

ZUSAMMENFASSUNG

Das aus *Alstonia macrophylla* WALL. (*Apocynaceae*) isolierte «dimere» Indolalkaloid Macralstonin lässt sich durch verdünnte Salzsäure in die Villalstonin-Spaltbase Macrolin (**8**) und das ebenfalls aus *Alstonia macrophylla* isolierte Alkaloid Alstophyllin (**2**) spalten. Daraus und auf Grund spektroskopischer Untersuchungen (UV-, IR-, NMR-, Massenspektren) wird für Macralstonin die Struktur **1** abgeleitet.

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich,
Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basel,
Research Department, CIBA, PHARMACEUTICAL COMPANY, Summit, New Jersey

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. M. SHARP, J. chem. Soc. 1934, 1227.
 [2] S. K. TALAPATRA & N. ADITYA CHAUDHURY, Sci. and Cult. 24, 243 (1958).
 [3] A. CHATTERJEE & G. GANGULI, J. sci. ind. Res. (India) 23, 178 (1964).
 [4] Cf. M. HESSE, Indolalkaloide in Tabellen, Springer-Verlag, Heidelberg 1964.
 [5] M. HESSE, H. HÜRZELER, C. W. GEMENDEN, B. S. JOSHI, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, Helv. 48, 689 (1965).
 [6] T. KISHI, M. HESSE, C. W. GEMENDEN, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, Helv. 48, 1349 (1965).
 [7] Cf. H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry, Vol. I: Alkaloids, Holden-Day, San Francisco 1964.
 [8] C. E. NORDMAN & S. K. KUMRA, J. Amer. chem. Soc. 87, 2059 (1965).
 [9] J. H. BEYNON & A. E. WILLIAMS, Mass and Abundance Tables for Use in Mass Spectrometry, Elsevier, Amsterdam 1963.
 [10] M. HESSE, W. VETTER & H. SCHMID, Helv. 48, 674 (1965).

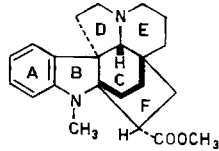
110. Die Struktur des Alkaloides Pleiomutin: massenspektrometrische Analyse und Partialsynthese

von M. Hesse, F. Bodmer und H. Schmid

(13. I. 66)

In einer vorhergehenden Arbeit berichteten wir über die Isolierung der Pflanzenbase Pleiomutin (**1**) aus *Pleiocarpa mutica* BENTH. [1]. Dieses Alkaloid gehört zur Gruppe der sogenannten «dimeren» Indolalkaloide. Es besitzt die massenspektrometrisch gesicherte Summenformel $C_{41}H_{50}O_2N_4$ ($M = 630$). Das Alkaloid ist in amorpher Form mit einem $[\alpha]_D = -97^\circ$ ($CHCl_3$) erhalten worden; an kristallisierten Derivaten sind das Di-hydropikrat (Zersetzungsbeginn 230°), das Di-hydrostypnat und das Di-methojodid bereitet worden [1]. Das UV.-Spektrum von **1** stellt die überlagerten UV.-Spektren eines Indol- und eines Indolin-Chromophores dar [1]. Im IR.-Spektrum ($CHCl_3$) zeigt sich bei 1721 cm^{-1} eine Ester-carbonyl-Absorption. Bei der Reduktion von Pleiomutin mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran entsteht das (amorphe) Pleiomutinal (**2**, $C_{40}H_{50}ON_4$, $M = 602$), dessen IR.-Spektrum ($CHCl_3$) keine Absorption mehr im Carbonylbereich enthält. Dafür erscheint bei 3650 cm^{-1} eine OH-Bande. Die IR.-Spektren von **1** und von **2** zeigen bei 1613 bzw. bei 1613 cm^{-1} die «Indolin»-Bande. Im 60-MHz-NMR.-Spektrum (CCl_4) von Pleio-

mutin erscheinen folgende wichtige Signale: bei 3,69 ppm (3 H) und bei 2,70 ppm (ca. 3 H) je ein Singulett, welches von den Methylprotonen der Carbomethoxy- bzw. einer indolinischen $N_{(a)}$ - CH_3 -Gruppe herrühren. Bei 0,88 ppm zentriert befindet sich das Triplett (3 H, $J \approx 7,5$ Hz) einer $CH_3-CH_2-C\leq$ Gruppe. Der Aromatenbereich (6,1–7,4 ppm, Multiplett) integriert für 7 Protonen (siehe auch S. 969). Bei ca. 4,85 ppm befindet sich ein Ein-Protonensignal, welches im 100-MHz-Spektrum als Quartett ($J_1 \approx 12$ Hz, $J_2 = 5,5$ Hz) erscheint und den X-Teil eines *ABX*-Systems repräsentiert. Dieses Signal stammt vom C(14')-H.



3 Pleiocarpinin

Für weitere chemische Untersuchungen standen nur etwa 300 mg Pleiomutin (**1**) zur Verfügung, so dass besonders die nachfolgend angeführten Hydrolyseexperimente mit kleinen Mengen ausgeführt werden mussten. Während bei 20° **1** gegenüber starken Säuren inert ist¹⁾, tritt beim 3,5stdg. Erwärmen des Alkaloids mit 4N Salzsäure auf 90° eine teilweise Hydrolyse unter Bildung von *Pleiocarpinin* (**3**) [2] [3] ein, das dünnschichtchromatographisch und massenspektrometrisch identifiziert wurde. Daneben entstehen noch harzartige Produkte. Wird die Hydrolyse bei sonst gleichen Bedingungen unter Rückfluss ausgeführt, so resultiert u. a. eine weitere dünnschichtchromatographisch abtrennbare Verbindung **4** mit dem Molekulargewicht 598, was dem Molekulargewicht von **1** minus CH_3OH entspricht. Die Fragmente im Massenspektrum von **4** (s. Fig. 1) treten auch im Massenspektrum von Pleiomutin-dimethochlorid (**5**) auf, das zusätzlich noch die Pike des Massenspektrums von **1** (s. Fig. 2) sowie Spitzen bei m/e 50/52 (CH_3Cl^+) und m/e 36/38 (HCl^+) enthält (vgl. [4]). Das Massenspektrum von **5** stellt also ein Kompositum der Massenspektren von **1**, **5**, CH_3Cl und HCl dar.

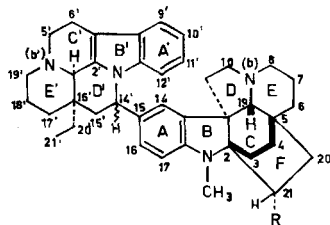
Der Verlust von CH_3OH aus **1** unter Bildung von **4** erklärt sich durch die Reaktion der Carbomethoxygruppe mit $>C_{(11)}H_2$ der Pleiocarpininhälfte unter Ausbildung eines Kopsan-Derivates mit einem (neuen) Cyclopentanon-Ring²⁾. **4** kann als Pleiomutinon bezeichnet werden.

Schliesslich ist bei den Hydrolyseexperimenten noch in sehr geringer Menge eine Verbindung mit $M = 616$ angefallen, bei der es sich vermutlich um die dem Pleiomutin entsprechende Säure **6** handelt.

Bei den geschilderten, mit kleinen Substanzmengen durchgeführten Hydrolyseexperimenten konnte die «andere Hälfte» der Pleiomutinmolekel nicht aufgefunden werden; offensichtlich wird sie unter den angewandten Reaktionsbedingungen zerstört. In Vorversuchen liess sich Pleiomutin (**1**) weder acetylieren noch katalytisch hydrieren.

¹⁾ Konz. HCl; 70-proz. $HClO_4$; wasserfreie Trifluoressigsäure; Sn und konz. HCl; Behandlungsdauer 1–3 Std.; ferner Zn und 2N wäss. HCl 1 Std., 70°.

²⁾ Diese bei Alkaloiden vom Pleiocarpin-Typ auftretende Cyclisierungsreaktion ist von uns schon lange beobachtet worden [6]. Vgl. hiezu eine folgende Mitteilung.

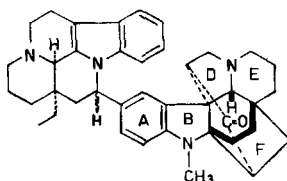


1: R = COOCH₃, Pleiomutin³⁾

2: R = CH₂OH

5: R = COOCH₃, $\text{N}^{\oplus}_{(b)}\text{-CH}_3$, $\text{N}^{\oplus}_{(b')}\text{-CH}_3$, 2 Cl⁻

6: R = COOH



4: Pleiomutinon

In Fig. 2 ist das Massenspektrum von Pleiomutin (1) abgebildet. Es stechen drei intensive Spitzen bei m/e 630 (M^+ , a, C₄₁H₅₀O₂N₄)⁴⁾, m/e 124 (C₈H₁₄N₁) und m/e 109 (C₇H₁₁N₁) hervor. Die beiden Pike im unteren Massenbereich sind charakteristisch für das Massenspektrum von Pleiocarpinin (3) [3]. Die Strukturen der diesen Spitzen entsprechenden Fragment-Ionen sind b und c. Sie leiten sich von der Pleiocarpinin-

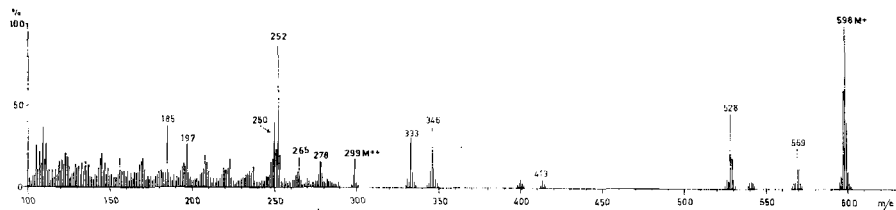


Fig. 1. Massenspektrum von Pleiomutinon (4)

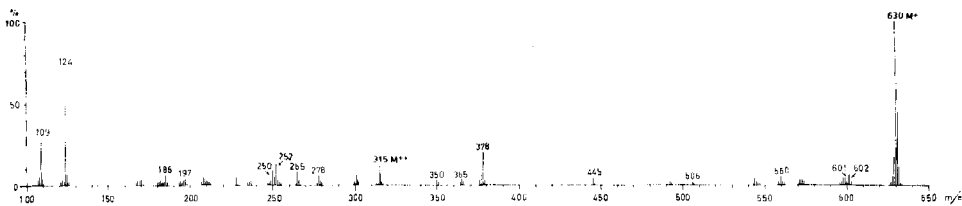


Fig. 2. Massenspektrum von Pleiomutin (1)

³⁾ Beide Formelhälften repräsentieren unabhängig voneinander relative Konfigurationen.

⁴⁾ Die zu den Fragmenten bzw. in der Tabelle angegebenen Bruttoformeln wurden durch hochauflösende Massenspektrometrie erhalten. Die genauen Massen sind im experimentellen Teil aufgeführt.

Hälfte der «dimeren» Molekel ab. Im oberen Teil des Spektrums erscheinen Spitzen, die durch den Verlust kleinerer Reste aus dem Molekular-Ion erklärbar sind: m/e 602 ($M - C_2H_4$) und m/e 601 ($M - C_2H_5$). Die noch unbekannt zweite Hälfte der Pleiomutininmolekel konnte, wie erwähnt, weder als solche noch als definiertes Derivat gefasst werden. Durch eine genauere Analyse der Massenspektren von **1**, **2** und **4** gelang es aber, zu einer Vorstellung über den Strukturtyp des unbekannt Pleiomutinteiles zu kommen.

In nachstehender Tabelle sind die wichtigsten Pike des Massenspektrums von Pleiomutin (**1**) zusammen mit einigen durch Hochauflösung erhaltenen Summenformeln aufgeführt. Daneben befinden sich die entsprechenden Pike der Massenspektren von Pleiomutanol (**2**) und Pleiomutininon (**4**), die gegenüber denjenigen von **1** um 0 oder 28 u bzw. um 0 oder 32 u verschoben sind. Die zum Teil starke Abweichung des Spektrums der Verbindung **4** erklärt sich dadurch, dass durch den Ringschluss die bekannte [3] Entcyclisierungsreaktion des Ringes C der Pleiocarpininhälfte nicht mehr bevorzugt eintritt und deshalb besonders die Pike bei m/e 109 und 124 fehlen.

Wichtigste Pike in den Massenspektren von Pleiomutin (**1**),
Pleiomutanol (**2**) und Pleiomutininon (**4**)

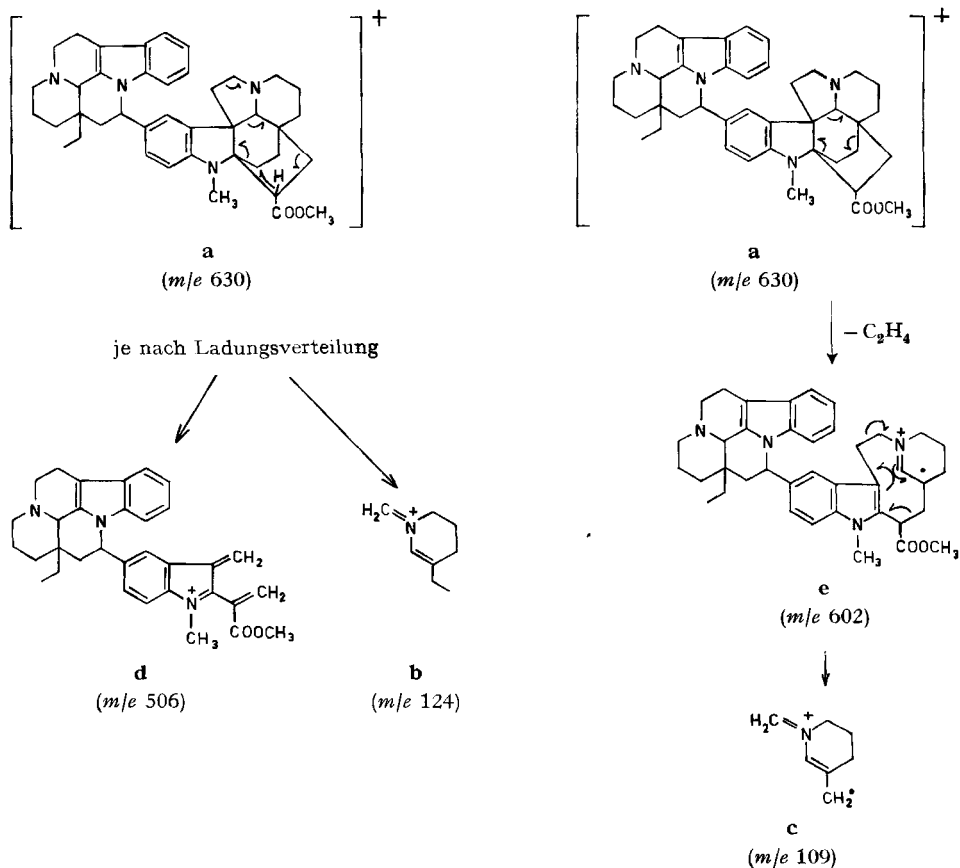
1			2	4		
m/e	Summenformel	Struktur	Differenz zu 1	m/e	Differenz zu 1	m/e
630	$C_{41}H_{50}O_2N_4$	a M^+	28	602	32	598
602		e	28	574	—	— *)
601		k	28	573	32	569
560		j	28	532	32	528
506	$C_{33}H_{36}O_2N_3$	d	28	478	—	— *)
492			28	464	—	— *)
445	$C_{26}H_{37}O_2N_2$		28	417	32	413
378	$C_{24}H_{30}O_2N_2$	f	28	350	32	346
365	$C_{23}H_{29}O_2N_2$	l	28	337	32	333
350	$C_{22}H_{26}O_2N_2$	h	—	— *)	—	— *)
315	$C_{41}H_{50}O_2N_4$	M^{++}	14	301	16	299
278	$C_{18}H_{22}N_2$		0	278	0	278
265	$C_{18}H_{21}N_2$	m	0	265	0	265
252	$C_{17}H_{20}N_2$	g	0	252	0	252
250	$C_{17}H_{18}N_2$		0	250	0	250
197		i	0	197	0	197
185	$C_{13}H_{15}N$		0	185	0	185
124	$C_8H_{14}N$	b	0	124	—	— *)
109	$C_7H_{11}N$	c	0	109	—	— *)

*) Die entsprechenden Pike konnten nicht nachgewiesen werden.

Da die Fragment-Ionen **b** und **c** im Spektrum von **1** mit etwa gleicher Intensität auftreten wie in demjenigen von Pleiocarpinin (**3**) (vgl. exper. Teil), folgt mit grosser Wahrscheinlichkeit, dass keines der C-Atome der Ringe C, D, E und F, sondern ein solches des Ringes A im Pleiocarpininteil zur Verknüpfung der beiden «Hälften» dient. Für die Konstitution der unbekannt Hälfte relevant sind zunächst drei Paare von Fragmenten im Massenspektrum von **1**, deren genaue Massen bei Addition die Masse des Pleiomutins geben (Tabelle). Es sind dies folgende Paare: 1. m/e 506 und 124,

2. m/e 378 und 252, 3. m/e 365 und 265. In allen drei Fällen ist jeweils der leichtere Partner der sauerstofffreie Teil, was ausser durch Hoचाуflösung auch dadurch gezeigt werden konnte, dass sich die leichteren Fragment-Ionen im Massenspektrum von Pleiomutanol (**2**) bei gleichen Massenzahlen befinden, während die zugehörigen sauerstoffhaltigen Ionen bei um 28 u niedrigeren Massenzahlen Anlass zu Spitzen geben.

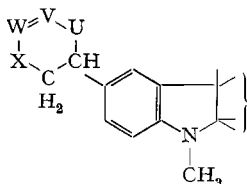
Die Genese dieser Pik-Paare wird nun anhand der Strukturformel **1** (Molekular-Ion **a**) für Pleiomutin diskutiert. Diese Formel besteht aus einer *Pleiocarpinin*- und einer *Eburnamin*-Hälfte.



Zur Bildung des ersten Paares m/e 124 (**b**) und 506 (**d**) kommt es durch eine in der Aspidofraktinin-Reihe – zu der auch Pleiocarpinin gehört – beobachteten Spaltung (vgl. [6], S. 120ff.), wobei einmal die positive Ladung in **b**, das andere Mal in **d** residiert. Auch die Bildung des schon früher erwähnten Fragment-Ions **c** (m/e 109) erfolgt offenbar nach einer ebenfalls für 3-Methylaspidofraktinin ([6], S. 120) postulierten Zerfallssequenz mit dem Fragment **e** (m/e 602) als Zwischenprodukt.

Das schwere Ion (m/e 378; $C_{24}H_{30}O_2N_2$) des zweiten Paares enthält den ganzen Pleiocarpininteil plus C_2H_2 . Nach dem früher Gesagten müssen diese zusätzlichen, aus der Nicht-Pleiocarpininhälfte stammenden C-Atome am Ring A des Pleio-

carpinins haften. Wenn das Pleiomutin die nachfolgende Partialstruktur besitzt, so lässt sich die Bildung des Ions mit m/e 378 durch eine Retro-DIELS-ALDER-Reaktion verstehen. Der mit dem aromatischen Kern des Pleiocarpinins verbundene Ring ist wahrscheinlich ein Sechsering, was zusammen mit den eingangs erwähnten physikali-



schen Daten zur Postulierung einer eburnaminartigen Struktur für die zweite Hälfte des Pleiomutins führt. Das fragliche Ion kann gemäss **f** formuliert werden, und seine Genese wird durch zwei subsequente Entcyclisierungsreaktionen⁵⁾ an **a'** beschrieben. Dem leichteren Fragment-Ion (m/e 252) ist dann die Konstitution **g** zuzuweisen.

Das dritte Spaltungionen-Paar mit den Fragmenten der Massen m/e 365 (**l**) und 265 (**m**) scheint durch Herausbrechen von C-14' aus dem Eburnamin-Teil von Pleiomutin (**1**) zustande zu kommen.

Ausser den massenspektrometrischen Evidenzen führte noch folgendes zur Postulierung eines Eburnamin-Teiles im Pleiomutin:

1. Die Differenz der Molekularformeln von Pleiomutin (**1**) und Pleiocarpinin (**3**) liefert $C_{19}H_{22}N_2$, die Molekularformel des Wasserabspaltungsergebnisses des Eburnamins, des Alkaloids Eburnamenin.

2. Das im NMR.-Spektrum von Pleiomutin schön ausgebildete Methyltriolett der

$\begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{C} \end{array}$ -Gruppe, das hinsichtlich der Lage und der Form dem charakteristi-

schen Methyltriolett-Signal in den Spektren (CDCl_3) von Vincamin ($\delta = 0,90$ ppm; $J \approx 12$ Hz) [7] und Eburnamin (**7**) ($\delta = 0,83$ ppm; $J \approx 7$ Hz) entspricht. Das H-Atom an der Verknüpfungsstelle C-14' wird hinsichtlich der Signalmultiplizität und der chemischen Verschiebung korrekt⁶⁾ gefunden (vgl. Seite 965).

3. Das gemeinschaftliche Vorkommen von Pleiomutin, Pleiocarpinin, Eburnamin und Eburnamenin in *Pl. mutica* [1].

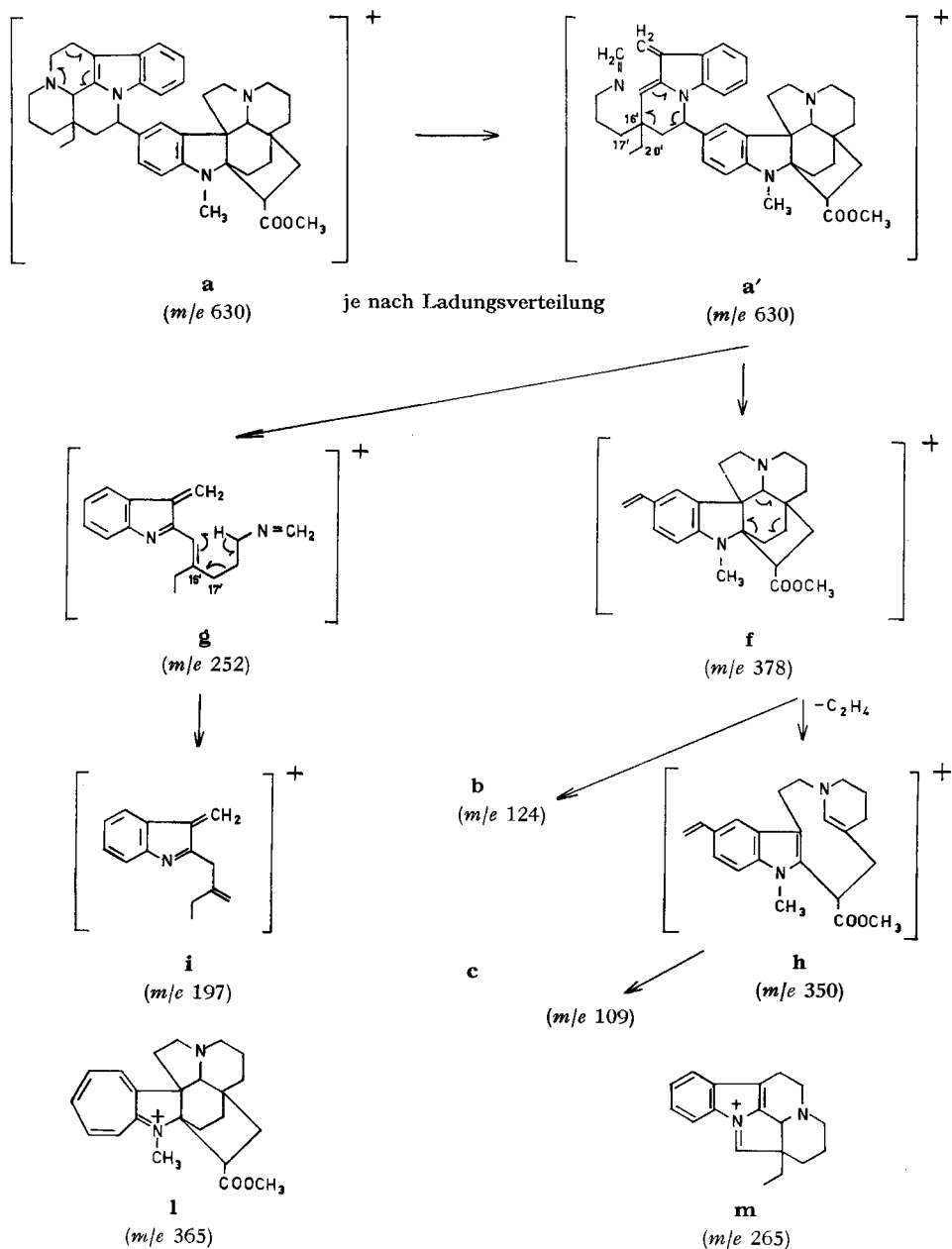
Die Formel **1** vermag auch das Auftreten der in der Tabelle enthaltenen, bisher noch nicht diskutierten Pike im Massenspektrum von Pleiomutin vernünftig zu deuten: Aus dem Zwischenprodukt **a'** können – wie erwähnt – durch Entcyclisierung je nach Ladungsverteilung die Fragmente **f** (m/e 378) und **g** (m/e 252) resultieren. **f** kann nun – wie Pleiocarpinin selbst – Äthylen verlieren, wobei **h** (m/e 350) resultiert, das neben **a** eine weitere Quelle für **c** darstellen kann (wie **a** für **b**). Aus **g** kann auf die angeführte Weise unter Umlagerung eines H-Atoms das N(b) eliminiert und das Fragment **i** (m/e 197) gebildet werden.

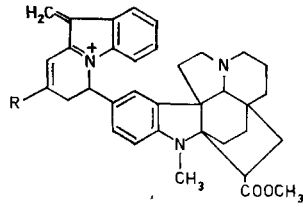
⁵⁾ Eine Retro-DIELS-ALDER-Reaktion im Ring C' von Eburnamin-Alkaloiden ist zur Deutung ihrer Fragmentierung schon früher postuliert worden. Vgl. [6], S. 89.

⁶⁾ Im *rac.*- bzw. *meso*-N, N'-Methylen-bis-[6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolyl] absorbieren die Methinprotonen an C-1 und C-1' in CCl_4 -Lösung bei 4,16 bzw. 4,60 ppm [8].

Bruch der allylisch aktivierten Bindungen (C-16')-(C-17') bzw. (C-16')-(C-20') in **a'** gibt die Ionen **j** bzw. **k** mit gut stabilisierter positiver Ladung.

Die Formel **1** für Pleiomutin wird schliesslich durch eine Partialsynthese des Alkaloids aus Pleiocarpinin (**3**) und Eburnamin (**7**) bestätigt. BARTLETT & TAYLOR [9] haben gezeigt, dass sich in 0,5 N Schwefelsäure bei 20° zwischen Eburnamin (**7**) und

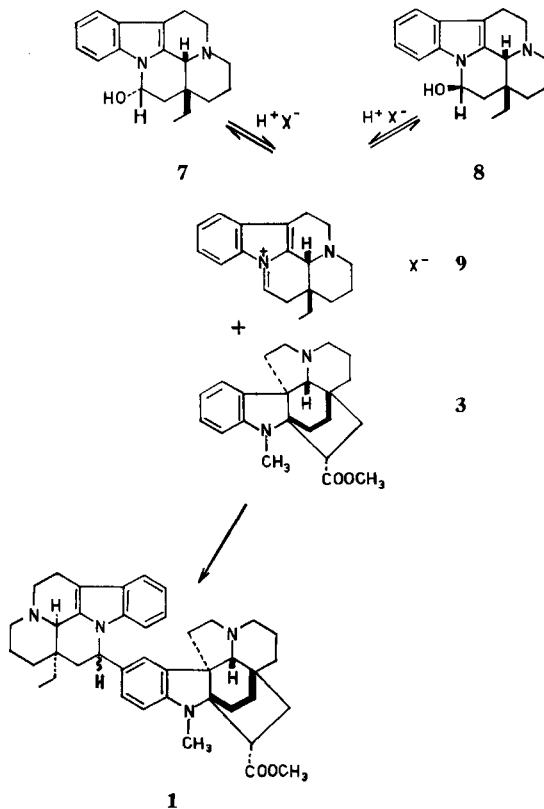




j: R = C₂H₅, *m/e* 560

k: R = (CH₂)₃-N=CH₂, *m/e* 601

seiner Iso-Form **8** durch Vermittlung des Immonium-Zwischenproduktes **9** ein Gleichgewicht einstellt. Das Experiment, das Immonium-Zwischenprodukt **9** durch Zugabe von Pleiocarpinin (**3**) unter Bildung von Pleiomütin (**1**) abzufangen, gelang: Nach 48stdg. Stehen der beiden Reaktionspartner ($c \approx 0,03\text{M}$) in 1N Schwefelsäure⁷⁾ bei 20° unter Stickstoff resultierte in mindestens 30-proz. Ausbeute⁸⁾ neben unveränderten Ausgangsmaterialien ein einziges Produkt, das sich in allen geprüften Eigenschaften (UV-, IR-, NMR- und MS-Spektren, Cer(IV)-sulfat-Reaktion, Rf-Werte) als identisch mit Pleiomütin erwies.



⁷⁾ Pleiomütin wird durch 1N H₂SO₄ bei 20°, 48 Std. nicht verändert.

⁸⁾ Materialmangel verbot eine Optimierung der Reaktionsbedingungen.

Da bei der Kondensation von Pleiocarpinin und Eburnamin Pleiomutin zumindest als Hauptprodukt entsteht, und bei Indolinen die *para*-Stellung zum Stickstoffatom am stärksten nucleophil ist, ergibt sich, dass die Verknüpfungsstelle im Pleiocarpinin-Teil vom C-15 ausgeht.

Mit dieser Formulierung lässt sich auch die Aromatenregion des 100-MHz-Spektrums (CCl_4) am besten deuten: In diesem Bereich lassen sich drei Gruppen von Signalen unterscheiden: 1. 7,30–7,15 ppm, Dublett mit Zentrum bei 7,20 ppm: $J \approx 6$ Hz (1 H an C-14 oder an C-9'). 2. 7,0–6,5 ppm, Multiplette (4 H). 3. 6,35–6,0 ppm, zwei übereinander gelagerte Dublette mit Zentrum bei 6,27 ppm ($J \approx 9$ Hz); eines dieser Dublette kann dem H an C-17, das andere dem H an C-12' zugeordnet werden; die Absorption des letzteren ist durch die Anisotropiewirkung des Benzolringes A nach höheren Feldstärken verschoben.

Die Art der Aufarbeitung von *Pleiocarpa mutica* [1] spricht dagegen, dass es sich bei Pleiomutin um ein Kunstprodukt handelt. Leider steht uns zur Zeit keine Droge mehr zur Verfügung, um diese Frage gesondert zu prüfen. Die geringe Stabilität von Eburnamin und Eburnamenin bei den von uns gewählten Hydrolysebedingungen ist dafür verantwortlich, dass wir keines dieser Alkaloide als Spaltprodukt isolieren konnten⁹⁾.

Wir danken Herrn Dr. W. I. TAYLOR (CIBA, PHARMACEUTICAL COMPANY, Summit, USA) für die Gabe von Eburnamin, Herrn N. DASTOOR (Zürich) für einen orientierenden Vorversuch, der Leitung der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel, für die zur Verfügungstellung ihres Massenspektrometers und dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Bezüglich der allgemeinen Bemerkungen, vgl. [10]. Die Massenspektren wurden auf einem MS9-Gerät bei 70 eV mit einem Direkteinlaßsystem aufgenommen.

1. Pleiomutanol (2). – 25 mg Pleiomutin (1) in 3 ml Tetrahydrofuran hat man mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid 2,5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde der Rückstand (22 mg) an Kieselgel (MERCK, mit NH_3 behandelt) mit Benzol-Essigester-Diäthylamin (7:2:0,1) chromatographiert. Das eluierte Pleiomutanol hat man im Vakuumexsikkator getrocknet. UV.: λ_{max} 214 (3,5), 260 (3,1), 297 (2,9); λ_{min} 246 (3,0) und 288 (2,8), und Schultern bei 222 (3,48) und 266 (3,1) nm (log ϵ). IR. (CHCl_3): 3650 (OH), 1613 (*Indolinbande*) cm^{-1} . CR.: rosa. $M_{\text{ber.}}$ 602; $M_{\text{gef.}}$ 602 (massenspektrometrisch).

2. Säurekatalysierte Spaltung von 1. – 2.1. 16 mg Pleiomutin (1) wurden in 6,5 ml 4 N wässriger Salzsäure unter Stickstoffatmosphäre 3,5 Std. auf 90° (Bad) erhitzt. Anschliessend hat man mit konz. Ammoniak versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel G, MERCK; CHCl_3 : $\text{CH}_3\text{OH} = 20:5$) getrennt. Das rascher wandernde Produkt erwies sich auf Grund von Dünnschichtchromatogrammen und dem Massenspektrum (m/e 352, M^+ , 30%), 324 ($M-28$, 14%), 124 (c, 100%), 109 (b, 62%)) als identisch mit Pleiocarpinin. Als zweites Produkt erhielt man unverändertes Pleiomutin neben harzartigen Verbindungen.

2.2. In einem zweiten Experiment hat man 21 mg Pleiomutin (1) mit 2 ml 4 N HCl 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das komplex zusammengesetzte Reaktionsgemisch wurde, wie vorangehend beschrieben, aufgearbeitet. Dabei wurden in kleinen Mengen im wesentlichen vier Verbindungen erhalten und massenspektrometrisch charakterisiert. Es sind dies, nach abnehmenden Rf-Werten geordnet: 1. Verbindung mit $M = 834$; 2. Verbindung mit $M = 876$; 3. Verbindung mit $M = 598$ (ca. 3 mg); 4. Verbindung mit $M = 616$.

⁹⁾ Prof. Dr. K. BIEMANN teilte uns brieflich mit, dass er für Pleiomutin ebenfalls zur Strukturformel 1 gelangt ist.

Bei der Verbindung mit $M = 598$ handelt es sich um Pleiomutinin (4), Massenspektrum Fig. 1. Der Stoff mit $M = 616$ stellt auf Grund des Massenspektrums im wesentlichen Pleiomutinsäure (6) dar. Bei der Verbindung mit $M = 876$ könnte es sich um ein Kondensationsprodukt von Pleiomutinin und Eburnamin handeln.

3. Partialsynthese von Pleiomutin (1). – 3.1. 5 mg Pleiocarpinin (3) und 5 mg Eburnamin (7) wurden in 0,5 ml 1N H_2SO_4 unter Stickstoffatmosphäre 48 Std. bei 20° stehengelassen. Danach wurde die farblose Lösung ammoniakalisch gestellt und mit Chloroform ausgezogen. Den über $MgSO_4$ getrockneten Extrakt brachte man zur Trockne und trennte das Gemisch durch präparative Dünnschichtchromatographie (Silicagel G, Methyläthylketon:Methanol = 97:3). Zuerst wurde unverändertes Pleiocarpinin, dann Eburnamin, wahrscheinlich mit etwas Isoeburnamin (8) (vgl. [9]), und schliesslich ca. 4 mg Pleiomutin isoliert.

3.2. 50 mg Pleiocarpinin und 20 mg Eburnamin in 5 ml 1N H_2SO_4 wurden wie unter 3.1. beschrieben behandelt. Nach kurzer Zeit schieden sich Kristalle von Pleiocarpinin-hydrosulfat aus. Zum Lösen dieser Kristalle wurde versehentlich die Temperatur dieser Reaktionsmischung zu stark erhöht, wodurch ein Teil des Eburnamins in Eburnaminin (vgl. [9]) überging. Nach der Aufarbeitung erhielt man 13 mg Exsikkator-trockenes Pleiomutin (1), das auf Grund der folgenden physikalischen Daten mit dem Naturprodukt identifiziert wurde: UV.: λ_{max} 216 (4,5), 228 (4,5), 264 (4,1), 285 (3,5); λ_{min} 224 (4,25), 246 (3,5), 280 (3,5) nm (log ϵ). IR.- (CCl_4), NMR.- (CCl_4) und MS.-Spektren sind identisch mit denjenigen von natürlichem Pleiomutin. Dasselbe gilt für die charakteristische Cer(IV)-sulfat-Reaktion (am Anfang gelbbraun, nach ca. 2 Tagen purpur) und die Rf-Werte in einer Reihe neutraler und Diäthylamin-haltiger Lösungsmittelgemische auf Silicagel-Platten, vgl. [10]. Die Drehung konnte nur ungefähr bestimmt werden ($[\alpha]_D^{ca. -55-65^\circ}$; $CHCl_3$).

Liste der hochaufgelösten Pike des Massenspektrums von natürlichem Pleiomutin (1)

Gef.	Ber. [11]	Summenformel	
630,3938 \pm 0,0030	630,3934	$C_{41}H_{50}O_2N_4$	
506,2831 \pm 0,0051	506,2807	$C_{33}H_{36}O_2N_3$	
445,2854 \pm 0,0021	445,2855	$C_{29}H_{37}O_2N_3$	
378,2313 \pm 0,0020	378,2307	$C_{24}H_{30}O_2N_2$	
365,2226 \pm 0,0018	365,2229	$C_{23}H_{29}O_2N_2$	
350,1997 \pm 0,0018	350,1994	$C_{22}H_{28}O_2N_2$	
315,1956 \pm 0,0016	315,1967	$C_{41}H_{50}O_2N_4$	M^{++}
278,1783 \pm 0,0015	278,1783	$C_{19}H_{22}N_2$	
265,1692 \pm 0,0015	265,1705	$C_{18}H_{21}N_2$	
252,1612 \pm 0,0014	252,1626	$C_{17}H_{20}N_2$	
250,1460 \pm 0,0014	250,1470	$C_{17}H_{18}N_2$	
185,1199 \pm 0,0009	185,1204	$C_{13}H_{16}N$	
124,1122 \pm 0,0006	124,1126	$C_8H_{14}N$	
109,0887 \pm 0,0006	109,0891	$C_7H_{11}N$	

ZUSAMMENFASSUNG

Für Pleiomutin, ein «dimeres» Indolalkaloid aus *Pleiocarpa mutica* BENTH., wird auf Grund des Massenspektrums, seiner Hydrolyse zu Pleiocarpinin (3) und seiner Partialsynthese aus 3 und Eburnamin (7) die Konstitution 1 abgeleitet.

Organisch-chemisches Institut der
Universität Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. G. KUMP & H. SCHMID, *Helv.* **44**, 1503 (1961).
 [2] T. R. GOVINDACHARI, B. R. PAI, S. RAJAPPA, N. VISWANATHAN, W. G. KUMP, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **45**, 1146 (1962).
 [3] C. DJERASSI, H. BUDZIKIEWICZ, R. J. OWELLEN, J. M. WILSON, W. G. KUMP, D. J. LE COUNT, A. R. BATTERSBY & H. SCHMID, *Helv.* **46**, 742 (1963).
 [4] M. HESSE, W. VETTER & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 674 (1965).
 [5] CH. KUMP, Dissertation, Universität Zürich 1964.
 [6] H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, *Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry, Volumen I: Alkaloids*, Holden-Day, Inc., San Francisco 1964.
 [7] O. ŠTROUF & J. TROJÁNEK, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* **29**, 447 (1964).
 [8] P. CERUTTI & H. SCHMID, *Helv.* **47**, 203 (1964).
 [9] M. F. BARTLETT & W. I. TAYLOR, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 5941 (1960).
 [10] M. HESSE, W. V. PHILIPSBORN, D. SCHUMANN, G. SPITELLER, M. SPITELLER-FRIEDMANN, W. I. TAYLOR, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **47**, 878 (1964).
 [11] J. H. BEYNON & A. E. WILLIAMS, *Mass and Abundance Tables for Use in Mass Spectrometry*, Elsevier, Amsterdam 1963.

111. Synthesen in der Polymyxinreihe

11. Mitteilung¹⁾

Die Synthese von Circulin A

von R. O. Studer, W. Lergier und K. Vogler

(13. I. 66)

1. Einleitung. – Im Jahre 1948 berichteten MURRAY & TETRAULT [2] über die Isolierung eines Antibioticums, das gegen GRAM-negative Mikroorganismen eine stärkere Hemmwirkung zeigte als gegen GRAM-positive. Etwas später konnten sie den für die Bildung dieses Wirkstoffes verantwortlichen Mikroorganismus als einen nicht hämolysierenden Stamm von *Bacillus circulans* identifizieren [3], und sie gaben deshalb dem Antibioticum den Namen Circulin. Im gleichen Jahre isolierte McLEOD [4] eine antimikrobiell wirksame Verbindung aus Kulturen von *Bacillus krzemieniewski*, einer mukoiden Variante von *B. circulans*, ebenfalls unter dem Namen Circulin. Da es sich sehr bald herausstellte, dass dieses aktive Prinzip von demjenigen von MURRAY & TETRAULT [2] verschieden war, wurde dieser Name im gegenseitigen Einverständnis der beiden Gruppen in Polypeptin umgeändert und der Name Circulin für das Antibioticum von MURRAY & TETRAULT reserviert [5].

Circulin, das chemisch und biologisch stark an die ein Jahr früher beschriebenen Antibiotica vom Typus der Polymyxine erinnerte, konnte schon sehr bald durch Chromatographie in fünf biologisch aktive Komponenten aufgespalten werden, wobei die Hauptanteile als Circulin A und Circulin B bezeichnet wurden [6] [7].

Schon 1949 charakterisierten PETERSON & REINEKE [6] Circulin in Form seines Sulfates als Polypeptid. Nach saurer Totalhydrolyse identifizierten sie die Amino-

¹⁾ 10. Mitteilung s. [1]. – *Abkürzungen*: Z = Benzyloxycarbonyl, BOC = *t*-Butyloxycarbonyl, But^t = *t*-Butylester, MOA = (+)-6-Methyloctansäure, DMF = Dimethylformamid, DNP = Dinitrophenyl.