

Synthese und ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchungen von monoterpenoiden Isochinolininen

Gerhard Höfle ^{*)*}, Naotaka Nagakura ^{**)a)} und Meinhard H. Zenk ^{**)*)}

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH ^{*)},
Mascheroder Weg 1, D-3300 Braunschweig-Stöckheim, und
Lehrstuhl für Pflanzenphysiologie der Universität Bochum,
Universitätsstr. 150, D-4630 Bochum ^{**)*)}

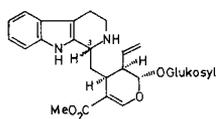
Eingegangen am 2. Mai 1979

Die Synthese von Methylalansidtetraacetat (**3b**) und Methylisoalansidtetraacetat (**6b**) und ihrer Dihydroderivate wird, ausgehend von Dopamin und Secologanin, beschrieben. Nach der Analyse der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren kommt **3b** die 8β -H- und **6b** die 8α -H-Konfiguration zu. In beiden Verbindungen nehmen die Substituenten des Dihydropyran-Ringes axiale Positionen ein, womit das Auftreten eines „anomal hohen Acetatsignals“ bei **6b** erklärt werden kann.

Synthesis and ^1H - and ^{13}C -NMR Spectroscopy of Monoterpenoid Isoquinolines

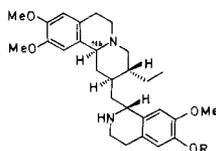
The synthesis of methylalanside tetraacetate (**3b**) and methylisoalanside tetraacetate (**6b**) and their dihydroderivatives starting from secologanin and dopamine is described. According to the analysis of the ^1H - and ^{13}C -NMR spectra 8β -H configuration is assigned to **3b**, 8α -H configuration to **6b**. The substituents on the dihydropyran ring prefer an axial position, a prerequisite for the observation of an "anomalous high field acetate signal" with **6b**.

Kürzlich konnten wir zeigen^{1,2)}, daß bei der Biosynthese monoterpenoider Indolalkaloide entgegen früheren Befunden sowohl die Derivate der 3α -H-Reihe als auch die der 3β -H-Reihe aus Strictosidin (**1a**) mit 3α -H-Konfiguration hervorgehen und nicht aus Vincosid (**1b**) mit 3β -H-Konfiguration. Dieses Ergebnis forderte eine erneute Untersuchung der Biogenese der verwandten Isochinolinalkaloide, bei der Desacetylipecosid (**4**) mit 8β -H-Konfiguration als alleiniger Vorläufer für Ipecosid (**11**) und Alansid (**3c**) mit 8β -H-Konfiguration und für Emetin (**2a**) und Cephaelin (**2b**) mit α -Konfiguration am 11b-Wasserstoff angesehen wurde³⁾. Hinzu kam, daß bei der Bildung von **2a** und **2b** an C-11b eine mechanistisch schwer erklärbare Konfigurationsumkehr unter Retention von 11b-H postuliert werden mußte⁴⁾.



1a : 3α -H

b : 3β -H



2a : R = Me

b : R = H

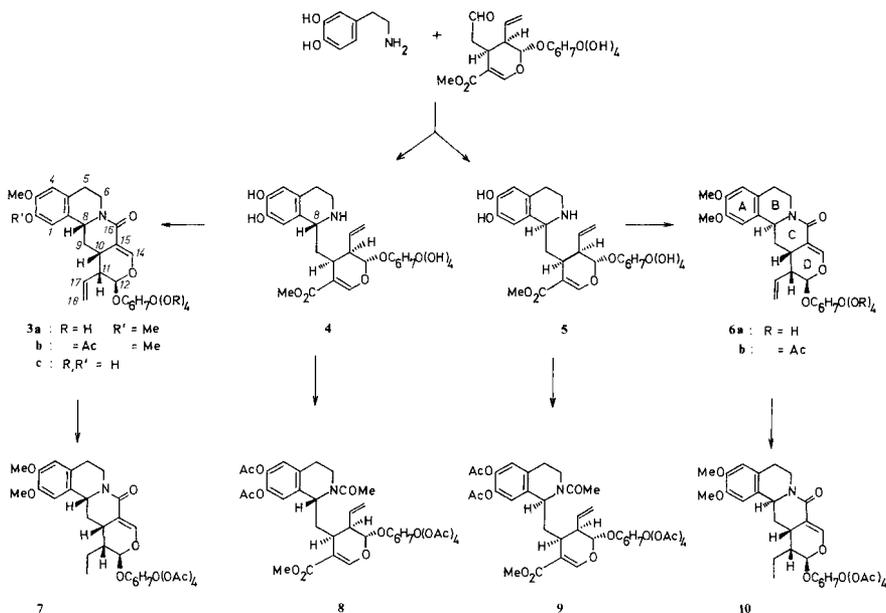
a) Neue Anschrift: Kobe Women's College of Pharmacy, 658 Kobe, Japan.

Zur Klärung dieser Fragen synthetisierten wir ^3H - und ^{14}C -markiertes Desacetylpepcosid (**4**) und Desacetylisoipepcosid (**5**), deren Konfiguration nach Umwandlung in die entsprechenden Lactame durch ^1H -, ^{13}C -NMR- und CD-Untersuchungen eindeutig festgelegt werden konnte^{5,6}. Bei der getrennten Verfütterung der Epimeren **4** und **5** ergab sich, daß hier im Gegensatz zu früheren Untersuchungen und zu den Befunden bei den verwandten Indolalkaloiden keine Konfigurationsumkehr an C-8 eintritt, also Ipepcosid und Alangisid ausschließlich aus **4**, Emetin und Cephaelin aus **5** hervorgehen⁶.

Hier soll über Synthesen und NMR-spektroskopische Untersuchungen dieser Verbindungen berichtet werden.

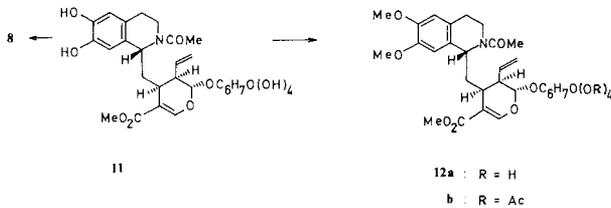
Synthesen

Die Kondensation von Dopamin und Secologanin ergibt auf bekannte Weise ein Gemisch der Epimeren Desacetylpepcosid (**4**) und Desacetylisoipepcosid (**5**)⁷, das durch Chromatographie an Cellulose in die reinen Komponenten aufgetrennt werden kann⁵. Methylierung mit Diazomethan und nachfolgende chromatographische Reinigung unter basischen Bedingungen führt unter Ringschluß zu den Lactamen Methylalangisid (**3a**) bzw. Methylisoalangisid (**6a**). Für die Darstellung größerer Mengen dieser Verbindungen, wie sie zur Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren benötigt wurden, ist es jedoch günstiger, das oben erhaltene Epimerengemisch erst nach der Methylierung und Cyclisierung durch Chromatographie an Kieselgel zu trennen. Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin ergibt schließlich die Tetraacetate **3b** und **6b**. Nach den ^1H -NMR- und Massenspektren ist das hierbei erhaltene **3b** identisch mit dem von *Kapil* et al.⁸ aus natürlichem Alangisid dargestellten Methylalangisidtetraacetat.



Alternativ dazu kann das Epimerengemisch **4/5** mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert und durch Chromatographie in Hexaacetylpepcosid (**8**) und -isoipepcosid (**9**)⁹ aufge-

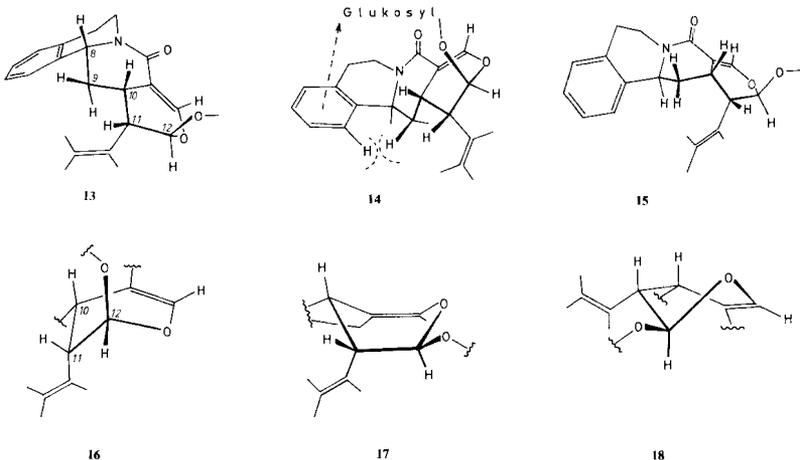
trennt werden. Natürliches Ipecosid (**11**), aus Wurzeln von *Cephaelis ipecacuanha* isoliert¹⁰, ergab bei der Acetylierung ebenfalls **8**, das mit dem synthetischen Material in jeder Hinsicht übereinstimmte. **11** konnte mit Diazomethan in Dimethylipecosid (**12a**) und dieses durch Acetylierung in Dimethyltetraacetylipecosid (**12b**) umgewandelt werden. Katalytische Hydrierung von Methylalangisid- und Methylisoalangisidtetraacetat (**3b**) bzw. (**6b**) lieferte schließlich die Dihydroderivate **7** und **10**, die als Modellverbindungen für die ¹H-NMR-Spektren dienen.



Die stereochemische Identität des in die Fütterungsexperimente eingesetzten, radioaktiv markierten Desacetylipecosids und Desacetylipecosids^{5,6} wurde auf zweierlei Weise gesichert. So erwies sich [3-¹⁴C]-markiertes **4** und **5** nach Acetylierung bei Co-chromatographie jeweils identisch mit dem hier gewonnenen **8** bzw. **9**. Weiterhin wurde [1-³H, 3-¹⁴C]-markiertes **4** dem synthetischen Gemisch von **4** und **5** zugesetzt und wie oben beschrieben nach **3b** und **6b** aufgearbeitet. Die Markierung fand sich ausschließlich in **3b** wieder. Entsprechend führte ein Zusatz von markiertem **5** ausschließlich zur Markierung von **6b**.

¹H-NMR-Spektren

Für die NMR-spektroskopische Konfigurationsbestimmung der Syntheseprodukte boten sich die Lactame **3b** und **6b** an, da hier die konformative Beweglichkeit am fraglichen Zentrum C-8 am weitesten eingeschränkt ist. Nach Betrachtungen an Dreidringmodellen ist für das Chinolizidonsystem im Methylalangisid **3b** nur eine stabile Konformation **13** zu erwarten, während für Methylisoalangisid **6b** zwei etwa energiegleiche



Konformationen **14** und **15** diskutiert werden müssen. Unabhängig davon kann der Dihydropyranring D in beiden Verbindungen die Konformationen **16**, **17** oder **18** einnehmen, die sich in der Orientierung des Vinyl- und Glucosylrestes voneinander unterscheiden. Um diesen vielfältigen Möglichkeiten gerecht zu werden, war eine vollständige Interpretation der 270-MHz-NMR-Spektren erforderlich, was durch Lösungsmittelvariation, kombiniert mit Entkopplungsexperimenten, weitgehend erreicht werden konnte. Eine Zusammenfassung der chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten von **3b** und **6b** gibt Tab. 1; Abb. 1 zeigt exemplarisch Ausschnitte des Spektrums von **6b**.

Tab. 1. ¹H-NMR-Daten von Methylalangisidtetraacetat (**3b**) und Methylisoalangisidtetraacetat (**6b**) (270 MHz, δ_{TMS} = 0)

	3b		<i>J</i> (Hz)	6b		<i>J</i> (Hz)
	CDCl ₃	C ₆ D ₆		CDCl ₃	C ₆ D ₆	
	δ (ppm)			δ (ppm)		
1-H	6.61	6.27	5α,5β = 14	6.61	6.59	5α,5β = 13
4-H	6.63	6.39	5α,6β = 13	6.62	6.38	5α,6α = 4
5α-H	2.81	2.72	5β,6β = 3	2.96	2.28	5β,6β = 2
5β-H	2.63	2.22	5α,6α = 2	2.63	2.98	5β,6α = 12
6α-H	4.96	4.80	6α,6β = 12	2.96	2.70	6α,6β = 12
6β-H	2.81	2.62		4.75	5.00	
8α-H			8β,9α = 11	4.64	4.25	8α,9α = 4.5
8β-H	4.72	4.47	8β,9β = 2.5			8α,9β = 4.5
9α-H	1.45	1.40	9α,9β = 13	2.00	1.69	9α,9β = 14
9β-H	2.17	1.82	9α,10β = 12	2.23	1.89	9α,10β = 11
10β-H	2.93	3.07	9β,10β = 3	2.74	2.89	9β,10β = 5
11β-H	2.69	2.41	10β,11β = 6	2.63	2.23	10β,11β = 5
12α-H	5.30	5.30	10β,14 = 2.5	5.27	5.32	10β,14 = 2.5
14-H	7.46	7.90	11β,17 = 10	7.33	7.75	11β,17 = 10
17-H	5.48	5.40	11β,12α = 2	5.64	5.51	11β,12α = 2
18- <i>cis</i> -H	5.19	4.80	17,18- <i>cis</i> = 10	5.31	5.01	17,18- <i>cis</i> = 10
18- <i>trans</i> -H	5.26		17,18- <i>trans</i> = 17	5.36	4.92	17,18- <i>trans</i> = 17
			18,18 = 2			18,18 = 2
1'α-H	4.96	4.3	1',2' = 7	4.83	4.75	1',2' = 7
2'β-H	5.04		2',3' = 9	4.90	5.23	2',3' = 9
3'α-H	5.27		3',4' = 10	5.17	5.40	3',4' = 9.5
4'β-H	5.11		4',5' = 9.5	5.04	5.21	4',5' = 9.5
5'α-H	3.77		5',6'α = 2	3.71	3.09	5',6'α = 2.5
6'α-H	4.15	5',6'β = 5	4.11	3.59	5',6'β = 4.5	
6'β-H	4.32	6'α,6'β = 12	4.28	4.25	6'α,6'β = 12	
OAce	1.98	1.66		1.57	1.59	
	2.01	1.69		1.95	1.66	
	2.04	1.72		2.00	1.66	
	2.10	2.06		2.08	1.66	
OMe	3.86	3.39		3.84	3.41	
	3.87	3.43		3.89	3.68	

Entscheidend für die Bestimmung der relativen Konfiguration an C-8 ist das Kopplungsmuster der Protonen 8-H, 9-H und 10-H. Wie kürzlich am Geissoschizin gezeigt werden konnte¹¹⁾, genügt es nicht, allein die chemische Verschiebung und Aufspaltung von 8-H zu betrachten¹²⁾, zumal hier, im Gegensatz zu den Chinolizidinen, nicht auf

die Bohlmann-Bande¹³⁾ im IR-Spektrum zurückgegriffen werden kann. Wir beobachten bei **3b** in Übereinstimmung mit Konformation **13** ein axiales Proton $9\alpha\text{-H}$ bei δ 1.45, das neben der geminalen Kopplung mit $9\beta\text{-H}$ zwei 11 – 12-Hz-Kopplungen zu den axialen Nachbarn $8\beta\text{-H}$ und $10\beta\text{-H}$ aufweist. Entsprechend zeigt das äquatoriale $9\beta\text{-H}$

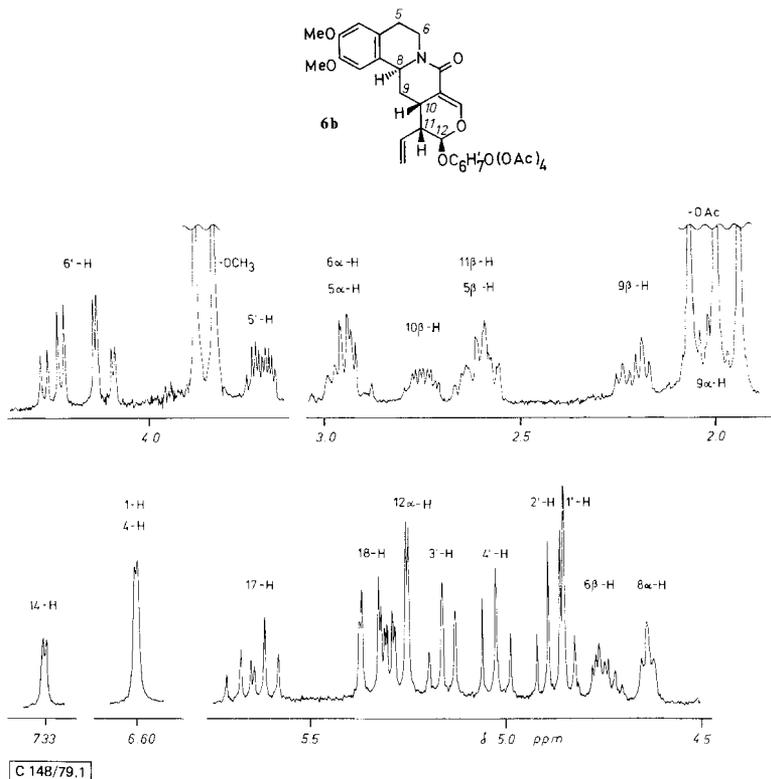


Abb. 1. Ausschnitte aus dem ¹H-NMR-Spektrum von **6b** (270 MHz, CDCl₃)

zwei vicinale Kopplungen von ca. 3 Hz. Im Gegensatz dazu findet man beim Epimeren **6b** das axiale $9\alpha\text{-H}$ bei δ 2.00 mit nur *einer trans*-vicinalen Kopplung von $J = 11$ Hz zu $10\beta\text{-H}$. $8\alpha\text{-H}$ nimmt offensichtlich eine Mittelstellung zwischen $9\alpha\text{-H}$ und $9\beta\text{-H}$ ein und erscheint deshalb als Triplett mit $J = 4.5$ Hz. Damit ist für **6b** die in **14** abgebildete *cis*-Chinolizidonstruktur bewiesen.

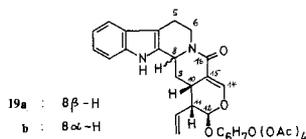
Für die Ethylenbrücke im Ring B, C-5/C-6, sind bei **13** wie bei **14** zwei Konformationen mit je zwei äquatorialen und zwei axialen Protonen zu erwarten, die zu gleichen Kopplungsmustern führen und somit nicht unterscheidbar sind. Nach Modellbetrachtungen wird weitgehende Spannungsfreiheit erreicht, wenn bei **13** das $6\alpha\text{-H}$, bei **14** das $6\beta\text{-H}$ eine äquatoriale Lage einnimmt. Übereinstimmend damit befindet sich das äquatoriale Proton dann jeweils in nahezu koplanger Anordnung zur Carbonylgruppe, die Voraussetzung für eine optimale Entschirmung. Wie bei 2-Chinolizidonen¹⁴⁾ beobachten wir extreme Tieffeldverschiebungen nach δ 4.96 und 4.75 für dieses Proton.

Die Konformation des Dihydropyranringes D ist in den beiden Epimeren gleich, da die Ringprotonen die gleichen Kopplungskonstanten und sehr ähnliche chemische Verschiebungen aufweisen. Thermodynamisch bevorzugt scheinen die Twist-Form **18** und die Boot-Form **17** zu sein, da sie Vinyl- und Glucosylrest in äquatorialer bzw. axialer und äquatorialer Lage tragen. Beide Konformationen scheiden jedoch wegen zu kleiner Kopplungskonstanten zwischen $10\beta\text{-H}/11\beta\text{-H}$ ($J = 5\text{--}6$ Hz) und $11\beta\text{-H}/12\alpha\text{-H}$ ($J = 2$ Hz) aus. Allein bei diaxialer Anordnung der Substituenten in **16** werden zwischen $10\beta\text{-H}/11\beta\text{-H}/12\alpha\text{-H}$ Interplanarwinkel von $40\text{--}45^\circ$ gebildet, die zu den beobachteten Kopplungskonstanten führen. Aus der Kopplung von $11\beta\text{-H}$ mit 17-H ($J = 10$ Hz) folgt eine bevorzugte *exo*-Orientierung der Vinylgruppe. Weitreichende Folgen hat die axiale Anordnung des Glucosylrestes bei **6b**. Wegen des in **14** gezeigten schalenförmigen Baus des Ringgerüsts können Teile des Glucosylrestes leicht in den abschirmenden Bereich des Benzolkerns gelangen. Wir nehmen an, daß dies die Ursache für die ungewöhnliche Resonanzlage eines der Acetylreste bei δ 1.57 ist¹⁵). Eine Abschirmung durch den Vinylrest scheidet aus, da seine Hydrierung in **10** keinen Einfluß hat. Die übrigen Acetatreste und die Ringprotonen des β -Glucosylrestes werden durch den Benzolkern nur wenig beeinflusst. Sie zeigen die erwarteten chemischen Verschiebungen und Aufspaltungsmuster¹⁷).

Die NMR-spektroskopischen Daten der weiteren Syntheseprodukte **7**, **8**, **9**, **10** und **12** stehen im Einklang mit den angegebenen Strukturen und sind im experimentellen Teil auszugsweise angegeben.

^{13}C -NMR-Spektroskopie

Neben der ^1H -NMR-Spektroskopie untersuchten wir auch die Möglichkeit, mit Hilfe der ^{13}C -NMR-Spektroskopie zu einer unabhängigen Konfigurationszuordnung zu gelangen. Nach Ergebnissen von *Wenkert et al.*¹⁸) bei dem strukturell eng verwandten Epimerenpaar Strictosidinlactamtetraacetat (**19a**) und Isovincosidlactamtetraacetat (**19b**) führt die Konfigurationsumkehr an C-8¹⁹) zu signifikanten Hoch- bzw. Tieffeldverschiebungen der Signale des Chinolizidon-Ringsystems. Ähnliche Verschiebungen waren auch beim Übergang von **3b** nach **6b** zu erwarten. Sie sollten eine Korrelation mit **19a** und **19b**, deren Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse³) gesichert ist, erlauben.



Eine Zusammenfassung der aus ^1H -breitband- und „off-resonance“-entkoppelten Spektren gewonnenen ^{13}C -chemischen Verschiebungen von **3b** und **6b** sowie der Literaturwerte von **19a** und **19b**¹⁸) gibt Tab. 2. Unsicherheiten bei der Zuordnung der Signale bestehen wegen der symmetrischen Substitution nur im Bereich des Benzolkerns; sie konnten auch durch selektive Entkopplungsexperimente nicht beseitigt werden.

Wie Tab. 2 zeigt, stimmen die Signallagen für die C-Atome des Lactam- und Dihydropyranringes bei **3b** und **19a** einerseits und **6b** und **19b** andererseits innerhalb von

± 1 ppm überein. Lediglich die an der Kondensationsstelle des Aromaten liegenden C-Atome C-5 und C-8 erscheinen bei **19a** und **19b** infolge des induktiven Effekts des Indolkerns 8 bzw. 2.5 ppm hochfeld-verschoben. Noch deutlicher treten die stereochemischen Verwandtschaften zu Tage, wenn man die bei der Epimerisierung an C-8 im Lactam- und Dihydropyranring auftretenden Signalverschiebungen miteinander vergleicht. Diese in Tab. 2 als $\Delta\delta$ angegebenen Werte stimmen mit Ausnahme von C-8, das

Tab. 2. ^{13}C -Chemische Verschiebungen der Tetraacetate von Methylalansid (**3b**), Methylisovalansid (**6b**), Vincosidactam (**19a**)¹⁶ und Isovincosidactam (**19b**)¹⁶ (δ -Werte, $\delta_{\text{TMS}} = 0$, in CDCl_3)

	3b	6b	$\Delta\delta$	19a	19b	$\Delta\delta$
C-1	111.9 ^{a)}	108.2	-3.7			
C-2	148.1	148.7 ^{a)}				
C-3	148.1	148.2 ^{a)}				
C-4	109.3 ^{a)}	112.7				
C-4a	128.6 ^{b)}	128.1 ^{b)}				
C-5	28.8	28.3	-0.5	21.1	19.0	-2.1
C-6	39.1	42.3	+3.2	39.5	43.4	+3.9
C-8	55.9	55.0	-0.9	53.3	53.6	+0.3
C-8a	127.6 ^{b)}	128.7 ^{b)}				
C-9	34.3	27.9	-6.4	31.5	26.3	-5.2
C-10	27.1	23.4	-3.7	26.6	24.3	-2.3
C-11	42.8	43.3	+0.5	42.7	42.9	+0.2
C-12	96.3	95.5	-0.8	96.3	95.1	-1.2
C-14	146.6	146.2	-0.4	146.2	145.8	-0.4
C-15	108.6	109.1	+0.5	109.1	109.6	+0.5
C-16	163.1	164.2	+1.1	162.4	163.9	+1.5
C-17	132.0	132.5		132.5	132.9	
C-18	120.3	120.4		119.8	119.9	
2-OMe	56.0 ^{c)}	56.2 ^{c)}				
3-OMe	56.4 ^{c)}	56.5 ^{c)}				
C-1'	95.5	95.5				
C-2'	70.8	70.4				
C-3'	72.4 ^{d)}	72.4 ^{d)}				
C-4'	68.6	68.6				
C-5'	72.5 ^{d)}	72.4 ^{d)}				
C-6'	62.0	61.9				

Die mit a), b), c) und d) bezeichneten Werte sind jeweils vertauschbar. Die Signale der Acetatreste liegen im Bereich von 19.8–20.7 und 169.0–170.5 ppm.

noch anderen Einflüssen ausgesetzt ist, in der Isochinolin- und Indolreihe nach Vorzeichen und Größe überein. Damit steht die Konfigurationszuordnung der Alangiside nun auch unabhängig von den ^1H -NMR- und CD-Messungen²⁰ auf solidem Boden.

Als Ursache für die im Vergleich zu Chinolizidinen geringen Verschiebungsänderungen bei der Inversion an C-8 ist die starke Einebnung der Ringe B, C und D durch das vinyloge Urethansystem und die Kondensation mit dem Aromaten anzusehen. Sterische Wechselwirkungen axialer Protonen, die bei *cis*-Chinolizidinen²¹) und *cis*-Decalinen²²) zu ausgeprägten Hochfeldverschiebungen führen, werden hierdurch bei **6b** vermieden. Daß C-9 in **6b** trotzdem 6.4 ppm hochfeld-verschoben ist, beruht auf der γ -*gauche*-Wechselwirkung²²) des 9 β -Protons mit dem Aromatenproton 1-H und stellt ein zusätzliches Indiz für die Bevorzugung der Konformation **14** gegenüber **15** dar. Die

chemischen Verschiebungen der Tetraacetyl- β -D-glucosylreste in **3b** und **6b** sind nahezu gleich und stimmen mit den an Loganinderivaten gefundenen überein^{18,23}.

Die magnetische Anisotropie des Benzolkerns, die in **6b** zu einer Hochfeldverschiebung eines Acetylsignals um 0.5 ppm führt, hat erwartungsgemäß²⁴) keinen nennenswerten Einfluß auf die chemischen Verschiebungen der entsprechenden C-Atome.

Wir danken dem *Bundesministerium für Forschung und Technologie*, Bonn, und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung dieser Arbeit. Herrn Prof. Dr. F. Bohlmann sei für die Bereitstellung von Meßzeit am Bruker WH-270 gedankt.

Experimenteller Teil

UV-Spektren: Beckman Modell 24; IR-Spektren: Perkin-Elmer Modell 257; ^1H -NMR-Spektren: Bruker WH 270; ^{13}C -NMR: Varian CFT-20; Massenspektren: Varian MAT 111 (80 eV, Ionenquellentemp. 120°C; optische Drehung: Perkin-Elmer Polarimeter Modell 141; Circular Dichroismus: Dichrograph III. Die Schmelzpunkte wurden mit einem Apparat nach Reichert bestimmt und sind nicht korrigiert.

Zur Dünnschichtchromatographie (DC) wurde Kieselgel Polygram SIL G/UV₂₅₄ (Macherey-Nagel) und Kieselgel GF₂₅₄ (Merck) verwendet. Fließmittelsysteme: A: Essigester/Benzol (2:1); B: Benzol/Aceton/Petrolether 40–60°C (5:3:3); C: Ethylformat/Ether/n-Hexan (5:1:1); D: Essigester/n-Butanol/Wasser (10:1:10), wäßrige Phase; E: Essigester/n-Hexan (4:1); F: Chloroform/n-Propanol/Methanol/Wasser (45:15:60:40), Chloroformphase.

Hexaacetylipecosid (8) und Hexaacetyloisopecosid (9): Eine Lösung von 250 mg Secologanin und 130 mg Dopaminhydrochlorid in 5 ml 0.2 M Citratphosphatpuffer (pH 5.0) wurde nach 3 Tagen Stehenlassen bei Raumtemp. wie üblich aufgearbeitet. Das erhaltene Gemisch **4** und **5** wurde durch präp. Schichtchromatographie (Kieselgel GF₂₅₄, Schichtdicke 1 mm, System F) gereinigt und anschließend in 5 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid 2 h bei 20°C acetyliert. Drei aufeinander folgende chromatographische Trennungen (Kieselgel Polygram, System 1: B; 2: C; 3: A) lieferten reines **8** und **9** als farblose amorphe Pulver.

8: Ausb. 82 mg (15%); DC (System A): $R_F = 0.40$, (System B): $R_F = 0.34$, (System C): $R_F = 0.48$. – UV (Ethanol), λ_{max} (lg ϵ): 216 (4.32), 268 (sh, 3.28), 276 nm (3.18). – $[\alpha]_D^{25} = -168.8^\circ$ ($c = 0.77$ in CHCl_3). – IR (KBr): 1748, 1701, 1635 cm^{-1} . – MS: $m/e = 817$ (M^+ , 1%), 774 (**9**), 290 (100), 248 (87), 206 (43), 169 (68), 164 (25), 127 (20), 109 (57). – ^1H -NMR (CDCl_3): 9-H 1.45 [1] ddd ($J = 14, 12, 4$ Hz), Acetyl 1.88 [3], 1.99 [3], 2.02 [3], 2.13 [3], 2.25 [6] s, 10-H 2.49 [1] m, 9-H 2.59 [1] brdd ($J = 14, 12$ Hz), 5-H 2.78 [1] dd ($J = \text{ca. } 14, 4$ Hz), 2.91 [1] ddd ($J = \text{ca. } 14, 12, 6$ Hz), 11-H 3.31 [1] m, 5'-H, 6-H 3.60–3.75 [2] m, OCH₃ 3.64 [3] s, 6-H 3.93 [1] dd ($J = 14, 6$ Hz), 6'-H 4.15 [1] dd ($J = 13, 2.5$ Hz), 4.27 [1] dd ($J = 13, 4$ Hz), 1'-H 4.75 [1] d ($J = 8$ Hz), 2'-H 5.01 [1] dd ($J = 9, 8$ Hz), 4'-H 5.09 [1] t ($J = 9$ Hz), 3'-H 5.19 [1] t ($J = 9$ Hz), 12-H 5.27 [1] d ($J = 2.5$ Hz), 16-H, 17-H 5.37–5.65 [3] m, 8-H 5.71 [1] dd ($J = 12, 3$ Hz), 1-H 6.73 [1] s, 4-H 6.91 [1] s, 14-H 7.29 [1] d ($J = 2.5$ Hz).

$\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{NO}_{18} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (853.8) Ber. C 54.86 H 6.02 N 1.64 Gef. C 55.16 H 5.93 N 1.74

9: Ausb. 53 mg (10%); DC (System A): $R_F = 0.28$, (System B): $R_F = 0.26$, (System C): $R_F = 0.37$. – UV (Ethanol), λ_{max} (lg ϵ): 219 (4.26), 265 (sh, 3.17), 275 nm (3.13). – $[\alpha]_D^{21} = -69.0^\circ$ ($c = 0.49$ in CHCl_3). – IR (KBr): 1748, 1700, 1630 cm^{-1} . – MS: $m/e = 817$ (M^+ , 1%), 774 (15), 331 (13), 290 (100), 248 (85), 206 (31), 169 (60), 164 (25), 127 (15), 109 (42). – ^1H -NMR (CDCl_3): Acetyl 1.90 [3] s, 2.00 [3] s, 2.03 [3] s, 2.12 [3] s, 2.28 [3] s, 2.29 [3] s, OCH₃ 3.76 [3] s, 8-H 5.36 [1] dd ($J = 10, 4$ Hz), 1-H 6.90 [1] s, 4-H 7.01 [1] s, 14-H 7.37 [1] d ($J = 2$ Hz).

$\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{NO}_{18} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (835.8) Ber. C 56.04 H 5.91 N 1.68 Gef. C 56.16 H 5.98 N 1.76

Konfigurationsbestimmung von [3-¹⁴C]Desacetylpecosid und [3-¹⁴C]Desacetyloisopecosid

a) Ein Aliquot des bei Fütterungsexperimenten^{5,6)} verwendeten [3-¹⁴C]Desacetylpecosids wurde wie oben beschrieben acetyliert, mit 10 µmol **8** verdünnt und durch DC in den Systemen A, B und C bis zur konstanten Aktivität gereinigt. Spezifische Aktivität: Ber. 16874; gef. 15793 dpm/µmol.

b) Analog wurde mit [3-¹⁴C]Desacetyloisopecosid verfahren, wobei mit nicht markiertem **9** verdünnt wurde. Spezifische Aktivität: Ber. 18484; gef. 16233 dpm/µmol.

Methylalangisid (3a) und Methylisoalangisid (6a): 500 mg Secologanin und 250 mg Dopaminhydrochlorid wurden wie oben beschrieben zu einem Gemisch von Desacetylpecosid (**4**) und Desacetyloisopecosid (**5**) umgesetzt und in Methanol mit Diazomethan über Nacht bei 20°C stengelassen. Nach Zerstören des überschüssigen Diazomethans mit Eisessig dampfte man i. Vak. ein und chromatographierte unter basischen Bedingungen (Kieselgel Polygram, Fließmittel: Aceton/Diethylamin/Methanol = 7:1:1), wodurch Ringschluß zu den Lactamen und eine Vorreinigung erreicht werden konnte. Die Trennung der beiden Komponenten erfolgte an Kieselgel Polygram (System D). Die Komponente mit dem größeren R_F -Wert (**3a**) wurde durch erneute Chromatographie (Fließmittel: Chloroform/Methanol/Essigester = 15:5:2) weiter gereinigt und dann aus Methanol/Ether umkristallisiert. Die Komponente mit dem kleineren R_F -Wert (**6a**) wurde nur durch Chromatographie gereinigt (System D).

3a: Ausb. 87.6 mg (13.1%), farblose Nadelchen, Schmp. 177–180°C. – DC (System D): $R_F = 0.76$. – IR (KBr): 3360, 1648 cm⁻¹.

6a: Ausb. 40.2 mg (6.0%), farbloses amorphes Pulver. – DC (System D): $R_F = 0.66$. – IR (KBr): 3350, 1647 cm⁻¹.

Methylalangisidtetraacetat (3b): 87.6 mg **3a** wurden mit 1 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid über Nacht bei 20°C acetyliert und wie üblich aufgearbeitet. Zweimalige präp. DC (Kieselgel Polygram, System A dann B) lieferte reines **3b** als farbloses amorphes Pulver. Ausb. 46 mg (39.7%). – DC (System A): $R_F = 0.48$, (System B): $R_F = 0.32$. – UV (Ethanol), λ_{max} (lg ϵ): 234 (4.39), 289 nm (3.66). – $[\alpha]_D^{21} = -50.4^\circ$ ($c = 1.81$ in CHCl₃). – IR (KBr): 1745, 1657 cm⁻¹. – MS: $m/e = 687$ (M⁺, 24%), 340 (9), 331 (18), 288 (9), 192 (13), 169 (100), 149 (12), 127 (14), 109 (56).

C₃₄H₄₁NO₁₄ · 1.5 H₂O (714.7) Ber. C 57.14 H 6.21 N 1.96 Gef. C 57.22 H 6.20 N 2.03

Methylisoalangisidtetraacetat (6b): 40.2 mg **6a** wurden wie bei **3b** beschrieben acetyliert und aufgearbeitet. Die DC-Reinigung (Kieselgel Polygram, System A) lieferte **6b** als farbloses amorphes Pulver, 23 mg (43.2%). – DC (System A): $R_F = 0.39$, (System B): $R_F = 0.27$. – $[\alpha]_D^{21} = -135.7^\circ$ ($c = 0.91$ in CHCl₃). – UV (Ethanol), λ_{max} (lg ϵ): 235 (4.30), 282 nm (3.63). – IR (KBr): 1745, 1655 cm⁻¹. – MS: $m/e = 687$ (M⁺, 19%), 340 (11), 331 (16), 286 (17), 192 (14), 169 (100), 149 (14), 127 (16), 109 (58).

C₃₄H₄₁NO₁₄ · 2 H₂O (723.7) Ber. C 56.43 H 6.27 N 1.94 Gef. C 56.16 H 6.49 N 2.05

Konfigurationsbestimmung von [1-³H, 3-¹⁴C]Desacetylpecosid und [1-³H, 3-¹⁴C]Desacetyloisopecosid: [1-³H, 3-¹⁴C]-**4**) wurde einem Ansatz von nicht markiertem **4** und **5** zugesetzt und wie voranstehend aufgearbeitet. Vom isolierten **3b** und **6b** war ausschließlich **3b** markiert. In einem analogen Experiment setzte man [1-³H, 3-¹⁴C]-**5**) zu und erhielt ausschließlich Markierung von **6b**.

Dihydromethylalangisidtetraacetat (7): Eine Lösung von 14.4 mg **3b** in 3 ml Ethanol wurde mit 6.2 mg PtO₂ 2.5 h mit H₂ geschüttelt. Nach Abfiltrieren des Katalysators reinigte man durch DC (Kieselgel Polygram, System A). Ausb. 9.7 mg (67.2%) farbloses amorphes Pulver. – DC (System A): $R_F = 0.52$. – ¹H-NMR (CDCl₃): 18-H 0.94 [3] t ($J = 7$ Hz), 17-H 1.13, 1.36 [2] m,

$9\alpha\text{-H}$ 1.56 [1] ddd ($J = 11 - 13$ Hz), 11-H 1.90 [1] m, Acetyl 1.95, 2.00, 2.03, 2.10 [je 3] s, $9\beta\text{-H}$ 2.20 [1] dt ($J = 13, 4$ Hz), $8\beta\text{-H}$ 4.70 [1] dd ($J = 12, 3$ Hz), 12-H 4.50 [1] d ($J = 1.5$ Hz), 1-H 6.61 [1] s, 4-H 6.64 [1] s, 14-H 7.39 [1] d ($J = 2$ Hz).

Dihydromethylisoalangisidtetraacetat (**10**): 8.3 mg **6b** wurden wie oben hydriert und aufgearbeitet. Ausb. 5.8 mg (69.7%), amorph. – DC (System A): $R_F = 0.36$. – ^1H -NMR (CDCl_3): 18-H 1.03 [3] d ($J = 7$ Hz), 17-H 1.45–1.65 [2] m, 11-H [1] m, Acetyl 1.51, 1.94, 2.00, 2.00 [je 3] s, $8\alpha\text{-H}$ 4.69 [1] t br ($J = \text{ca. } 5$ Hz), 12-H 5.37 [1] d ($J = 1.5$ Hz), 1-H 6.62 [1] s, 4-H 6.64 [1] s, 14-H 7.29 [1] d ($J = 2$ Hz).

Isolierung und Reinigung von Ipecosid (**11**): Die Aufarbeitung von 750 g pulverisierter Wurzeldroge von *Cephaelis ipecacuanha* nach *Beller*¹⁰⁾ lieferte 6.2 g rohes Ipecosid. Nach Umkristallisation aus Methanol/Ether reinigte man weiter durch Tropfengegenstromchromatographie (droplet countercurrent chromatography)²⁵⁾ unter folgenden Bedingungen: 106 Säulen (120 × 0.2 cm), Fließmittel: Chloroform/Methanol/Wasser/*n*-Propanol = 45:60:40:2, stationäre Phase: Chloroform-Phase, mobile Phase: wäßrige Phase; Flußrate 0.35 ml/min. Ausb. 2.0 g (0.27%), Schmp. 176–178 °C. – DC (Fließmittel: Aceton/Chloroform/Wasser = 16:4:1): $R_F = 0.38$. – UV (Ethanol), λ_{max} (lg ϵ): 227 (4.14), 287 nm (3.58).

$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_{12} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (601.6) Ber. C 53.91 H 6.53 N 2.33 Gef. C 53.84 H 6.88 N 2.23

Hexaacetylipecosid (**8**): Eine Lösung von 0.5 g **11** wurde mit 7 ml Acetanhydrid und 7 ml Pyridin bei 20 °C acetyliert. Nach 2 h goß man in Eiswasser, arbeitete wie üblich auf und reinigte durch Schichtchromatographie (Kieselgel GF₂₅₄, Schichtdicke 1 mm, System E, dann System A). Ausb. 60 mg (8.1%). – DC (System A): $R_F = 0.40$, (System E): $R_F = 0.31$. – UV (Ethanol), λ_{max} (lg ϵ): 214 (4.23), 268 (3.13), 276 nm (3.10). – IR (KBr): 1749, 1700, 1631 cm^{-1} . – MS: $m/e = 817$ (M^+ , 1%), 774 (13), 290 (100), 248 (81), 206 (32), 169 (30), 164 (25), 127 (16), 109 (42).

Dimethylipicosid (**12a**): Zu einer Lösung von 0.5 g Ipecosid (**11**) in 20 ml Methanol gab man etherisches Diazomethan und ließ bei 20 °C über Nacht stehen. Nach Zusatz von wenig Eisessig dampfte man i. Vak. ein. Umkristallisieren aus Methanol/Ether lieferte 406 mg (77.4%) **12a** vom Schmp. 136–138 °C. – DC (System F): $R_F = 0.82$. – $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -168.0^\circ$ ($c = 0.54$ in Methanol).

$\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NO}_{12} \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}$ (593.6) Ber. C 56.12 H 6.82 N 2.26 Gef. C 56.39 H 6.53 N 2.25

Dimethyltetraacetylipecosid (**12b**): 0.5 g **12a** acetylierte man mit 4 ml Acetanhydrid und 4 ml Pyridin über Nacht bei 20 °C und arbeitete wie üblich auf. DC-Reinigung (Kieselgel Polygram, System A) lieferte 150 mg (23%) farbloses Pulver, $R_F = 0.52$. – UV (Ethanol), λ_{max} (lg ϵ): 230 (4.22), 282 nm (3.61). – IR (KBr): 1745, 1700, 1630 cm^{-1} . – MS: $m/e = 761$ (M^+ , 1%), 718 (13), 234 (100), 192 (39), 169 (13), 165 (30), 109 (16).

$\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{NO}_{16} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (797.8) Ber. C 55.70 H 6.44 N 1.76 Gef. C 55.82 H 6.29 N 1.79

Literatur

- 1) J. Stöckigt und M. H. Zenk, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1977**, 646.
- 2) M. Rueffer, N. Nagakura und M. H. Zenk, Tetrahedron Lett. **1978**, 1593.
- 3) A. R. Battersby und R. J. Parry, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1971**, 901.
- 4) R. J. Parry in The Catharanthus Alkaloids, S. 141 (*W. I. Taylor* und *N. R. Farnsworth* edit.), Marcel Dekker, Inc., New York 1975.
- 5) N. Nagakura, G. Höfle, D. Coggiola und M. H. Zenk, Planta Med. **34**, 381 (1978).
- 6) N. Nagakura, G. Höfle und M. H. Zenk, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1978**, 896.
- 7) A. R. Battersby, A. R. Burnett und P. G. Parsons, J. Chem. Soc. C **1969**, 1187.
- 8) A. Shoeb, K. Raj, R. S. Kapil und S. P. Popli, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1975**, 1245.

- ⁹⁾ Sehr augenfällig ist die Diskrepanz im Drehwert von **9** zwischen der ursprünglich synthetisierten Verbindung⁷⁾ ($[\alpha]_D = -126^\circ$) und der hier vorgestellten Substanz ($[\alpha]_D^{21} = -69^\circ$). Möglicherweise erklärt dies die unrichtigen Einbauexperimente³⁾, die durch uns^{5,6)} und inzwischen auch von den ursprünglichen Autoren korrigiert wurden: A. R. Battersby, N. G. Lewis und J. M. Tippet, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4849.
- ¹⁰⁾ P. Bellet, *Ann. Pharm. Fr.* **10**, 81 (1952); **12**, 466 (1954).
- ¹¹⁾ G. Rackur und E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **109**, 3837 (1976).
- ¹²⁾ M. Uskoković, H. Bruderer, C. von Planta, T. Williams und A. Brossi, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 3364 (1964).
- ¹³⁾ F. Bohlmann, *Chem. Ber.* **91**, 2157 (1959).
- ¹⁴⁾ F. Bohlmann und D. Schumann, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 2435.
- ¹⁵⁾ Ein „ungewöhnlich hohes“ Acetatsignal tritt auch beim verwandten Strictosidinlactamtetraacetat auf und wurde dort zur Konfigurationszuordnung herangezogen^{16,1)}.
- ¹⁶⁾ K. T. D. De Silva, G. N. Smith und K. E. H. Warren, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 905.
- ¹⁷⁾ Vgl. z. B. J. Dunand, D. Gagnaire, L. Odier und M. Vincendon, *Org. Magn. Reson.* **1972**, 523.
- ¹⁸⁾ A. H. Heckendorf, K. C. Mattes, C. R. Hutchinson, E. W. Hagaman und E. Wenkert, *J. Org. Chem.* **41**, 2045 (1976).
- ¹⁹⁾ Die Bezifferung des Ringsystems in **19a** und **19b** erfolgte hier abweichend von den üblichen Regeln in Anlehnung an **3b** und **6b**.
- ²⁰⁾ T. Fujii, H. Kogen und M. Ohba, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3111.
- ²¹⁾ E. Wenkert, C.-J. Chang, H. P. S. Chawla, D. W. Doehran, E. W. Hagaman, J. C. King und K. Orito, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 3646 (1976).
- ²²⁾ Vgl. z. B. F. W. Wehrli und T. Wirthlin, *Interpretation of Carbon-13-NMR-Spectra*, S. 28, Verlag Heyden, London 1976.
- ²³⁾ F. Bailleul, P. Delavean, A. Rabaron, M. Plat und M. Koch, *Phytochemistry* **1977**, 723.
- ²⁴⁾ R. Du. Vernet und V. Boekelheide, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **71**, 2961 (1974).
- ²⁵⁾ T. Tanimura, I. Pisano. Y. Ito und R. L. Brown, *Science* **169**, 54 (1970).