

Alkaloide in *Tabernaemontana*-Arten, VII¹⁾

Über einige Bisindolalkaloide aus *Tabernaemontana accedens*

Hans Achenbach* und Egmont Schaller

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg,
Albertstr. 21, D-7800 Freiburg i. Br.

Eingegangen am 18. Februar 1976

Bei der Aufarbeitung der basischen Inhaltsstoffe aus *Tabernaemontana accedens* wurden neben Voacamin (1), Voacamidin (2) und Voacamin-*N*_(b)-oxid (3) die neuen Alkaloide *N*-Demethylvoacamin (4), Accedinisin (5) und Accedinin (10) isoliert, über deren Strukturermittlung berichtet wird.

Alkaloids in *Tabernaemontana* Species, VII¹⁾

Some New Bisindole Alkaloids from *Tabernaemontana accedens*

From the basic constituents of *Tabernaemontana accedens* besides voacamine (1), voacamidine (2), and voacamine *N*_(b)-oxide (3) the new alkaloids *N*-demethylvoacamine (4), accedinisine (5), and accedinine (10) have been isolated. The elucidation of the structures is reported.

Bei der Auftrennung der Fraktionen A 11–15¹⁾ des basischen Extraktes aus der Wurzelrinde von *Tabernaemontana accedens* Muell.-Arg. isolierten wir die Bisindolalkaloide 1–5 und 10.

- | | | | |
|----|---|--------------------------------|--------------------------|
| 1 | C ₄₃ H ₅₂ N ₄ O ₅ | $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ | Schmp. 222–224°C (Zers.) |
| 2 | C ₄₃ H ₅₂ N ₄ O ₅ | $[\alpha]_D^{20} = -168^\circ$ | |
| 3 | C ₄₃ H ₅₂ N ₄ O ₆ | $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$ | Schmp. 216–219°C (Zers.) |
| 4 | C ₄₂ H ₅₀ N ₄ O ₅ | $[\alpha]_D^{20} = -67^\circ$ | Schmp. 227°C (Zers.) |
| 5 | C ₄₁ H ₄₈ N ₄ O ₃ | $[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$ | Schmp. 235°C (Zers.) |
| 10 | C ₄₁ H ₄₈ N ₄ O ₄ | $[\alpha]_D^{20} = -81^\circ$ | |

1 wurde durch Vergleich mit authentischem Material als Voacamin^{2,3)} erkannt, ein Bisindolalkaloid, das in Apocynaceen der Gattungen *Stemmadenia*, *Tabernaemontana* und *Voacanga* häufig angetroffen wird⁴⁾.

Die Base 2 fiel bei der Aufarbeitung der Mutterlauge von 1 an; sie ist mit Voacamin isomer und konnte als Voacamidin⁵⁾ identifiziert werden.

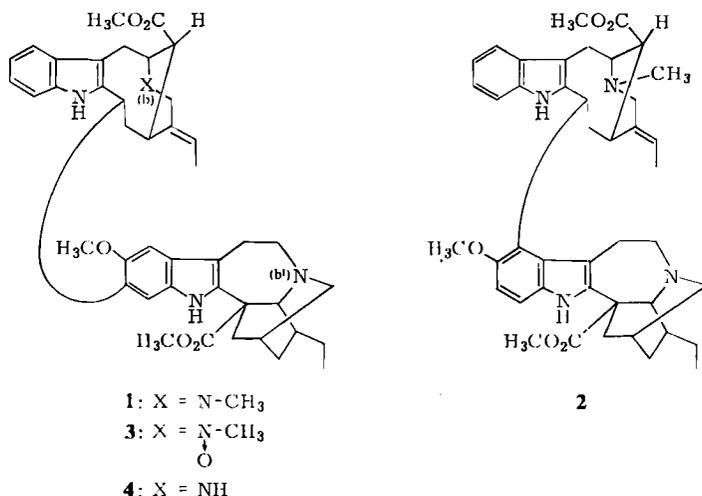
¹⁾ VI. Mittel.: H. Achenbach und E. Schaller, *Tetrahedron Lett.* 1976, 351; V. Mittel.: *Chem. Ber.* 108, 3842 (1975).

²⁾ M. M. Janot und R. Goutarel, *C. R. Acad. Sci., Ser. C* 240, 1719 (1955).

³⁾ G. Büchi, R. E. Manning und S. A. Monti, *J. Amer. Chem. Soc.* 85, 1893 (1963); 86, 4631 (1964).

⁴⁾ M. Hesse, *Indolalkaloide in Tabellen*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1964; M. Hesse, *Indolalkaloide in Tabellen – Ergänzungswerk* – Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968.

⁵⁾ U. Renner, *Experientia* 13, 468 (1957); U. Renner und H. Fritz, *Tetrahedron Lett.* 1964, 283.



Das Alkaloid 3 zeichnet sich durch eine relativ hohe Polarität im DC aus, obwohl acetylierbare OH- und NH- bzw. NH₂-Gruppen nicht nachweisbar sind. Im UV-Spektrum findet man Übereinstimmung mit 1.

Auch das Massenspektrum, das wegen der thermischen Zersetzung von 3 nur durch schnelles Aufheizen der Probe gewonnen werden kann, zeigt im unteren und mittleren Massenbereich eine weitgehende Übereinstimmung mit Voacamin (Mol.-Masse 704). Das Molekül-Ion erscheint bei $m/e = 720$ und spaltet neben 17 und 18 ME bevorzugt 16 ME (= Sauerstoff) ab, ein Prozeß, der für *N*-Oxide typisch ist ⁶⁾.

Beim Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von 3 und 1 findet man als wesentlichen Unterschied der ansonsten ebenfalls sehr ähnlichen Spektren die Lage des Singulett der *N*-Methyl-Gruppe, das von $\delta = 2.59$ (in 1) nach $\delta = 3.44$ ppm (in 3) verschoben ist.

Eine Verschiebung um 0.9 bis 1 ppm nach tieferem Feld ist für *N*-Methyl-Gruppen im Zuge einer *N*-Oxidierung zu erwarten ⁷⁾; man kommt daher für 3 zur Struktur des Voacamin-*N*_(b)-oxids. Diesem Strukturvorschlag entspricht das Ergebnis der katalytischen Hydrierung von 3, die Dihydrovoacamin liefert. Zur Bestätigung der abgeleiteten Formel haben wir 1 mit H₂O₂ in Äthanol oxidiert ⁸⁾ und dabei als Hauptprodukt eine Verbindung erhalten, die mit 3 identisch ist.

Voacamin-*N*_(b)-oxid wurde früher bereits einmal aus *Voacanga africana* und *Voacanga bracteata* isoliert ⁹⁾. Die publizierten physikalisch-chemischen Daten stimmen mit 3 überein.

Die UV- und IR-Spektren von 4 und 1 besitzen große Ähnlichkeit, ebenso die Massenspektren, wobei das Molekül-Ion und wesentliche Fragmente in 4 um 14 ME (= CH₂)

⁶⁾ S. z. B. T. A. Bryce und J. R. Maxwell, Chem. Commun. 1965, 206; N. Bild und M. Hesse, Helv. Chim. Acta 50, 1885 (1967).

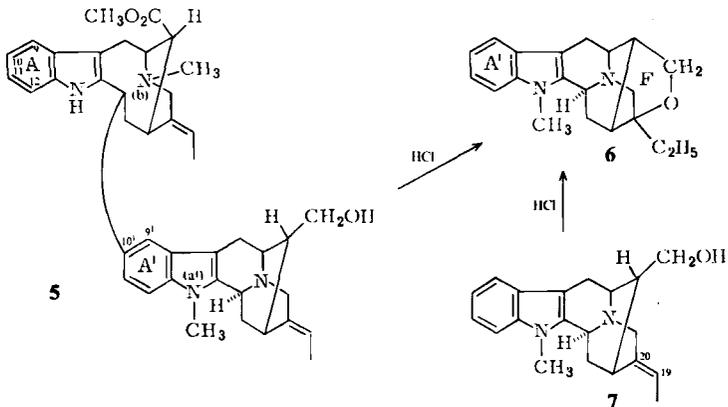
⁷⁾ S. z. B. T. R. Simpson jr., J. Cymeran Craig und W. D. Kumler, J. Pharm. Sci. 56, 708 (1967); N. Mandava und G. Fodor, Can. J. Chem. 46, 2761 (1968).

⁸⁾ A. C. Cope und E. Ciganek in Org. Synth., Coll. Vol. IV, S. 612, Verlag John Wiley & Sons, New York und London 1963.

⁹⁾ F. Puisieux, J.-P. Devissaguet, C. Miet und J. Poisson, Bull. Soc. Chim. France 1967, 251.

nach kleinerer Masse verschoben sind. Der wesentliche Unterschied zwischen den ansonsten ebenfalls weitgehend gleichen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **1** und **4** besteht in dem Signal der N-CH_3 -Gruppe (in **1** $\delta = 2.59$ ppm, s, 3H), das im Spektrum von **4** nicht vorhanden ist. Dem entspricht die Bildung eines $\text{N-Acetyl-Derivates}$ ($\nu_{\text{C=O}} 1630 \text{ cm}^{-1}$) bei der Behandlung von **4** mit $\text{Ac}_2\text{O/Pyridin}$. Diese Befunde berechtigen für **4** zum Strukturvorschlag des $\text{N-Demethylvoacamins}$. Bestätigt wurde die abgeleitete Struktur durch Methylierung von **4** mit CH_2O in Gegenwart von katalytisch erregtem Wasserstoff: Das bei kurzer Reaktionszeit entstandene Hauptprodukt war mit Voacamin (**1**) identisch.

Aus dem UV-Spektrum ergibt sich für die Struktur des Alkaloids **5**, das wir Accedinin nennen wollen, die Beteiligung von zwei nicht-konjugierten Indolchromophoren. Bei Behandlung von **5** mit Mineralsäure fällt Cycloaffinin (**6**) an, eine Verbindung, die auch durch säurekatalysierte Isomerisierung von Affinin (**7**) zugänglich ist entsprechend der Umwandlung von Accedin (**8**) in Cycloaccedin¹⁾.



Daß der Oxolan-Ring F in **5** noch nicht vorhanden ist, sondern erst im Zuge der Säurebehandlung aus einer in **5** vorliegenden Affinin-Einheit entsteht, muß aus folgenden Befunden geschlossen werden:

1. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **5** erkennt man die Signale von zwei Äthyliden-Gruppierungen; im Gegensatz zu **6** ist eine Äthylgruppe nicht vorhanden.

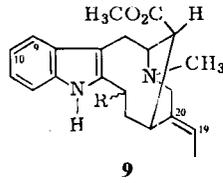
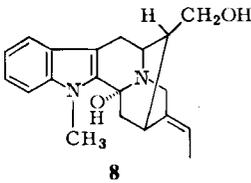
2. **5** bildet mit $\text{Ac}_2\text{O/Pyridin}$ ein Mono- O-acetyl-Derivat ($\nu_{\text{C=O}} 1725 \text{ cm}^{-1}$). Mit dieser Derivatisierung ist im Massenspektrum eine Verschiebung der Schlüsselfragmente für den Affinin-Teil ($m/e = 307/308$) nach $m/e = 349/350$ verbunden. Die Acetylierung muß also an der freien OH-Gruppe der Affinin-Einheit in **5** erfolgt sein.

Einsatz deuterierter Säure führt bei der Spaltung von **5** zum [$^2\text{H}_5$]Cycloaffinin: Nur die 4 aromatischen Protonen und das bei der Cycloisomerisierung an C-19 addierte Proton sind durch ^2H ersetzt¹⁾.

Dieses Ergebnis verlangt, daß Ring A' des Affinin-Teils in **5** einen Substituenten trägt, der im Zuge der Säurebehandlung abgespalten wird.

Ein häufiger Baustein ‚dimerer‘ Indolalkaloide ist der Vobasinyl-Rest **9** (Vobasinol¹⁰⁾: $\text{R} = \text{OH}$), auf dessen Vorliegen in **5** auch die MS- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren hinweisen.

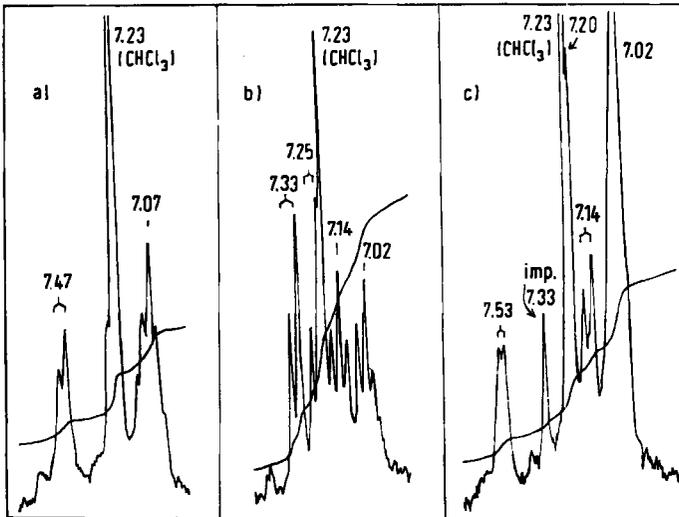
¹⁰⁾ U. Renner und D. A. Prins, *Experientia* 17, 209 (1961).



Da **9** (R = OH) gegenüber Säuren relativ wenig stabil ist, entzieht es sich dem Nachweis bei der säurekatalysierten Spaltung. Wir haben daher in Anlehnung an bekannte Methoden³⁾ Vobasinol mit Affinisin umgesetzt und konnten als einzige ‚dimerer‘ Verbindung ein Produkt isolieren, das mit **5** identisch war. Die entsprechende Reaktion von Dreg-

Tab.: Aromatenbereich der ¹H-NMR-Signale von Alkaloiden mit dem Strukturelement **9** (δ in ppm)

	NH	Strukturelement 9 9-H (1 H)	10-, 11-, 12-H (3 H, m)	Weitere Signale in ‚dimeren‘ Alkaloiden 9'- bis 12'-H
Vobasinol (9)	8.52	7.47 (d, <i>J</i> = 7 Hz)	≈ 7.07	
Dregaminol	8.58	7.46 (d, <i>J</i> = 7 Hz)	≈ 7.05	
Voacamin (1)	7.71 und 7.50	7.50	≈ 7.02	6.92 (1 H, s); 6.76 (1 H, s)
Voacamidin (2)	7.85 und 7.41	7.50 (d, <i>J</i> = 7 Hz)	≈ 7.02	7.0 (1 H); 6.73 (1 H, d, <i>J</i> = 9 Hz)
<i>N</i> -Demethyl- voacamin (4)	7.74 und 7.54	7.54	≈ 7.02	6.92 (1 H, s); 6.76 (1 H, s)



C 66/76.1

Abb. 1. Aromatenbereich der ¹H-NMR-Spektren (220 MHz) von: a) Vobasinol (**9**, R = OH), b) Affinisin (**7**) und c) Accedinisin (**5**)

aminol¹¹⁾ (= 19,20-Dihydrovobasinol) mit 19,20-Dihydroaffinisin lieferte eine mit Tetrahydro-5 identische Verbindung.

Diese Ergebnisse berechtigen für Accedinisin zum Strukturvorschlag 5.

Die in 5 angegebene Substitutionsstelle am Ring A' stützt sich auf folgende Argumentation: ¹H-NMR-Messungen zeigen, daß die aromatischen Protonen des Vobasinyl-Teils (9) bei der Bildung ‚dimerer‘ Indolalkaloide im Vergleich zum Vobasinol (9: R = OH) nicht wesentlich verschoben werden (Tabelle).

Im ¹H-NMR-Spektrum des Vobasinols (Abb. 1a) erscheinen drei vicinale Protonen als Signalhaufen um $\delta = 7.07$ ppm; deutlich getrennt tritt bei tiefstem Feld mit $\delta = 7.47$ ppm ein Dublett auf (1 H, d, $J = 7$ Hz), das dem Proton am C-9 zuzuordnen ist^{12, 13)}.

Im Aromatenbereich des Affinisins (7) (Abb. 1b) sind die Unterschiede der chemischen Verschiebung gerade so groß, daß die Signale aller vier Protonen getrennt auftreten. Mit diesen Kenntnissen lassen sich die aromatischen Protonen in 5 (Abb. 1c) folgendermaßen zuordnen:

$\delta = 7.53$ ppm (1 H, d): 9-H

$\delta = 7.20$ ppm (1 H, s): 9'- oder 12'-H

$\delta = 7.14$ ppm (1 H, d): 12'- oder 9'-H

δ ca 7.0 ppm (4 H): 10-, 11-, 12-, 10'- oder 11'-H

Bei Aufnahme des ¹H-NMR-Spektrums in [D₆]Aceton tritt das an der Flanke des CHCl₃-Signals in Abb. 1c) erkennbare Singulett deutlich hervor.

Die ¹H-NMR-Daten verlangen also eine Substitution an C-10' oder -11', wobei der Substitution an C-10' der Vorzug zu geben ist, weil das Resonanzsignal des Protons am C-4 von Indolen (entsprechend 9-H in unseren Alkaloiden) bei tiefstem Feld erscheint^{12, 13)}.

Da die säurekatalysierte Synthese aus Affinisin (7) und Vobasinol einheitlich verläuft und die Entstehung isomerer Produkte nicht beobachtet wird, sollte die Reaktion zum Angriff an C-10' führen, das für eine Substitution besonders günstig ist.

Das neue Alkaloid 10 – C₄₄H₄₈N₄O₄ – besitzt ein ähnliches Elektronenspektrum wie 5 und liefert bei der Spaltung mit HCl Cycloaccedin¹⁾, das aus einer in 10 genuin vorhandenen Accedin-Einheit im Zuge der Säurespaltung entstehen muß, da nur so die Bildung eines Diacetyl-Derivates (s. u.) verständlich ist.

Während 5 bei der Acetylierung ein Monoacetat mit unverändertem Elektronenspektrum liefert, erhält man aus 10 erwartungsgemäß ein Diacetyl-Derivat mit einem neuen langwelligen UV-Maximum (λ_{max} 320 nm): Die Carbinol-Amin-Bindung wird zum 2-Acylindol-Acetamid geöffnet^{1, 14)}.

Im ¹H-NMR-Spektrum von 10 lassen sich die Signale aller charakteristischen Strukturelemente des Accedins (8) erkennen¹⁾. Die ¹H-NMR- und MS-Spektren weisen ferner darauf hin, daß auch in 10 ein Bisindolalkaloid mit dem Strukturelement 9 vorliegt.

Bei der säurekatalysierten Umsetzung von 8 mit Vobasinol erhält man als Hauptprodukt eine Verbindung, die mit 10 identisch ist. Unter diesen Bedingungen (1.5 N HCl) tritt die Cyclisierungsreaktion 8 → Cycloaccedin noch nicht ein¹⁾.

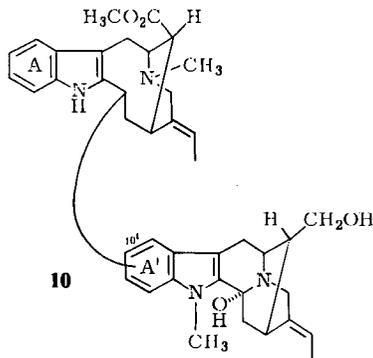
¹¹⁾ U. Renner, D. A. Prins, A. L. Burlingame und K. Biemann, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2186 (1963).

¹²⁾ P. J. Black und M. L. Heffernan, *Aust. J. Chem.* **18**, 353 (1965).

¹³⁾ J.-Y. Lallemand und T. Bernath, *Bull. Soc. Chim. France* **1970**, 4091.

¹⁴⁾ M. Gorman und J. Sweeney, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 3105.

Aus Gründen der Reaktivität nehmen wir auch in **10** eine Verknüpfung über C-10' an, was wegen der weitgehenden Äquivalenz der Protonen des Aromatenbereiches $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch allerdings nicht bestätigt werden kann.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie danken wir für Sachbeihilfen. Herrn Dr. U. Renner, Fa. CIBA-GEIGY, Basel, sind wir zu herzlichem Dank verbunden für die Überlassung von Dregamin.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler-Heiztischmikroskop (Fa. Reichert), unkorrigiert. — IR-Spektren: CHCl_3 -Lösungen, Perkin-Elmer 125. — UV-Spektren: In Methanol p. a., Spektralphotometer DMR 21 (Fa. Zeiss). — $[\alpha]_D$ -Werte: Perkin-Elmer Polarimeter 141. — $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Geräte HA 100 und HA 220 (Fa. Varian) sowie WH 90 (Fa. Bruker-Physik), CDCl_3 -Lösungen, innerer Standard Tetramethylsilan.

Massenspektren: CH_4 -Massenspektrometer (Fa. Varian-MAT); Ionenquelle TO 4; Ionisierungsenergie 70 eV; Einlaß der Substanzen über die Ofenschleuse. Bei Mol.-Massen > 500 wurde ein Massenspektrometer SM 1 B (Fa. Varian-MAT) verwendet; Ionenquelle EH 1; Ionenquellentemperatur 200°C ; Ionisierungsenergie 70 eV; Proben temperatur $190 - 200^\circ\text{C}$. Angegeben sind die Daten im allgemeinen für $m/e > 100$ und, soweit es sich nicht um wesentliche Ionen im Bereich von M^+ handelt, für relat. Intensitäten $> 10\%$. Hochofengelöste Daten: Doppelfokussierendes Massenspektrometer vom Typ SM 1 B (Fa. Varian-MAT), „Peak-matching“-Methode, Auflösung $M/\Delta M = 14000$ (10% Tal).

Zur Dünnschichtchromatographie (DC) verwendeten wir — soweit nicht anders vermerkt — Platten beschichtet mit Kieselgel H (Fa. Merck), Schichtdicke 0.25 mm. Für die präparative DC wurden die Platten vor der Aktivierung nacheinander in Methanol und $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}$ (90 : 10, v/v) gewaschen. Detektion mit Joddampf oder Fluoreszenzindikator F_{254} (Fa. Merck). Wir entwickelten — soweit nicht anders vermerkt — im Standardsystem: Chloroform/Methanol (90 : 10, v/v).

Aufarbeitung des Pflanzenmaterials: Es handelt sich um die gleichen 2 kg Wurzelrinde von *Tabernaemontana accedens* Muell.-Arg., deren Aufarbeitung früher beschrieben wurde¹⁾.

Aufrennung der Rohbasen: Die aus den sechs parallel durchgeführten Säulenchromatographien A erhaltenen und vereinigten Fraktionen A 11–15 (insgesamt 7.2 g)¹⁾ wurden in fünf Teilen zu je 1.44 g an je 80 g Sephadex LH 20 in gleicher Weise rechromatographiert. Man erhielt 23 Fraktionen B' zu je 12.5 ml, die wir nach DC-Kontrolle mit dem Standardsystem wie folgt vereinigt haben:

Fraktionen B' 6–10: 420 mg	B' 13–17: 660 mg
B' 11–12: 360 mg	B' 18–23: 3 mg

Die aus den fünf parallel verarbeiteten Ansätzen erhaltenen Fraktionen B' 11–12 (insgesamt 1.8 g) haben wir an 200 g saurem Aluminiumoxid (Woelm, Akt.-St. II, Säulendurchmesser 3 cm) mit 320 ml Chloroform, 750 ml Chloroform/Methanol (98 : 2, v/v), 640 ml Chloroform/Methanol (95 : 5, v/v) und 100 ml Methanol chromatographiert. Es wurden 450 Fraktionen C' zu je 4 ml aufgefangan und mit dem Standardsystem DC-untersucht.

Voacamin (1): Die vereinigten Fraktionen C' 57–68 wurden i. Vak. zur Trockne eingengt (445 mg Rückstand). Mehrmalige Kristallisation aus Methanol ergab 70 mg farblose Nadeln vom Zers.-P. 222–224°C (Lit.²⁾ 223–224°C), $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ ($c = 0.1$ in CHCl_3) (Lit.²⁾ $[\alpha]_D = -52^\circ$), R_F 0.58. Der Vergleich mit authent. Voacamin zeigte volle Identität (DC, MS, ¹H-NMR, IR, UV).

Voacamidin (2): Die vereinigten Mutterlaugen des Voacamins wurden über 13 g Merckogel OR-PVA 2000 (Fa. Merck) mit Chloroform/Methanol (3 : 7, v/v) chromatographiert und i. Vak. eingengt. Man erhielt 90 mg einer farblosen Substanz, die ein dem Voacamin sehr ähnliches Massenspektrum zeigte und nicht kristallisiert werden konnte: $[\alpha]_D^{20} = -168^\circ$ ($c = 0.14$ in CHCl_3) (Lit.⁵⁾ $[\alpha]_D^{24} = -174^\circ$), R_F 0.48. Der Vergleich (DC, IR, UV) mit authent. Voacamidin zeigte volle Identität; das ¹H-NMR-Spektrum stimmt mit den Literaturangaben⁵⁾ überein.

Voacamin-N_(b)-oxid (3): Die vereinigten Fraktionen C' 222–284 wurden i. Vak. zur Trockne eingengt (124 mg Rückstand) und an 15 g Aluminiumoxid, neutral (Woelm, Akt.-St. II, Säulendurchmesser 1 cm) mit 320 ml Chloroform und anschließend 40 ml Methanol chromatographiert. Es wurden 90 Fraktionen D' zu je 4 ml aufgefangan und mit dem Standardsystem DC-untersucht. Die vereinigten Fraktionen D' 29–36 wurden i. Vak. zur Trockne eingengt (53 mg Rückstand) und durch präp. DC gereinigt. Durch Elution der Zone mit R_F 0.2–0.3 und mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol erhielt man 8 mg farblose Kristalle vom Schmp. 216–219°C (Zers.) (Lit.⁹⁾ 215–217°C, Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$ ($c = 0.24$ in CHCl_3) (Lit.⁹⁾ $[\alpha]_{578} = -54^\circ$), R_F 0.26; UV, IR und ¹H-NMR in Übereinstimmung mit den Literaturangaben⁹⁾.

MS: m/e (%) 720 (1, M⁺), 718 (2), 716 (1), 704 (3), 702 (4), 644 (11), 616 (11), 615 (19), 614 (23), 613 (29), 600 (10), 586 (12), 585 (12), 584 (16), 583 (14), 225 (17), 197 (23), 194 (16), 182 (10), 180 (26), 168 (11), 167 (15), 166 (11), 150 (10), 148 (13), 136 (100), 135 (91), 124 (18), 123 (12), 122 (48), 121 (10), 108 (13), 107 (13).

N-Demethylvoacamin (4): Die vereinigten Fraktionen C' 196–221 wurden i. Vak. zur Trockne eingengt (120 mg Rückstand) und über 13 g Merckogel OR-PVA 2000 (Fa. Merck) mit Chloroform/Methanol (3 : 7, v/v) chromatographiert. Es wurden 28 Fraktionen E' zu je 3 ml aufgefangan. Aus den vereinigten Fraktionen E' 21–28 (27 mg Rückstand) erhielt man durch wiederholtes Kristallisieren aus Methanol 10 mg farblose Kristalle vom Zers.-P. 227°C, $[\alpha]_D^{20} = -67^\circ$ ($c = 0.12$ in CHCl_3), R_F 0.20.

MS: m/e (%) 718 (12), 705 (24), 704 (50), 703 (12), 690 (88, M⁺), 689 (20), 688 (13), 673 (15), 672 (10), 661 (14), 660 (28), 646 (18), 633 (13), 632 (25), 631 (11), 525 (30), 524 (65), 523 (11), 522 (15), 512 (30), 511 (100), 510 (38), 509 (15), 494 (13), 481 (10), 466 (11), 453 (15), 368 (11), 338 (11), 181 (21), 180 (16), 167 (10), 166 (28), 161 (11), 149 (15), 136 (22), 135 (19), 122 (15), 121 (12). – Hochoaufgelöste MS-Daten: $m/e = 690.3784$, $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_5$ (M⁺) – ber. 690.3781; 524.2913, $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_3$; 511.2830, $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$. – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 225 (4.76), 286 (4.30), 293 nm (4.29). – IR: 3450 (NH), 1730 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR (100 MHz): Wie Voacamin aber ohne s bei $\delta = 2.59$ ppm (NCH₃).

Accedinisin (5): Die vereinigten Fraktionen C' 89–120 wurden i. Vak. zur Trockne eingengt (110 mg Rückstand) und durch präp. DC gereinigt. Extraktion der Zone mit R_F 0.2–0.25 und wiederholte Kristallisation aus Aceton ergab 12 mg farblose Nadeln mit dem Zers.-P. 235°C, $[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$ ($c = 0.4$ in CHCl_3), R_F 0.22.

MS: m/e (%) 658 (16), 645 (36), 644 (70, M⁺), 615 (18), 614 (14), 613 (41), 612 (60), 611 (25), 514 (20), 465 (26), 464 (62), 463 (13), 462 (20), 452 (13), 451 (50), 450 (23), 449 (14), 448 (12), 338 (10), 337 (10),

335 (11), 334 (17), 333 (29), 324 (14), 323 (11), 322 (20), 321 (11), 309 (18), 308 (24), 307 (22), 276 (12), 194 (12), 193 (10), 192 (19), 183 (20), 182 (39), 181 (100), 180 (76), 122 (81). — Hochoaufgelöste MS-Daten: $m/e = 644.3705$, $C_{41}H_{48}N_4O_3$ (M^+) — ber. 644.3726. — UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 231 (4.66), 286 (4.20), 293 nm (4.18). — IR: 3450 (NH), 1725 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (220 MHz): $\delta = 7.80$ ppm (1 H, verbreitert, NH), 7.53 (1 H, d, $J = 5$ Hz, 9-H v. Vobasinyl), 7.20 (1 H, s, arom. H), 7.14 (1 H, d, $J = 7$ Hz, arom. H), 6.90–7.09 (4 arom. H), 5.18 (2 H, m, verbreit., $2 \times = \text{CHCH}_3$), 4.64 (1 H, d, $J = 10$ Hz, 3-H v. Vobasinyl), 4.14 (1 H, d, $J = 8$ Hz, 3-H v. Affinisin), 3.54 (3 H, s, $N_{(a)}-\text{CH}_3$), 2.58 (3 H, s, $N_{(b)}-\text{CH}_3$), 2.36 (3 H, s, CO_2CH_3 v. Vobasinyl), 1.67 (6 H, m, verbreitert, $2 \times = \text{CHCH}_3$). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz in $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ — nur Aromatenbereich): $\delta = 9.25$ ppm (1 H, verbreitert, NH), 7.67 (1 H, d, verbreitert), 7.37 (1 H, s), 7.33 (1 H, d, $J = 7$ Hz), 7.00–7.24 (4 arom. H).

Accedinin (10): Die vereinigten Fraktionen C' 183–195 wurden i. Vak. zur Trockne eingeengt (75 mg Rückstand) und über 13 g Merckogel OR-PVA 2000 (Fa. Merck) mit Chloroform/Methanol (3 : 7, v/v) chromatographiert. Dabei wurden 25 Fraktionen F' zu je 3 ml aufgefangen. Die vereinigten Fraktionen F' 12–14 (21 mg Trockenrückstand) haben wir durch präp. DC gereinigt. Extraktion der Zone mit R_F 0.15–0.2 ergab 10 mg eines farblosen Öls: $[\alpha]_D^{20} = -81^\circ$ ($c = 0.2$ in CHCl_3), R_F 0.17.

MS: m/e (%) 674 (42), 661 (33), 660 (69, M^+), 659 (17), 658 (22), 657 (17), 656 (19), 630 (17), 629 (25), 628 (30), 481 (14), 480 (28), 479 (11), 467 (25), 325 (17), 324 (44), 323 (17), 198 (14), 197 (17), 184 (14), 183 (19), 182 (30), 181 (100), 180 (55), 172 (25), 152 (22), 122 (77). — Hochoaufgelöste MS-Daten: $m/e = 660.3676$, $C_{41}H_{48}N_4O_4$ (M^+) — ber. 660.3676; 324.1843, $C_{20}H_{24}N_2O_2$. — UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 231 (4.67), 286 (4.21), 293 nm (4.19). — IR: 3450 (NH), 1725 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (220 MHz): $\delta = 7.54$ ppm (2 H, NH und 1 arom. H), 6.84–7.11 (6 arom. H, davon 1 H, s, 6.92 ppm), 5.30 (2 H, m, verbreitert, $2 \times \text{C} = \text{CHCH}_3$), 4.60 (1 H, d, $J = 10$ Hz, 3-H v. Vobasinyl), 4.28 (1 H, d, verbreitert, 15 Hz, 21-H v. Accedin), 3.45 (3 H, s, $N_{(a)}-\text{CH}_3$), 2.60 (3 H, s, $N_{(b)}-\text{CH}_3$), 2.43 (3 H, s, CO_2CH_3 v. Vobasinyl), 1.67 (6 H, m, verbreitert, $2 \times = \text{CHCH}_3$).

Oxidation von 1 zu 3: 10 mg 1 wurden nach l. c.⁹⁾ in 2 ml Äthanol und 0.5 ml Perhydrol 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Versetzen mit einer Spatelspitze MnO_2 wurde bis zur Beendigung der Gasentwicklung weitergerührt und dann filtriert. Den nach Einengen des Filtrates i. Vak. verbleibenden Rückstand haben wir in 2 N wäbr. Essigsäure aufgenommen, die Lösung mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und mehrmals mit wenig Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformextrakte haben wir i. Vak. zur Trockne eingeengt und den Rückstand durch DC mit Chloroform/Methanol (85 : 15, v/v) aufgetrennt. Die Zone R_F 0.25–0.35 wurde aufgearbeitet und über Merckogel OR-PVA 2000 (Fa. Merck) mit Chloroform/Methanol (3 : 7, v/v) chromatographiert. Es fielen 4 mg farbloses Öl an, das in allen untersuchten Eigenschaften (DC, $[\alpha]_D$, MS, UV, IR, $^1\text{H-NMR}$) mit 3 übereinstimmte.

Hydrierung von 3: 1 mg 3 wurde nach l. c.⁹⁾ hydriert. Das Hydrierungsprodukt wurde mit Chloroform/Methanol (3 : 7, v/v) über Merckogel OR-PVA 2000 (Fa. Merck) chromatographiert. Man erhielt 0.6 mg eines farblosen Öls mit R_F 0.46 und $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$ ($c = 0.03$ in CHCl_3), identisch nach DC, $[\alpha]_D$, MS, UV, IR mit aus Voacamin hergestelltem Dihydrovoacamin.

Dihydrovoacamin aus 1: Wie vorstehend beschrieben, wurden 2 mg 1 umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhielt 1.5 mg eines farblosen Öls vom R_F 0.46 und $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$ ($c = 0.075$ in CHCl_3) (Lit.⁹⁾ $[\alpha]_{578} = +53^\circ$, in CHCl_3 , Lit.⁹⁾ $[\alpha]_D = +35^\circ$, $c = 8.12$ in CHCl_3). UV- und IR-Spektrum stimmten mit den Literaturangaben⁹⁾ überein.

MS: m/e (%) 720 (32), 706 (42, M^+), 705 (10), 675 (10), 674 (22), 660 (11), 526 (11), 525 (49), 524 (91), 512 (40), 511 (100), 510 (22), 494 (10), 466 (17), 453 (18), 337 (13), 196 (14), 182 (27), 136 (22), 124 (10), 122 (11). — Hochoaufgelöste Daten: $m/e = 706.4079$, $C_{43}H_{54}N_4O_5$ (M^+) — ber. 706.4077.

Acetylierung von 4: 1 mg 4 wurden in 1 ml Pyridin/Acetanhydrid (1 : 1, v/v) über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wurde i. Vak. zur Trockne eingengt und der rotbraune Rückstand in Chloroform/Methanol (3 : 7, v/v) über Merckogel OR-PVA 2000 (Fa. Merck) chromatographiert, wobei 0.5 mg eines farblosen Öls anfielen, R_F 0.52 (Benzol/Essigester/Methanol: 60 : 40 : 5, v/v/v), $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$ ($c = 0.025$ in CHCl_3).

MS: m/e (%) 732 (100, M^+), 731 (12), 703 (12), 702 (20), 701 (12), 523 (12), 522 (30), 136 (32), 135 (12), 122 (16). – Hochoaufgelöste Daten: $m/e = 732.3884$, $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_6$ (M^+) – ber. 732.3870. – UV: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 225 (4.75), 286 (4.30), 293 nm (4.30). – IR: 3445 (NH), 1720 (C=O), 1630 cm^{-1} (C=O).

Methylierung von 4: 2.3 mg 4 wurden in 0.5 ml Dioxan und 0.5 ml Wasser unter Zusatz von 2 Tropfen wäßr. Formaldehyd (40proz.) 3 h unter Wasserstoff mit 10 mg Pd/C (10proz.) bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtrieren wurde i. Vak. eingengt und durch DC gereinigt (Chloroform/Methanol 95 : 5, v/v). Aufarbeitung der Zone R_F 0.40–0.50 ergab 0.6 mg eines farblosen Öls, nach DC, $[\alpha]_D$, MS, UV, IR mit Voacamin identisch.

Acetylierung von 5: 4 mg 5 wurden in der üblichen Weise acetyliert. Nach DC ergab Extraktion der Zone mit R_F 0.3–0.4 2.4 mg Monoacetyl-5 mit R_F 0.36 und $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$ ($c = 0.12$ in CHCl_3).

MS: m/e (%) 700 (14), 686 (31, M^+), 506 (14), 493 (10), 350 (100), 349 (72), 335 (13), 291 (30), 277 (12), 183 (37), 182 (28), 181 (24), 180 (12), 168 (15), 137 (12), 122 (41), 105 (12). – Hochoaufgelöste Daten: $m/e = 686.3834$, $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_4$ (M^+) – ber. 686.3816. – UV: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 231 (4.62), 286 (4.16), 293 nm (4.13). – IR: 3450 (NH), 1725 cm^{-1} (C=O).

Spaltung von 5: 15 mg 5 wurden in Anlehnung an l. c.¹⁵⁾ in 4 ml konz. Salzsäure 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 4 ml Wasser verdünnt, mit NH_3 alkalisch gestellt und mehrmals mit CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten Chloroform-Extrakte haben wir i. Vak. eingengt und durch DC aufgetrennt. Aus der Zone mit R_F 0.6–0.7 erhielten wir 3 mg eines farblosen Öls, das nach DC, $[\alpha]_D$, MS, UV, IR mit Cycloaffinisin (6) identisch war. Bei Durchführung der Spaltung in HCl-gesättigtem D_2O ³⁾ erhielt man deuteriertes Cycloaffinisin, dessen Massenspektrum den Einbau von insgesamt 5 Deuterium-Atomen anzeigte mit einem charakteristischen Fragment bei $M - 30$ ME (= $M - \text{C}_2\text{H}_4\text{D}$).

Cycloaffinisin (6) aus Affinisin (7): 20 mg 7 – ebenfalls aus *T. accedens* isoliert¹⁶⁾ – wurden in Analogie zur Darstellung von Cycloaccedin¹⁾ in 5 ml konz. Salzsäure 24 h bei 70°C gehalten und entsprechend aufgearbeitet. Nach DC des Produktes (Zone R_F 0.6–0.7) erhielt man aus Methanol 12 mg farblose Nadeln vom Schmp. 220–221°C, $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$ ($c = 0.15$ in CHCl_3), R_F 0.63.

MS: m/e (%) 308 (100, M^+), 307 (73), 253 (39), 236 (12), 235 (13), 221 (22), 197 (10), 196 (20), 183 (30), 182 (62), 181 (10), 170 (12), 168 (16), 154 (15). – Hochoaufgelöste Daten: $m/e = 308.1880$, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) – ber. 308.1889. – UV: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 228 (4.50), 283 (3.81), 292 nm (3.77). – IR: Keine OH-Bande. – ¹H-NMR (100 MHz) – Teilbereich: $\delta = 1.57$ ppm (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 0.99 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3).

Synthese von 5 aus Affinisin (7) und Vobasinol (9: R = OH): 10 mg 7 und 10 mg Vobasinol (hergestellt nach l. c.¹⁰⁾ durch NaBH_4 -Reduktion von Vobasin, das ebenfalls bei der Aufarbeitung der *T. accedens*-Extrakte gewonnen worden war¹⁾ haben wir nach l. c.³⁾ in 2 ml Methanol/3 N HCl (1 : 1, v/v) 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und mehrmals mit CHCl_3 extrahiert. Der Rückstand der vereinigten CHCl_3 -Extrakte wurde über Merckogel OR-PVA 2000 (Fa. Merck) mit Chloroform/Methanol (3 : 7, v/v) chromatographiert. Neben sehr polaren Anteilen (6 mg) und nicht umgesetztem 7 (8 mg) erhielten wir 1.8 mg

¹⁵⁾ W. Winkler, *Naturwissenschaften* 48, 694 (1961).

¹⁶⁾ H. Achenbach und E. Schaller, unveröffentlichte Versuche.

eines Produktes mit R_F 0.22 und $[\alpha]_D^{20} = -63^\circ$ ($c = 0.09$ in CHCl_3), das nach MS, UV, IR und $^1\text{H-NMR}$ mit **5** identisch war.

Tetrahydro-5

a) 9.3 mg **5** werden in 2 ml Methanol mit 15 mg Pd/C (10%) unter H_2 -Atmosphäre (760 Torr) bei Raumtemp. gerührt. Nach 24 h wurde filtriert, i. Vak. eingengt und mit Chloroform/Methanol (3 : 7, v/v) über Merckogel OR-PVA (Fa. Merck) chromatographiert, wobei 5 mg eines farblosen Öls anfielen, R_F 0.18, $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ$ ($c = 0.01$ in CHCl_3).

MS: m/e (%) 662 (11), 648 (47, M^+), 647 (16), 646 (16), 617 (10), 616 (16), 467 (35), 466 (100), 465 (14), 464 (34), 454 (15), 453 (48), 452 (22), 451 (20), 335 (27), 333 (10), 308 (13), 182 (13). – Hochoaufgelöste MS-Daten: $m/e = 648.4059$, $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_3$ (M^+) – ber. 648.4023. – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 231 (4.60), 286 (4.20), 293 nm (4.19). – IR: 3450 (NH), 1720 cm^{-1} (C=O).

b) Aus Dihydro-7 und Dregaminol: 10 mg **7** (aus *T. accedens*, s. o.) wurden an Pd/C (10%) zu Dihydro-7 hydriert und nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen i. Vak. mit 15 mg Dregaminol – hergestellt aus Dregamin nach l. c.¹¹⁾ – analog zur Synthese von **5** umgesetzt und aufgearbeitet. Die eingengten Chloroform-Extrakte haben wir durch DC mit CHCl_3 /Methanol (8 : 2, v/v) aufgetrennt. Aus der Zone mit R_F 0.3–0.4 isolierten wir 2.2 mg einer Substanz mit R_F 0.18 (Standardsystem) und $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ ($c = 0.11$ in CHCl_3), die nach DC, MS, UV und IR mit dem Produkt der Hydrierung von **5** identisch war.

Acetylierung von **10**: 1 mg **10** wurde in 1 ml Pyridin/Acetanhydrid (1 : 1, v/v) über Nacht bei Raumtemp. stengelassen. Dann wurde i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand mit CHCl_3 /Methanol (3 : 7, v/v) über Merckogel OR-PVA 2000 chromatographiert, wobei 0.8 mg farbloses Öl mit R_F 0.30 und $[\alpha]_D^{20} = -88^\circ$ ($c = 0.04$ in CHCl_3) anfielen.

MS: m/e (%) 758 (21), 744 (91, M^+), 743 (16), 742 (16), 712 (21), 701 (16), 700 (37), 699 (12), 565 (16), 564 (33), 552 (21), 551 (29), 550 (16), 549 (12), 196 (12), 195 (16), 194 (29), 183 (16), 182 (50), 181 (91), 180 (100), 122 (62). – Hochoaufgelöste MS-Daten: $m/e = 744.3886$, $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_6$ (M^+) – ber. 744.3870. – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 286 (4.07), 293 (4.06), 320 nm (4.01). – IR: 3450 (NH), 1725 (C=O), 1640 cm^{-1} (C=O).

Spaltung von **10**: 1.8 mg **10** wurden in Anlehnung an l. c.¹⁵⁾ in 2 ml konz. Salzsäure 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 5 ml Wasser verdünnt und mit NH_3 alkalisch gestellt, dann mehrmals mit CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten CHCl_3 -Extrakte haben wir zur Trockne eingengt und durch präp. DC (CHCl_3 /Methanol 8 : 2, v/v) gereinigt. Aufarbeiten der Zone mit R_F 0.6–0.7 ergab 0.3 mg eines farblosen Öls mit positivem $[\alpha]_D$ -Wert (in CHCl_3), das nach DC und MS mit Cycloaccedin¹¹⁾ identisch war.

Synthese von **10** aus Accedin (**8**) und Vobasinol (**9**: R = OH): 9 mg **8**¹¹⁾ und 15 mg Vobasinol wurden analog zur Synthese von **5** umgesetzt und aufgearbeitet. Neben nicht umgesetztem Accedin und sehr polaren Anteilen erhielten wir 1.8 mg eines Produktes mit R_F 0.17 und $[\alpha]_D^{20} = -85^\circ$ ($c = 0.09$ in CHCl_3), das auch nach MS, UV, IR und $^1\text{H-NMR}$ mit **10** identisch war.