (je 1 ml) 30 min bei Raumtemp. acyliert. Man dampft i. Vak. ab und kristallisiert den Rückstand aus Methanol: Schmp. 201–202°C²⁵⁾; Ausb. 48.0 mg (68%); DC (Ch/2%M): $R_F = 8.3$. $[\alpha]_D^{20} = +202^\circ$ ($c = 0.44$ in CHCl_3).

IR: 3310, 3330 (OH,NH), 1738, 1655 (Ester- und Lactam-C=O). — UV: λ_{\max} 253 (4.21), 310 (3.66), 340 (sh). — NMR (CDCl_3): OH 12.15 breit, 10-H 6.64 s, NH 6.52 mc, 1-H

²⁵⁾ Lycoricidinol-triacetat schmilzt bei 201–203°C⁸⁾.

6.17 mc, 2-, 3-H 5.53–5.25 m, 4-H 5.27 dd ($J_{3,4} = 2.3$ Hz und $J_{4,4a} = 9$ Hz), 4a-H 4.62 d ($J_{4a,4} = 9$ Hz), 3 OAc 2.10, 2.09, 2.08 s. — MS: M^+ 433 (100), 372 (13), 330 (15), 313 (95), 289 (63), 288 (26), 272 (17), 271 (43), 247 (46), 242 (33).

$C_{20}H_{19}NO_{10}$ (433.4) Ber. C 55.43 H 4.42 N 3.23 Gef. C 55.30 H 4.45 N 3.22

7-O-Methylnarciclasin-2,3,4,5-tetraobenzoat (7b): 23.0 mg (0.07 mmol) **5a** werden mit Benzoylchlorid/Pyridin acyliert; nach 20 h arbeitet man auf und erhält Nadeln vom Schmp. 230–231°C (aus Chloroform/Methanol), Ausb. 43 mg (81%); DC (Ch/1% M): $R_F = 6.4$; $[\alpha]_D^{20} = +39.6^\circ$ ($c = 0.48$ in $CHCl_3$).

IR: 1730, 1710 (C=O Benzoat), 1660 (C=O Lactam). — NMR ($CDCl_3$): 20 arom. Protonen 8.2–7.2 m, 10-H 6.87 s, 1-H 6.35 mc, OCH_2O 6.06 q, 2-, 3-, 4-H 6.15–5.85 m, 4a-H 5.53 d, OCH_3 3.97 s.

$C_{43}H_{31}NO_{11}$ (737.7) Ber. C 70.01 H 4.24 Gef. C 69.82 H 4.41

3-O,7-O-Dimethylnarciclasin-2,4,5-tribenzoat (7c): 10.0 mg (0.03 mmol) **5b** werden wie vorstehend benzoiliert. Aus Methanol Nadeln vom Schmp. 165°C, Ausb. 14 mg (74%). $[\alpha]_D^{20} = +90^\circ$ ($c = 0.33$ in $CHCl_3$).

IR: 1718 (C=O Benzoat), 1655 (C=O Lactam). — UV: λ_{max} 238 (4.66), 255 (sh), 282 (sh), 300 (sh). — NMR ($CDCl_3$): 15 arom. Protonen 8.25–7.30 m, 10-H 6.87 s, 1-H 6.35 dd ($J_{1,2} = 4.5$ Hz und $J_{1,4a} = 2$ Hz), OCH_2O 6.06 q, 2-, 4-H 6.02–5.75 m, 4a-H 5.45 mc, 7- OCH_3 3.97 s, 3-H 3.97 mc, 3- OCH_3 3.45 s.

Narciclasin-acetonid (8a): 340 mg (1.1 mmol) **2a** werden in 80 ml Aceton suspendiert und nach Zugabe von 0.1 g *p*-Toluolsulfonsäure und 3 ml Orthoameisensäure-triäthylester 30 min gerührt. Durch Einengen der Lösung und Kühlen fallen 247 mg Acetonid kristallin aus. Das Filtrat wird mit wäbr. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, mit Chloroform ausgeschüttelt und der Rückstand der Ausschüttelung durch PSC aufgetrennt: man gewinnt noch 36 mg Acetonid **8a**, 6 mg Narciprimin (**1a**) und 4 mg **8b** (s. u.). **8a** Schmp. 275–276°C (aus Dimethylformamid), Ausb. 74%. DC (Ch/5% M): **8a** $R_F = 4.5$ (**1a** $R_F = 1.8$); $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$ ($c = 0.35$ in THF).

IR: 3480, 3200 und 3070 (OH,NH), 1675 (CONH). — UV: λ_{max} 209 (4.10), 238 (sh), 257.5 (4.34), 311 (3.84), 337 (sh), 351 (sh). — NMR (100 MHz, $[D_5]$ Pyridin): 10-H 7.04 s, 1-H 6.06 d (breit), OCH_2O 6.03 s. — NMR (200 MHz, $[D_5]$ Pyridin): 2-H 4.72 mc, 3-H 4.46 t ($J_{2,3} = 6$ Hz und $J_{3,4} = 8$ Hz), 4a-H 4.34 mc, 4-H 4.23 t ($J_{3,4} = 8$ Hz und $J_{4,4a} = 8$ Hz), 2 CH_3 1.59, 1.39 s. — MS: M^+ 347 (24), 271 (13), 248 (12), 247 (100), 242 (16).

$C_{17}H_{17}NO_7$ (347.3) Ber. C 58.79 H 4.93 N 4.03 Gef. C 58.80 H 5.36 N 4.00

2-O-Äthylnarciclasin-acetonid (8b): Das vorstehend erhaltene Nebenprodukt **8b** schmilzt bei 271°C (aus Methanol), Ausb. 4.0 mg (1.0%); DC (Ch/5% M): $R_F = 6.3$.

MS: M^+ 375 (12), 275 (100). — IR: 3410, 3195, 3070 (OH,NH), 1680 (CONH). — UV: λ_{max} 209 (4.29), 238 (sh), 257.5 (4.58), 311 (3.98), 337 (sh), 351 (sh).

Narciclasin-acetonid-2-monoacetat (8c): 90.0 mg (0.26 mmol) **8a** werden in je 2 ml Acetanhydrid/Pyridin gelöst. Nach 30 min wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus Chloroform/Methanol kristallisiert: Schmp. 248°C, Ausb. 95 mg (94%). DC (E/Ä 10:1): $R_F = 8.4$. $[\alpha]_D^{20} = +85^\circ$ ($c = 0.26$ in $CHCl_3$).

IR: 3190 (NH,OH), 1750 (C=O Acetat), 1678 (C=O Lactam). — UV: λ_{max} 238 (sh), 258 (4.67), 317 (4.17), 345 (sh). — NMR ($CDCl_3$): OH 12.73 m, NH 6.75 m, 10-H 6.60 s, 1-H 6.10 mc, OCH_2O 6.01 q, 2-H 5.37 mc, 3-, 4-, 4a-H 4.40–4.00 m, CH_3CO 2.19 s, 2 CH_3 1.51, 1.36 s.

$C_{19}H_{19}NO_8$ (389.4) Ber. C 58.61 H 4.92 N 3.60 Gef. C 58.36 H 4.74 N 3.58

Narciclasin-acetonid-diacetat (**8d**): 37.0 mg (0.11 mmol) **8a** werden wie vorstehend acetyliert; der Ansatz wird aber erst nach 3 d aufgearbeitet. Man trennt durch PSC die im UV-Licht weiß fluoreszierende Zone ab und gewinnt daraus das Diacetat als Harz; Ausb. 30 mg (72%). DC (Ch/3% M): $R_F = 2.8$.

IR: 1775 und 1745 (C=O Acetat), 1645 (C=O Lactam). — NMR (CDCl₃): 10-H 6.96 s, 1-H 6.15 d (breit), OCH₂O 6.07 s, 2-H 5.41 mc, 3-H 4.28 t (breit), 4-,4a-H 4.25–4.05 m, 2 CH₃CO 2.38, 2.18 s, 2 CH₃ 1.48, 1.37 s.

7-O-Methylnarciclasin-acetonid (**8e**): Aus 100.0 mg (0.325 mmol) **2a** wird mit Diazomethan der Methyläther **5a**⁵⁾ gewonnen und als Rohprodukt, wie für **8a** beschrieben, in das Acetonid übergeführt. Zur Reinigung wird die auf DC-Platten mit Ch/3% M erhaltene Zone mit $R_F = 1.3$ abgetrennt und daraus **8e** als Harz gewonnen; Ausb. 34 mg (29%).

IR: 3370 (OH,NH), 1660 (CONH). — UV: λ_{\max} 230 (sh), 253 (4.27), 307 (3.70), 338 (sh). — NMR (CDCl₃): 10-H 6.83 s, OH/NH 6.28 m, 1-H 6.1 mc, OCH₂O 6.07 s, 2-H 4.39 mc, 3-,4-,4a-H 4.23–3.88 m, CH₃O 4.03 s, 2 CH₃ 1.53, 1.38 s.

Acetat (**8f**): Schmp. 245°C (aus Chloroform/Methanol), Ausb. 80%; DC (Ch/3% M): $R_F = 1.7$, weiße UV-Fluoreszenz.

IR: 1757, 1745 (C=O Acetat), 1672 (C=O Lactam). — UV: λ_{\max} 230 (sh), 252 (4.44), 319 (3.90), 323 (sh), 338 (sh). — NMR (CDCl₃): 10-H 6.85 s, 1-H 6.12 d (breit), OCH₂O 6.03 s, 2-H 5.41 mc, 3-H 4.31 t, 4-,4a-H 4.22–3.87 m, CH₃O 4.03 s, CH₃CO 2.18 s, 2 CH₃ 1.52, 1.37 s. — MS: M⁺ 403 (21), 346 (19), 345 (39), 304 (14), 303 (77), 286 (42), 274 (100), 261 (91), 256 (85), 243 (32), 233 (36), 215 (30).

C₂₀H₂₁NO₈ (403.4) Ber. C 59.55 H 5.25 N 3.47 Gef. C 59.66 H 5.22 N 3.46

Cyclohexylden-Verbindung **9**: Aus 70.0 mg (0.23 mmol) **2a** werden mit überschüss. Cyclohexanon entsprechend der Vorschrift für **8a** Kristalle vom Schmp. 266–267°C (aus Methanol) gewonnen; Ausb. 60 mg (68%). DC (Ch/5% M): $R_F = 7.0$. $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$ ($c = 0.29$ in CHCl₃).

IR: 3200 (OH,NH), 1675 (CONH). — UV: λ_{\max} 238 (sh), 258 (4.36), 312 (3.81), 345 (sh). — NMR ([D₆]DMSO): 10-H 7.01 s, OCH₂O 6.10 s, 1-H 5.79 mc, Multipletts von 4.17–4.00 (4H) und 1.7–1.4 (10H).

C₂₀H₂₁NO₇ (387.4) Ber. C 62.01 H 5.46 N 3.62 Gef. C 62.40 H 5.54 N 3.56

2-Oxonarciclasin-acetonid (**10**): 100 mg (0.29 mmol) **8a** und 0.5 g aktives Mangandioxid werden in 40 ml Tetrahydrofuran (THF) bei Raumtemp. gerührt. Man fügt nach 2¹/₂ h erneut 0.5 g Mangandioxid hinzu und rührt solange weiter (etwa 6 h insgesamt), bis das Ausgangsmaterial nach DC-Analyse verbraucht ist. Die Suspension wird abgesaugt, der Filtrückstand mit THF gründlich gewaschen und das Filtrat i. Vak. abgedampft. Zurück bleiben 87 mg (87%) eines gelben Pulvers, das aus THF/Methanol umkristallisiert werden kann; bei 200°C Umwandlung in ein farbloses Produkt. DC (Ch/5% M): $R_F = 3.7$.

IR: 3300 (OH,NH), 1675 (CONH), 1645 (Ar-C=C-C=O). — UV: λ_{\max} 252 (4.28), 300 (3.62), 352 (3.77), 380 (sh); λ_{\min} 218 (3.95), 310 (3.55). — NMR ([D₆]DMSO): NH 7.32 s, 1-H 6.8 mc, 10-H 6.56 s, OCH₂O 6.19 q, mc bei 4.60 (2H) und 3.60 (1H), 2 CH₃ 1.49, 1.43 s.

C₁₇H₁₅NO₇ (345.3) Ber. C 59.13 H 4.38 N 4.06 Gef. C 59.38 H 4.40 N 3.90

2-Epi-narciclasin-acetonid (**12a**): 90.0 mg (0.26 mmol) **10** werden in 20 ml Äthanol und 1 Tropfen Eisessig mit 0.2 g Natriumboranat 30 min bei Raumtemp. gerührt. Man versetzt mit 50 ml gesätt. NaCl-Lösung, schüttelt mit Essigester aus und trocknet über Natriumsulfat.

Man gewinnt durch PSC nach zweimaliger Entwicklung (Ch/5% M) aus der schneller laufenden Zone 26 mg Kristalle vom Schmp. 231–232°C (aus DMF/Methanol), Ausb. 29%; DC (Ch/5% M): $R_F = 6.7$. $[\alpha]_D^{20} = -25.8^\circ$ ($c = 0.50$ in THF).

IR: 3500 (OH,NH), 1670 (CONH). — UV: λ_{\max} 212 (4.02), 238 (sh), 258 (4.39), 317 (3.89), 345 (sh); λ_{\min} 220 (3.93), 288 (3.67). — MS: M^+ 347 (37), 247 (100).

$C_{17}H_{17}NO_7$ Ber. 347.1005 Gef. 347.1005

Aus der langsamer laufenden Zone der PSC ($R_F = 5.5$) werden 51 mg **8a** vom Schmp. 275–276°C (aus DMF/Methanol) gewonnen, Ausb. 57%.

Rückoxidation: 4.0 mg **12a** werden in 2 ml THF mit 50 mg Mangandioxid gerührt. Die DC-Analyse des gelben Oxidationsproduktes zeigt das gleiche Laufverhalten wie Enon **10**.

Diacetat 12b: 10.0 mg **12a** werden wie üblich 2 d acetyliert. Bei der Aufarbeitung durch DC (Ch/3% M) wird die im UV-Licht weiß fluoreszierende Zone abgetrennt und ein Harz gewonnen: $R_F = 2.9$. IR: 1775, 1740 (C=O Acetat), 1645 (C=O Lactam).

2-Oxoisonarciclasin-acetonid (11): Eine Lösung von 30.0 mg (0.087 mmol) **10** in 5 ml THF wird auf eine kurze Kieselgelsäule gegeben. Nach Verschwinden der gelben Farbe wird mit Ch/2% M eluiert und ein blaßgelbes Harz gewonnen: Ausb. 22 mg (73%); DC (Ch/6% M): $R_F = 6.1$, positiver Sprühtest mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz.

IR: 3450, 2910 (OH,NH), 1740 (C=O Keton); 1675 (C=O Lactam). — UV: λ_{\max} 251 (4.58), 276 (3.65), 289 (3.70), 300 (3.78), 336 (3.77), 349 (3.74); λ_{\min} 273 (3.62), 282 (3.62), 293 (3.68), 313 (3.52), 342 (3.72). — NMR (CDCl₃): OH 12.66 m, NH 11.83 m, 10-H 6.32 s, OCH₂O 6.12 s, 4-H 5.43 d (breit) ($J_{4,3} = 6$ Hz), 3-H 4.82 ($J_{3,4} = 6$ Hz), 1a-,1b-H 2.5–2.1 m, 2 CH₃ 1.52, 1.44 s. — MS: M^+ 345 (100), 329 (17), 288 (10), 287 (45), 284 (13), 271 (12), 270 (10), 260 (16), 259 (50), 258 (27), 256 (31), 248 (16), 247 (31), 241 (13), 185 (17), 149 (66).

Reduktion von 11 mit Natriumborarat: Eine Lösung von 3 mg **11** in 1 ml Äthanol wird mit 3 mg Natriumborarat reduziert. Nach 10 min verdünnt man mit Wasser und schüttelt mit Chloroform aus. Nach Abdampfen werden aus Methanol Kristalle (1.5 mg) vom Schmp. 242°C erhalten. DC (Ch/5% M): R_F -Wert stimmt mit dem des Isonarciclasin-acetonids **13a** überein. IR: 3450 (OH), 2920 (NH, breit), 1676 (CONH).

Katalytische Hydrierung von Narciclasin (2a)

1) Eine Lösung von 700 mg (2.3 mmol) **2a** in 300 ml Äthanol wird mit 0.5 g vorreduziertem Palladium-Calciumcarbonat (10proz.) und Wasserstoff geschüttelt. Bis zum Stillstand werden innerhalb von 3 h 47 ml Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert und engt das Filtrat auf 50 ml ein, dabei scheidet sich ein sehr schwer lösliches Kristallisat ab, dessen Hauptmenge auf dem Katalysator niedergeschlagen ist und das durch Herauslösen mit siedendem DMF gewonnen wird: Ausb. 92 mg (13%) **16a** (s. u.).

Das Filtrat wird völlig abgedampft und der Rückstand mit Acetanhydrid/Pyridin 2 d acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung kristallisieren aus der Lösung des Rohprodukts in 10 ml Methanol 275 mg **15b** (28%) (s. u.). Das Filtrat liefert nach Abdampfen i. Vak. 590 mg **14b** als Harz (58%) (s. u.).

2) Bei Verwendung von PtO₂ nach Adams (40 mg) werden aus 400 mg (1.3 mmol) **2a** 83 mg **16a** (21%), 33 mg **15b** (6.5%) und 360 mg **14b** (71%) gewonnen.

cis-1,10b-Dihydronarciclasin (14a): Das oben gewonnene Tetraacetat **14b** wird mit alkohol. 2 N Ba(OH)₂⁵⁾ quantitativ verseift und liefert aus Methanol Kristalle vom Schmp. 293–294°C. $[\alpha]_D^{20} = +56^\circ$ ($c = 0.18$ in THF); DC (E/Ä/H₂O 10:1.5:1: $R_F = 4.5$).

IR: 3400, 3150 (OH,NH), 1658 (CONH). — UV: λ_{\max} 212 (4.48), 235 (4.52), 280 (4.06), 310 (sh); λ_{\min} 221 (4.28), 253 (3.77). — NMR ($[D_6]DMSO$): Phenol-OH 12.95 s, NH 8.27 breit, 10-H 6.52, OCH₂O 6.03 s, 2-,3-,4-,4a-,10b-H 4.1–2.8 m, 1a-,1b-H 1.15 mc. — MS: M^+ 309 (31), 219 (12), 218 (12), 208 (13), 207 (100), 206 (6), 192 (3), 191 (5).

$C_{14}H_{15}NO_7$ (309.3) Ber. C 54.37 H 4.89 N 4.53 Gef. C 54.28 H 5.04 N 4.48

cis-1,10b-Dihydronarciclasin-tetraacetat (14b): Die Verbindung wird bei der vorstehend beschriebenen Hydrierung von **2a** als Harz gewonnen.

IR: 3340 (NH), 1745 (C=O Acetat), 1670 (C=O Lactam). — UV: λ_{\max} 226 (4.41), 260 (sh), 300 (3.63). — NMR ($CDCl_3$): 10-H 6.62 s, NH 6.41 breit, OCH₂O 6.06 s, 4-H 5.53 t ($J_{4,4a} = J_{4a,10b} = 3.5$ Hz), 10b-H 3.2 mc, arom. OAc 2.36 s, 3 aliph. OAc 2.16, 2.03, 2.02 s, 1a-,1b-H 2.4–2.0 m.

cis-1,10b-Dihydronarciclasin-2,3,4-triacetat (14c): Man acetyliert **14a** 30 min in üblicher Weise und erhält aus Methanol Nadeln vom Schmp. 247°C, Ausb. 92%; DC (Ch/2% M): $R_F = 4.3$. $[\alpha]_D^{20} = +128.4^\circ$ ($c = 0.4$ in $CHCl_3$).

IR: 3200 (OH,NH), 1750 (C=O Acetat), 1671 (C=O Lactam). — UV: λ_{\max} 213 (4.37), 237 (4.56), 280 (4.05), 315 (sh). — NMR (100 MHz, $CDCl_3$): Phenol-OH 12.01 s, NH 6.86 s, 10-H 6.27 s, OCH₂O 5.98 s, 4-H 5.57 t, 2-,3-H 5.30–5.15 m, 4a-H 3.89 t ($J_{4a,10b} = J_{4,4a} = 3.6$ Hz), 10b-H 3.30–3.05 m, 3 OAc 2.13, 2.03, 1.97 s, 1a-,1b-H 2.25–1.75 m. — MS: M^+ 334 (100), 275 (6), 274 (10), 257 (9), 256 (36), 220 (7), 219 (9), 207 (10), 206 (12), 205 (8).

trans-1,10b-Dihydronarciclasin (15a): Aus der Verseifung von **15b** mit alkohol. Barytlauge wie vorstehend: Schmp. 290–291°C (aus Methanol); Ausb. quantitativ. $[\alpha]_D^{20} = +4.7^\circ$ ($c = 0.27$ in THF); DC (E/Ä/H₂O 10:1.5:1): $R_F = 5.5$.

IR: 3450, 3200 (NH,OH), 1666 (CONH). — UV: λ_{\max} 212 (4.42), 235 (4.58), 280 (4.07), 310 (sh); λ_{\min} 227 (4.29), 253 (3.61). — NMR ($[D_6]DMSO$): Phenol-OH 13.0 s, NH 7.48 breit, 10-H 6.47 s, OCH₂O 6.03 s, 2-,3-,4-,4a-,10b-H 4.0–2.8 m, 1a-,1b-H 2.3–1.55 m. — MS: M^+ 309 (100), 247 (5), 234 (10), 231 (7), 220 (9), 219 (36), 218 (39), 206 (10), 205 (20), 202 (7), 191 (6), 146 (7).

$C_{14}H_{15}NO_7$ (309.3) Ber. C 54.37 H 4.89 N 4.53 Gef. C 54.03 H 4.59 N 4.38

trans-1,10b-Dihydronarciclasin-tetraacetat (15b): Die bei der katalytischen Hydrierung von **2a** durch Acetylierung gewonnene Verbindung (s. o.) kristallisiert mit 1 mol Kristallwasser: Schmp. 188–189°C (aus Methanol). $[\alpha]_D^{20} = +128.5^\circ$ ($c = 0.82$ in $CHCl_3$). DC (Ch/2% M): $R_F = 3.0$.

IR: 3580, 3490, 3300 (H₂O, NH), 1750 (C=O Acetat), 1670 (C=O Lactam). — UV: λ_{\max} 225 (4.42), 263 (3.70), 300 (3.70). — NMR (100 MHz, $CDCl_3$): NH 7.83 breit, 10-H 6.64 s, OCH₂O 6.03 s, 3-H 5.40 t ($J_{2,3} = J_{3,4} = 3$ Hz), 4-H 5.17 q ($J_{4,4a} = 10.7$ Hz und $J_{3,4} = 3$ Hz), 2-H 5.14 t ($J_{2,3} = 3$ Hz, $J_{1a,2} = J_{1b,2} = 1$ Hz), 4a-H 3.73 q ($J_{4a,10b} = 12.5$ Hz, $J_{4,4a} = 10.7$ Hz), 10b-H 3.12 Sextett ($J_{4a,10b} = 12.5$ Hz, $J_{1a,10b} = 12.5$ Hz, $J_{1b,10b} = 3$ Hz), 1a-,1b-H 2.55–1.70 m, arom. OAc 2.30 s, 3 aliph. OAc 2.13, 2.06, 2.03 s. — MS: M^+ 477 (5), 434 (22), 433 (100), 375 (13), 374 (13), 275 (15), 256 (26), 255 (42).

$C_{22}H_{23}NO_{11} \cdot H_2O$ (495.4) Ber. C 53.34 H 5.09 N 2.83 Gef. C 53.48 H 5.01 N 2.81

trans-1,10b-Dihydronarciclasin-2,3,4-triacetat (15c): 30.0 mg **15a** werden in üblicher Weise 20 min acetyliert. Dabei entsteht ein Gemisch von **15b** und **15c**, das durch PSC (Ch/2% M) getrennt wird. Man isoliert die schneller laufende Zone ($R_F = 4.5$) mit gelbgrüner UV-Fluoreszenz: Schmp. 293°C (aus Methanol), 12.5 mg (30%).

NMR (CDCl₃): Phenol-OH 12.18 s, 10-H 6.31 s, NH 6.11 breit, OCH₂O 6.02 s, 2-,3-,4-H 5.5–5.05 m, 4a-H 3.72 t, 10b-H 3.06 Sextett breit, 3 OAc 2.09, 2 × 2.06 s, unter den Acetat-signalen 1a-,1b-H m.

Isonarciclasin (**16a**): Die schwer lösliche Verbindung wird bei der katalytischen Hydrierung (s. o.) auf dem Katalysator abgeschieden: Schmp. 320°C (Zers.) (aus DMF/Methanol); DC (E/Ä/H₂O 10:0.5:0.5): $R_F = 2.7$.

IR: 3500, 3440, 2900 (OH, NH), 1670 (CONH). — UV (qualitativ): λ_{\max} 244 (sh), 251, 275, 288, 299, 334, 348; λ_{\min} 272, 280, 292, 312, 342²⁶).

C₁₄H₁₃NO₇ (307.3) Ber. C 54.72 H 4.26 N 4.56 Gef. C 54.64 H 4.39 N 4.34

Isonarciclasin-tetraacetat (**16b**): 30.7 mg (0.1 mmol) **16a** werden in üblicher Weise 3 d acetyliert. Nach Aufarbeitung erhält man aus wenig Methanol Kristalle vom Schmp. 168 bis 170°C, Ausb. 40 mg (84%). Die Verbindung enthält 1 mol Kristallwasser, das sich auch bei scharfem Trocknen nicht völlig entfernen läßt. $[\alpha]_D^{20} = +148^\circ$ ($c = 0.53$ in CHCl₃); DC (Ch/2% M): $R_F = 4.2$.

IR: 3350 (H₂O, NH), 1780 und 1745 (C=O Acetat), 1648 (C=O Lactam). — UV: λ_{\max} 235 (4.46), 250 (4.53), 288 (sh), 300 (3.98), 315 (sh), 330 (3.77), 345 (sh). — NMR (100 MHz, CDCl₃): NH 9.65 breit, 10-H 6.78 s, OCH₂O 6.12 s, 4-H 5.97 d, 2-,3-H 5.64–5.3 m, 1a-,1b-H 3.2, 2.8 mc, arom. OAc 2.37 s, 3 aliph. OAc 2.09, 2.08, 2.03 s. — MS: M⁺ 475 (100).

C₂₂H₂₁NO₁₁ (475.4) Ber. C 55.58 H 4.45 N 2.95 Gef. C 54.95 H 4.79 N 2.94

Isonarciclasin-2,3,4-triacetat (**16c**): Neben **16b** bei kürzerer Reaktionszeit, sehr schwer löslich in Methanol, Schmp. 234–235°C. DC (Ch/2% M): $R_F = 5.5$, schwach gelbgrüne UV-Fluoreszenz.

IR: 2940 (NH, breit), 1745 (C=O Acetat), 1670 (C=O Lactam). — NMR (CDCl₃): NH 10.44 breit, 10-H 6.49 s, OCH₂O 6.12 s, 4-H 6.03 mc, 2-,3-H 5.6–5.35 m, 1a-,1b-H 3.2, 2.77 mc, 3 OAc 2.15, 2.13 und 2.07 s.

Isonarciclasin-acetonid (**13a**): 68.0 mg (0.22 mmol) **16a** werden in 20 ml Aceton, 2 ml Ortho-ameisensäure-triäthylester unter Zugabe von 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure bis zur Auflösung erwärmt und noch 15 h bei Raumtemp. gerührt. Man neutralisiert mit wäbr. Natriumhydrogencarbonatlösung, schüttelt mit Chloroform aus und trocknet über Natriumsulfat. Nach Abdampfen kristallisiert der Rückstand aus DMF/Methanol, Schmp. 262°C, Ausb. 72 mg (94%); DC (Ch/5% M): $R_F = 1.5$.

IR: 3460 (OH), 2900 (NH, breit), 1670 (CONH). — UV: λ_{\max} 251 (4.83), 277 (3.75), 289 (3.86), 300 (3.98), 334 (3.96), 349 (3.94). — NMR ([D₆]DMSO): Phenol-OH 13.92 s, NH 11.87 mc (breit), 10-H 6.75 s, OCH₂O 6.13 s; 4-H 5.2–5.08 m, 2-,3-H 4.44–4.0 m, 1a-,1b-H 2.76–2.6 d (breit), 2 CH₃ 1.39, 1.23 s.

C₁₇H₁₇NO₇ (347.3) Ber. C 58.79 H 4.93 N 4.03 Gef. C 58.69 H 4.79 N 4.14

cis-1,10b-Dihydrnarciclasin-acetonid (**18a**): 100.0 mg (0.325 mmol) **14a** werden, wie oben für **8a** beschrieben, in das Acetonid übergeführt: aus Methanol grobe, sechseckige Kristalle vom Schmp. 260°C, Ausb. 88 mg (79%). DC (Ch/5% M): $R_F = 1.8$. $[\alpha]_D^{20} = +54.8^\circ$ ($c = 0.37$ in THF).

MS: M⁺ 349 (100), 334 (8), 219 (85), 218 (60), 205 (30). — IR: 3400, 2900 (OH, NH), 1670 (CONH). — UV: λ_{\max} 212 (4.12), 236 (4.25), 280 (3.77). — NMR ([D₆]DMSO): NH 8.4 (breit), 10-H 6.60 s, OCH₂O 6.08 s, 2-,3-,4-,4a-,10b-H 4.5–2.7 m, 2 CH₃ 1.48, 1.33 s, darunter liegend 1a-,1b-H m.

²⁶) Wegen zu geringer Löslichkeit und zu schwerer Verdampfbarkeit können die NMR- und Massenspektren nicht aufgenommen werden.

trans-1,10b-Dihydronarciclasin-acetonid (19a): 8.5 mg **15a** werden wie vorstehend acetoniert: Schmp. 262–263°C (aus Methanol), Ausb. 6.5 mg (68%); DC (Ch/5%M): $R_F = 3.5$. $[\alpha]_D^{20} = -45.5^\circ$ ($c = 0.38$ in THF).

MS: M^+ 349 (100), 334 (7), 219 (31), 218 (31), 205 (15). — UV: λ_{\max} 212 (4.51), 236 (4.67), 280 (4.21).

Katalytische Hydrierung der Cyclohexyliden-Verbindung 9: 22 mg (0.057 mmol) **9** werden in Äthanol mit PtO_2 nach Adams hydriert.

a) *trans-Dihydro-Verbindung 19b*: kristallisiert beim Einengen des Filtrats der hydrierten Lösung aus: Schmp. 271–272°C, Ausb. 4.5 mg (20%); DC (Ch/4%M): $R_F = 4.0$.

IR: 3400, 2930 (NH,OH), 1670 (CONH). — UV: λ_{\max} 212 (4.22), 236 (4.38), 280 (3.72). — NMR ($CDCl_3 + CD_3OD$): 10-H 6.45 s, OCH_2O 6.04 s, 2-,3-,4-H 4.5–3.9 m, 4a-H 3.2 mc, 10b-H 2.25 t (breit).

b) *cis-Dihydro-Verbindung 18b*: Die Mutterlauge von a) wird durch PSC (Ch/4%M) aufgetrennt; man gewinnt ein Harz, $R_F = 2.5$, Ausb. 12 mg (51%).

IR: 3350, 2930 (NH,OH), 1673 (CONH). — UV: λ_{\max} 212 (4.16), 236 (4.28), 280 (3.90). — NMR ($CDCl_3$): OH 11.8 (breit), NH 7.3 (breit), 10-H 6.33 s, OCH_2O 6.03 s, 2-,3-,4-,4a-,10b-H 4.5–2.7 m.

Permethylnarciclasin-acetonid (20a): 90 mg (0.26 mmol) **8a** werden mit 5 ml Methyljodid und 0.5 g Silberoxid 14 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird mit Chloroform/5% Methanol verdünnt, filtriert und der Rückstand des Filtrats durch PSC (Ch/1.5%M) getrennt. Die Substanz mit $R_F = 1.5$ zeigt im UV-Licht weiße Fluoreszenz: Schmp. 238°C (aus Methanol); Ausb. 44 mg (43%). $[\alpha]_D^{20} = +73^\circ$ ($c = 0.4$ in $CHCl_3$).

IR: 1650 (C=O Lactam). — UV: λ_{\max} 252 (4.42), 308 (3.86). — NMR ($CDCl_3$): 10-H 6.90 s, 1-H 6.15 t, OCH_2O 6.03 q, 2-,3-,4-,4a-H 4.45–3.85 m, 2 OCH_3 und NCH_3 3.95, 3.93, 3.61 s, 2 CH_3 1.57, 1.44 s.

2-O,5-N-Dimethylnarciclasin-acetonid (20b): Bei der Reinigung von **20a** durch PSC tritt eine schneller laufende Zone mit gelbgrüner Fluoreszenz auf. Sie liefert Kristalle vom Schmp. 186°C, Ausb. 11.5 mg (11%).

IR: 3340 (OH), 1660 (C=O Lactam). — NMR ($CDCl_3$): 10-H 6.89 s, 1-H 6.28 mc, OCH_2O 6.04 s, 2-,3-,4-,4a-H 4.25–3.80 m, OCH_3 , NCH_3 4.04, 3.58 s, 2 CH_3 1.52, 1.36 s.

Permethyl-cis-1,10b-dihydronarciclasin-acetonid (21): 80 mg (0.23 mmol) **18a** werden, wie oben für **8a** beschrieben, permethyliert. Man reinigt durch PSC und erhält aus Methanol Kristalle vom Schmp. 137–138°C, Ausb. 38 mg (44%). DC (Ch/5%M): $R_F = 2.5$. $[\alpha]_D^{20} = -89^\circ$ ($c = 0.39$ in $CHCl_3$).

IR: 1640 (C=O Lactam). — UV: λ_{\max} 228 (4.39), 268 (3.78), 275 (sh), 300 (3.56). — NMR ($CDCl_3$): 10-H 6.50 s, OCH_2O 5.97 q, 4a-H 4.62 q ($J_{4,4a} = J_{4a,10b} = 7.4$ Hz), 2-,3-,4-H 4.23–3.17 m, arom. OCH_3 3.96 s, aliph. OCH_3 3.84 s, NCH_3 3.46 s, 10b-H 3.3–2.60 Sextett, 1a-,1b-H 1.80–1.25 m, 2 CH_3 1.58, 1.43 s.

$C_{20}H_{25}NO_7$ (391.4) Ber. C 61.37 H 6.44 N 3.58 Gef. C 61.60 H 6.37 N 3.62

Lycoricidin-triacetat (22): Die Narzissenzwiebeln wurden nach dem Verfahren von Piozzi und Mitarbb.⁵⁾ aufgearbeitet; aus dem Extrakt wurde Narciclasin (**2a**) durch Extraktion mit Essigester und Kristallisation aus Eisessig gewonnen. Die Mutterlauge enthält neben anderen Stoffen Lycoricidin (**2b**), das sich chromatographisch abtrennen läßt.

Zur Isolierung engt man die Mutterlauge ein, zuletzt i. Hochvak., nimmt den Rückstand in Essigester auf, wäscht mit Natriumhydrogencarbonatlösung sowie Wasser und trocknet

über Natriumsulfat. Die stark eingeeengte Essigesterlösung wird an Kieselgel adsorbiert und mit Essigester/5–10% Äthanol eluiert. Die Vorlaufraction enthält noch restliche Mengen **2a**, danach folgen unmittelbar die Fractionen mit **2b**, das sich bei der DC-Analyse ebenso wie *O*-Methylnarciclasin (**5a**) im Jodkasten durch violette Anfärbung zu erkennen gibt.

Zur Charakterisierung werden die Lycoricidin enthaltenden Fractionen nach Abdampfen des Lösungsmittels acetyliert und das Rohprodukt durch PSC gereinigt. Lycoricidin-triacetat (**22**) zeigt wenig Neigung zur Kristallisation und fällt meist amorph an¹⁰). Die reine Substanz kristallisiert nach Tagen aus wenig Methanol in Nadeln vom Schmp. 201°C (Lit.⁸): Schmp. 201–202°C). $[\alpha]_D^{20} = +195^\circ$ ($c = 0.45$ in CHCl_3).

IR: 3360, 3225 (NH), 1750 (C=O Acetat), 1678 (C=O Lactam), 1610, 1498 (Aromat), 1480, 1404, 1365, 1250, 1137, 1032, 932, 719 (OCH₂O). — NMR (CDCl₃): 7-H 7.52 s, NH 7.05 m (breit), 10-H 6.99 s, 1-H 6.14 mc, OCH₂O 6.06 s, 2-,3-H 5.56–5.35 m, 4-H 5.27 dd ($J_{3,4} = 2.3$ Hz und $J_{4,4a} = 9$ Hz), 4a-H 4.67 d (breit), 3 OAc 2.17, 2.10, 2.09 s.

[299/74]