

## 122. Oxydative Umwandlung von 17-Alkoxy-aspidospermidin-Derivaten in 17,17-Dialkoxy-17,18-dihydro-1,18-dehydro-aspidospermidine

von B. W. Bycroft<sup>1)</sup>, L. Goldman<sup>2)</sup> und H. Schmid

(12. IV. 67)

Durch Einwirkung von Jod und Alkali auf N-Desacetyl-aspidospermin (**1**) in Methanol erhielten BIEMANN & SPITELLER [1] nach schwieriger Reinigung in kleiner Ausbeute 1,2-Dehydro-desacetylaspidospermin.

Aus höher alkoxylierten Indolinen liessen sich nach diesem Verfahren keine reinen 1,2-Dehydroverbindungen (Indolenine) gewinnen<sup>3)</sup>. So gab das aus (+)-Aspidolimin [4] bereitete (–)-Depropionyl-O-methyl-aspidolimin (**2**)<sup>4)</sup> (= Desacetyl-O-methyl-aspidocarpin) [6] ( $[\alpha]_D = -5^\circ$ )<sup>5)</sup> mit 1,75 Mol. Jod in überschüssiger methanolischer Natronlauge anstelle des erwarteten Indolenins schwach gelb gefärbte Kristalle einer Verbindung  $C_{22}H_{32}O_3N_2$ ,  $[\alpha]_D = -427^\circ$ , in 63% Ausbeute. Dieser Verbindung kommt die Strukturformel **3** eines 16,17,17-Trimethoxy-17,18-dihydro-1,18-dehydro-aspidospermidins zu, das sich vom Cyclohexa-2,4-dien-1-imin ableitet.

Das UV.-Spektrum<sup>6)</sup> zeigt ein Maximum bei 369 nm ( $\log \epsilon = 3,83$ ), das auf Zusatz von Alkali nicht verschoben wird. Die saure Lösung von **3** ist hingegen wegen der Ausbildung eines cyaninartigen Systems durch Protonierung am N-1 intensiv gelb gefärbt ( $\lambda_{\max}$  bei 280 und 460 nm), aber nur wenig beständig. – Das IR.-Spektrum<sup>7)</sup> ist durch drei starke Banden im Gebiet von 1700–1500  $cm^{-1}$  gekennzeichnet; die erste bei 1658  $cm^{-1}$  kann der  $CH_3O-\overset{|}{C}=C-$ , die beiden anderen bei 1600  $cm^{-1}$  (intensivste Bande) und 1575  $cm^{-1}$  können der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Imin-Gruppierung zugeschrieben werden, NH-Absorption ist nicht vorhanden.

Besonders aufschlussreich sind die NMR.-<sup>8)</sup> und Massen-Spektren. Im NMR.-Spektrum des Ausgangsmaterials **2** erkennt man im Aromatenbereich die bei 6,65 und 6,20 ppm zentrierten Dublette der beiden Protonen an C-14 und C-15 ( $J_{14,15} \approx 8$  Hz). Das Spektrum von **3** lässt ebenfalls zwei Dublette, jetzt aber im Vinylprotonenbereich erkennen: das eine mit Zentrum bei 5,78 ppm (H-14), das andere bei 5,27 ppm

1) Gegenwärtige Anschrift: Department of Chemistry, The University of Nottingham.

2) Gegenwärtige Anschrift: Organic Chemical Research Section, LEDERLE Laboratories, AMERICAN CYANAMID COMPANY, Pearl River, New York.

3) Diese lassen sich am besten mit  $KMnO_4$  in Aceton bereiten, wobei allerdings noch andere Produkte resultieren; vgl. [2] und besonders [3].

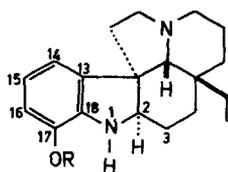
4) Die aufgeführten Strukturformeln repräsentieren die absolute Konfiguration [2], [5].

5) Spezifische Drehungen in Chloroform-Lösung.

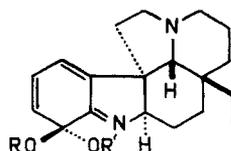
6) UV.-Spektren in Methanol.

7) IR.-Spektren in Chloroform.

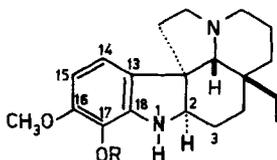
8) In  $CDCl_3$  bei 60 MHz; chemische Verschiebungen ( $\delta$ ) relativ zu internem Tetramethylsilan.



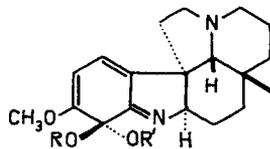
- 1 R = CH<sub>3</sub>  
10 R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



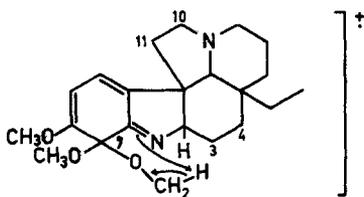
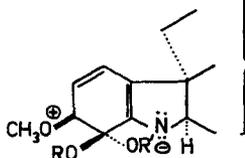
- 8 R = R' = CH<sub>3</sub>  
9 R, R' = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



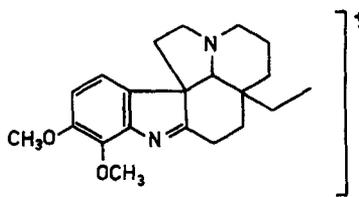
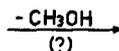
- 2 R = CH<sub>3</sub>  
4 R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



- 3 R = R' = CH<sub>3</sub>  
5 R = R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
6 R = CH<sub>3</sub>, R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
7 R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R' = CH<sub>3</sub>

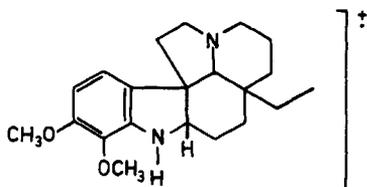


a *m/e* 372 (9%)



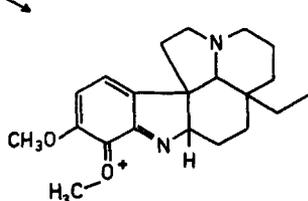
d *m/e* 340 (10%)

*m/e* 311, 270



b *m/e* 342 (32%)

*m/e* 314, 204, 190, 152, 138, 124 (100%)



c *m/e* 341 (94%)

(H-15) ( $J_{14,15} = 6,5$  Hz)<sup>9)</sup>; ferner sind auffallend das Singulett der Methoxylgruppe an C-16 bei 3,69 ppm und ein 6 H entsprechendes Singulett bei 3,33 ppm, das von den zwei Methoxylgruppen an C-17 stammen muss. Das quartettartige Multiplett bei 4,19 ppm (1 H) ist dem Proton an C-2 zuzuschreiben. – Das massenspektrometrische Verhalten von **3** ist im wesentlichen durch drei Primärfragmentierungen des Molekular-Ions **a** gekennzeichnet:

1) Abspaltung von Formaldehyd (30 u) nach einer McLafferty-artigen Umlagerung führt zu **b**, das sich wie Aspidospermidin mit  $m/e$  124 als intensivstem Pik [7] weiter fragmentiert. Dem Übergang  $m/e$  342  $\rightarrow$  314 entspricht eine metastabile Spitze bei  $m/e$  288,4.

2) Elimination eines Methoxyradikals (31 u) liefert das Ion **c**. Dieser Übergang wird durch einen metastabilen Pik bei  $m/e$  312,7 angezeigt.

3) Der Verlust der Elemente von Methanol (32 u) schliesslich wandelt **a** (oder **3**) in das Indolenin-Ion **d** um, das sich in bekannter Weise [8] fragmentiert. Dass bei der oxydativen Umwandlung von **2** in **3** das Skelett erhalten bleibt, zeigt die Rückführung von **3** in **2** mittels Natriumborhydrid<sup>10)</sup>.

Analog wie **2** verhielt sich das aus (+)-Aspidolimmin hergestellte Depropionyl-O-äthyl-aspidolimmin (**4**) ( $[\alpha]_D = -13^\circ$ ) mit Hypojodit in äthanolischer Lauge. Das resultierende kristalline Produkt **5** ( $[\alpha]_D = -332^\circ$ ) gab bei der Reduktion mit Natriumborhydrid **4** und zeigte sehr ähnliche spektrale Eigenschaften wie die Trime-thoxyverbindung **3**. – Im NMR.-Spektrum integriert die Region von 3,3–3,8 ppm für 7 Protonen; man findet dort das Singulett der  $-\text{OCH}_3$ -Gruppe an C-16 und ein einziges Quartett ( $J = 7$  Hz) der vier Methylenprotonen in den zwei Äthoxylresten; die Methylsignale dieser Reste sind schwach getrennt (Zentren der beiden Triplette bei 1,22 bzw. 1,16 ppm;  $J = 7$  Hz). Auch massenspektrometrisch verhält sich **5** grundsätzlich ähnlich wie **3** (Verlust von  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^\cdot$  und der Elemente von  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  aus dem Molekular-Ion bzw. der Molekel).

Hypoiodit-Oxydation von Depropionyl-O-methyl-aspidolimmin (**2**) in äthanolischer Natronlauge liess zwei isomere 16,17-Dimethoxy-17-äthoxy-17,18-dihydro-1,18-dehydro-aspidospermidine  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{N}_2$ , A und B, entstehen. Das etwas weniger polare A (Formel **6** oder **7**), Smp. 106,5–107,5°,  $[\alpha]_D = -368^\circ$ , entstand in 41%, das polarere B (Formel **7** oder **6**), Smp. 104–105°,  $[\alpha]_D = -380^\circ$ , in 15% Ausbeute.

Wurde Depropionyl-O-äthyl-aspidolimmin (**4**) in methanolischer Lauge mit Jod behandelt, so überwog im Produkt B über A. Sowohl A wie B gaben mit Borhydrid ein Gemisch von **2** und **4**<sup>11)</sup>. Die UV.- und IR.-Spektren von A und B sind praktisch identisch; dasselbe trifft auch für die NMR.-Spektren zu; einzig die Zentren der  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ -Triplette besitzen eine etwas verschiedene chemische Verschiebung (A:  $\delta = 1,17$  ppm, B:  $\delta = 1,22$  ppm; im Falle der Verbindung **5** wurde eine ähnliche Differenz festgestellt). Am besten lassen sich die beiden Stoffe massenspektro-

<sup>9)</sup> Die Elektronen-Donatorwirkung der  $\text{OCH}_3$ -Gruppe an C-16 führt zu einer Erhöhung der Elektronendichte an C-15, die Acceptorwirkung der Ketimin-Gruppierung zu einer Erniedrigung der Elektronendichte an C-14, woraus sich die angegebene Zuweisung der Vinylprotonensignale ergibt.

<sup>10)</sup> Nach mehrmonatigem Stehen bei 20° war **3** zum grossen Teil in das korrespondierende Indolenin umgewandelt worden (massenspektrometrische Evidenz).

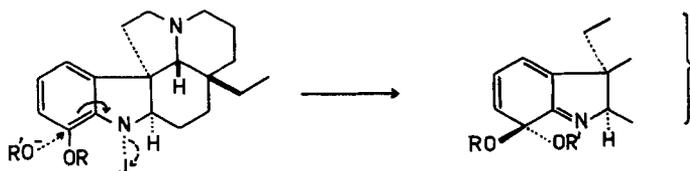
<sup>11)</sup> Wegen Materialmangel konnte diese Reduktion nicht quantitativ untersucht werden.

metrisch differenzieren. Die Pike bei höheren Massenzahlen sind diejenigen, die aus dem Molekular-Ion durch Abspaltung von  $\text{CH}_2=\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{O}^\cdot$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$  sowie  $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^\cdot$ , und  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  resultieren. Ihre relativen Intensitäten sind nachfolgend zusammengestellt.

Pike $m/e$	relative Intensität in %		Pike $m/e$	relative Intensität in %	
	A	B		A	B
386 ( $M^+$ )	18	22	342 ( $M^+-\text{CH}_3\text{CHO}$ )	16	31
356 ( $M^+-\text{CH}_2\text{O}$ )	41	22	341 ( $M^+-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^\cdot$ )	25	100
355 ( $M^+-\text{CH}_3\text{O}^\cdot$ )	100	39	340 ( $M^+-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ )	3	1,5
354 ( $M^+-\text{CH}_3\text{OH}$ )	2,5	2	124	100	94

Man erkennt, dass das Molekular-Ion von A vornehmlich  $\text{CH}_2=\text{O}$ , vor allem aber  $\text{CH}_3\text{O}^\cdot$ , dasjenige von B  $\text{CH}_3\text{CHO}$  und  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^\cdot$  verliert.

Arbeitshypothetisch nehmen wir an, dass das indolinische Substrat durch Hypojodit zuerst am N-1 jodiert wird. Das gebildete N-Jodo-Zwischenprodukt reagiert dann mit  $\text{R}'\text{O}^\ominus$  nach Art einer  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion. Ein solcher Mechanismus impliziert einen zum austretenden Jod-Ion *cis*-seitigen Angriff des Nucleophils.



Die oben postulierte Reaktion findet eine – in bezug auf die Abgangsgruppe intermolekulare – Parallele in der Bildung der anionischen Addukte aus O-Alkylpikraten und Alkoholaten (MEISENHEIMER) und aus *p*-Fluornitrobenzol und Azid-Ion (vgl. z. B. [9]).

Aus der RÖNTGEN-Strukturanalyse der Methojodide von (–)-Aspidospermin[10] und von N-1-Acetyl-7-äthyl-5-desäthyl-aspidospermidin [11] (welches hinsichtlich der absoluten Konfiguration dem (+)-Aspidospermin entspricht) ergibt sich, dass die mit dem N-1 koplanare N-1-Acetylgruppe infolge der pyramidalen Geometrie des Stickstoffs beträchtlich aus der durch den Indolinkern definierten Ebene herausragt, und zwar auf die zur Methylengruppe C-3 abgewandte Seite. In dieser – bei den sich vom (+)-Aspidospermidin ableitenden Alkaloiden [2] [5] –  $\alpha$ -Konformation sind die sterischen Wechselwirkungen zwischen dem am N-1 haftenden Rest und dem aliphatischen Alkaloid-Teil geringer als in der  $\beta$ -Konformation, in der besonders die Methylengruppe C-3 stört. Im postulierten N-1-Jodo-Zwischenprodukt sollte somit das Halogen vornehmlich die  $\alpha$ -ständige Lage einnehmen.

Entsprechend sollte auch der Übergangszustand der auf der  $\alpha$ -Seite ablaufenden  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -artigen Substitution energetisch etwas günstiger liegen als derjenige für die  $\beta$ -seitige Reaktion. Auf Grund dieser Überlegungen kommt man zur Voraussage, dass A die Struktur **6** und B die Struktur **7** besitzt (was allerdings noch zu beweisen ist).

Beim Fehlen der 16-ständigen Methoxylgruppe sind die 17,17-Dialkoxy-17,18-dihydro-1,18-dehydro-aspidospermidine infolge Ausbleibens der durch diesen Rest bewirkten «Resonanzstabilisierung» recht wenig beständige Verbindungen. Hypojodit-Oxydation von (+)-Desacetyl-aspidospermin (**1**) gab in ca. 33% Ausbeute ein farbloses Öl,  $C_{21}H_{30}O_2N_2$ ,  $[\alpha]_D \approx -300^\circ$ , das im UV. ein Maximum bei 327 nm ( $\log \epsilon = 3,76$ ) und im IR. ein solches bei  $1592\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{>C=N-}$  konjugiert) zeigte. Die Formel **8** für den Stoff liess sich durch das NMR.- und Massen-Spektrum bestätigen (s. exper. Teil). Mit Borhydrid erhielt man **1** zurück.

Am Beispiel von **1** sei noch die «Umalkoxylierung» an C-17 demonstriert: Den Methyläther **1** liess man mit äthanolischer Natronlauge und  $J_2$  über Nacht stehen und reduzierte danach das Rohprodukt (**9** enthaltend) sofort mit Natriumborhydrid. Neben **1** resultierte dabei 17-Äthoxy-aspidospermidin (**10**), das durch UV.-, IR.- und Massen-Spektren charakterisiert wurde.

Die Umwandlung von Alkoxyindolinin in Derivate des Cyclohexadienimins wird in verschiedener Hinsicht weiter untersucht.

Wir danken den Herren Dr. M. PINAR (Madrid) und Dr. J. SCHMUTZ (Bern) für die Überlassung von Aspidolimin bzw. Aspidospermin, PD Dr. M. HESSE und N. BILD für Massenspektren und wertvolle Diskussionen, Prof. Dr. W. v. PHILIPSBORN für NMR.- und H. FROHOFER für IR.-Spektren und Analysen.

B. W. B. dankt dem S. R. C. (England) bestens für ein Stipendium, und L. G. dankt der AMERICAN CYANAMID COMPANY bestens für ein Senior Award und Sabbatical Leave, 1963–1964. Die Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS unterstützt.

### Experimenteller Teil

*Allgemeine Bemerkungen.* Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt. Bei UV.-Spektren Angaben in nm ( $\log \epsilon$ ). Die NMR.-Spektren wurden in  $CDCl_3$  auf einem VARIAN-A-60-Gerät gemessen; chemische Verschiebungen in ppm relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard. Bei IR.-Spektren Angaben in  $cm^{-1}$ . Dünnschichtchromatogramme auf Kieselgel G (MERCK), wobei vor allem für Vergleiche die folgenden Systeme Verwendung fanden: a) Chloroform/Methanol 5:1; b) Benzol/Essigsäure-äthylester/Diäthylamin 7:2:1; c) Aceton/*n*-Hexan 1:1. Präparative Chromatogramme wurden auf Kieselgel (MERCK; 0,05–0,2 mm) ausgeführt. Abdampfoperationen im Rotationsverdampfer. Farbreaktion mit dem Cer(IV)-sulfat-Reagens (Helv. 33, 512 (1950)). Die Massenspektren wurden auf einem A.E.I.-Gerät MS-9 bei einer Ionenquellenspannung von 70 eV gemessen; Angabe der Pike in *m/e*.

1. (–)-*O*-Äthyl-aspidolimin: Zu einer Lösung von 200 mg (+)-Aspidolimin [4] in 2 ml 0,55N Salzsäure fügte man unter kräftigem Schütteln 0,8 ml 2N Natronlauge, 4 ml Äthanol und 2 ml Diäthylsulfat zu. Die Mischung wurde bei  $20^\circ$  bis zum Auftreten einer sauren Reaktion geschüttelt (ca. 45 Min.). Danach wurden in Portionen noch weitere 4 ml 2N Natronlauge und 2 ml Äthanol zugefügt. Nach 21 Std. wurde aufgearbeitet (siehe unten), wobei sich herausstellte, dass die Äthylierung noch nicht vollständig war. Das Rohprodukt wurde deshalb mit 2 ml Äthanol, 8 ml 2N Natronlauge und 1 ml Diäthylsulfat über Nacht geschüttelt. Anschliessend wurde die alkalische Lösung mit Äther extrahiert, die ätherische Phase mit verd. Schwefelsäure ausgezogen, die saure Lösung mit einem Überschuss an Alkali versetzt und die trübe Lösung erneut mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Äthers erhielt man 200 mg farblose Kristalle, die mit Aceton/Hexan 2:1 an 10 g Kieselgel chromatographiert wurden. Die zuerst eluierte Verbindung stellte den gesuchten Äthyläther dar. Smp. nach öfterem Umlösen aus Pentan:  $118\text{--}120^\circ$ . Ausbeute an Reinsubstanz 116 mg.  $[\alpha]_D^{25} = -86,3^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,681$ ;  $CHCl_3$ ). UV.-Spektrum (Methanol):  $\lambda_{max}$  224 (4,54), 254 (3,99),  $\approx 289$  (3,44) (Schulter);  $\lambda_{min}$  245 (3,93). IR.-Spektrum ( $CHCl_3$ ): 1637 (Amid), 1613 (Indolinbande). NMR.-Spektrum: *AB*-Quartett zentriert bei 6,85 und 6,60 ( $J \approx 8\text{ Hz}$ ; 2 aromatische, ortho-ständige Protonen an C-14 und C-15), breites Quartett bei ca. 4,53 (1 H an C-2), Quartett zentriert bei 3,98 ( $J = 7\text{ Hz}$ ) und Singulett bei 3,88 (5 H;  $-O-CH_2-CH_3$ ).

und  $-O-CH_3$ ), zwei überlappende Triplette bei  $\approx 1,25$  ( $-O-CH_2-CH_3$ ;  $-COCH_2-CH_3$ ), schlecht definiertes Triplett ( $J \approx 5$  Hz) bei  $0,63$  ( $-\overset{|}{C}-CH_2-CH_3$ ); Gesamtprotonenzahl  $36 \pm 1$ .

$C_{25}H_{36}O_3N_2$  (412,55) Ber. C 72,78 H 8,80 N 6,79% Gef. C 72,99 H 8,87 N 6,87%

2. (-)-*Depropionyl-O-äthyl-aspidolimin* (**4**): 92 mg (-)-Äthyl-aspidolimin wurden mit 2 ml 1N Salzsäure  $4\frac{1}{2}$  Std. auf  $80^\circ$  erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit überschüssigem Ammoniak versetzt, mit Essigester ausgeschüttelt und der Extrakt in üblicher Weise aufgearbeitet. Man erhielt 83 mg Kristalle, die nach dem Umlösen aus Essigester/Aceton bei  $177-178^\circ$  schmolzen (68 mg).  $[\alpha]_D^{24} = -12,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,33$ ;  $CHCl_3$ ). Rotviolette Cer(IV)-sulfat-Reaktion. IR.-Spektrum ( $CHCl_3$ ): 1609 (Indolinbande). UV.-Spektrum (Methanol):  $\lambda_{max}$  292 (3,47);  $\lambda_{min}$  269 (2,99). NMR.-Spektrum: aromatisches *AB*-Quartett mit Zentren bei 6,72 und 6,26 ( $J = 9,5$  Hz; aromatische Protonen an C-14 und C-15), Quartett zentriert bei 4,05 mit korrespondierendem Triplett bei 1,33 ( $J = 7$  Hz;  $-O-CH_2-CH_3$ ), Methoxysingulett bei 3,80, Triplett bei 0,62 ( $J = 5$  Hz;  $-\overset{|}{C}-CH_2-CH_3$ ); Gesamtprotonenzahl  $32 \pm 1$ .

$C_{22}H_{32}O_2N_2$  (356,49) Ber. C 74,12 H 9,05 N 7,86% Gef. C 74,11 H 9,30 N 7,91%

3. (-)-*Depropionyl-O-methyl-aspidolimin* (**2**): Diese Verbindung erhielt man aus Aspidolimin durch O-Methylierung nach McLEAN *et al.* [6], gefolgt von Abspaltung des N-Propionylrestes. Smp. nach dem Umlösen aus Essigester/Aceton  $153-155^\circ$ . IR.-Spektrum ( $CCl_4$ ): 3390 (NH), 1625 (Indolin). NMR.-Spektrum: aromatisches *AB*-Quartett mit Zentren bei 6,65 und 6,20 ( $J = 8$  Hz; 2 H an C-14 und C-15), Methoxysingulett bei 3,77 (6 H), Triplett von  $-\overset{|}{C}-CH_2-CH_3$  bei 0,64 ( $J = 5,5$  Hz); Gesamtprotonenzahl  $31 \pm 2$ .

4. *Oxydation von (-)-Depropionyl-O-methyl-aspidolimin (2) mit Natriumhypoiodit in Methanol zu 3*: Eine Lösung von 110 mg Jod in 10 ml Methanol und 3,5 ml 1N Natronlauge gab man unter kräftigem Rühren zu einer Lösung von 66 mg **2** in 5 ml Methanol. Nach 15 Min. Reaktionszeit bei  $20^\circ$  wurde im Vakuum eingeeengt, mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Der Ätherauszug wurde eingedampft und der Rückstand aus *n*-Hexan umkristallisiert, wobei man schwach gelb gefärbte Kristalle (45 mg) vom Smp.  $116-120^\circ$  erhielt; nach weiteren Umkristallisationen stieg der Smp. auf  $121-122^\circ$ .  $[\alpha]_D^{24} = -427^\circ \pm 8^\circ$  ( $c = 0,577$ ;  $CHCl_3$ ). UV.-Spektrum (Methanol):  $\lambda_{max}$  369 (3,83); Schulter 250-260 (3,29-3,22);  $\lambda_{min}$  292 (3,00). Keine Veränderung auf Zusatz von 0,1N Alkali. Auf Zusatz von Säuren werden Maxima bei ca. 280 und 460 beobachtet; die in ensiv gelb gefärbte Lösung ist aber nicht stabil. IR.-Spektrum ( $CCl_4$ ): starke Banden bei 1658, 1600 und 1575 ( $CH_3O-\overset{|}{C}=C<$ ,  $>C-\overset{|}{C}-N-$ ); keine NH-Absorption. NMR.-Spektrum: *AB*-Quartett mit Zentren bei 5,78 und 5,27 ( $J = 6,5$  Hz; zwei H-Atome an C-14 bzw. C-15), *X*-Quartett eines *ABX*-Systems mit Zentrum bei 4,19 (H an C-2), Singulett bei 3,69 (3 H;  $>C-\overset{|}{C}-O-CH_3$ ), Singulett bei 3,33 (6 H;  $>C-\overset{OCH_3}{\underset{OCH_3}{|}}<$ ). Triplett bei 0,69 ( $J = 5,5$  Hz;  $-\overset{|}{C}-CH_2-CH_3$ ); Gesamtprotonenzahl  $33 \pm 1$ . MS.-Spektrum: 372 ( $M^+$ , 9%), 357 (4%), 342 (32%), 341 (94%), 340 (10%), 314 (5,5%), 313 (2,5%), 311 (7,5%), 270 (8%), 204 (3%), 190 (4%), 152 (3%), 138 (16%), 124 (100%); 372  $\rightarrow$  341:  $m^*$  Ber. 312,6, Gef. 312,7; 342  $\rightarrow$  314:  $m^*$  Ber. 288,3, Gef. 288,4. Farbreaktion mit 2N Schwefelsäure: intensiv gelb-orange. Die Verbindung zersetzte sich nach mehrmonatigem Stehen zum grossen Teil unter Abspaltung von Methanol in das entsprechende Indolenin, wie aus dem MS.-Spektrum hervorging.

$C_{22}H_{32}O_3N_2$  (372,49) Ber. C 70,93 H 8,66 N 7,52% Gef. C 70,76 H 8,57 N 7,59%

Reduktion von 10 mg **3** mit überschüssigem Natriumborhydrid in Methanol bei  $20^\circ$  gab nach der üblichen Aufarbeitung 7 mg *Depropionyl-O-methyl-aspidolimin* (**2**) vom Smp. und Misch-Smp.  $153-155^\circ$ ; auch die IR.-Spektren und vergleichende Dünnschichtchromatogramme waren identisch.

5. *Oxydation von (-)-Depropionyl-O-methyl-aspidolimin (2) mit Natriumhypoiodit in Äthanol zu 6 und 7*: Eine Lösung von 230 mg Jod in 5 ml Äthanol und 3,5 ml 1N Natronlauge liess man unter starkem Rühren zu einer Lösung von 90 mg **2** in 5 ml Alkohol tropfen. Nach Stehen über Nacht bei  $20^\circ$  erhielt man nach der Aufarbeitung 95 mg Rückstand, der an 5 g Kieselgel chromatographiert wurde. Hexan/Aceton 2:1 eluierte 30 mg unverändertes Ausgangsmaterial, das durch

Dünnschichtchromatogramm und das IR.-Spektrum identifiziert wurde. Dann erhielt man 28 mg des Isomeren A, eine Mischfraktion und schliesslich 10 mg des Isomeren B.

Das *Isomere A* kristallisierte aus *n*-Hexan in Form schwach gelb gefärbter Nadeln, Smp. 106,5–107,5°.  $[\alpha]_D^{24} = -368 \pm 30^\circ$  ( $c = 0,100$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). UV.-Spektrum (Methanol):  $\lambda_{\max}$  368 (3,84);  $\lambda_{\min}$  297 (3,04); in 0,1N methanolischer HCl:  $\lambda_{\max} \approx 277$  und 467. IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ): 1658 ( $\text{>C=C-O-CH}_3$ ), 1603, 1577 ( $\text{>C=C-N-}$ ). NMR.-Spektrum: AB-Quartett mit Zentren bei 5,84 und 5,31 ( $J = 6,5$  Hz; 2 H an C-14 bzw. C-15); bei 4,22 zentriertes quartettartiges Multiplett des Protons an C-2; Methylsingulette bei 3,74 ( $\text{>C=C-O-CH}_3$ ) und 3,37 ( $\text{>C-O-C}_2\text{H}_5$ ), die ein bei 3,62 zentriertes Quartett ( $J = 7$  Hz;  $\text{>C-O-CH}_3$  überlagern; Triplette bei 1,17 ( $J = 7$  Hz;  $-\text{O-CH}_2-\text{CH}_3$ ) und 0,75 ( $J = 5$  Hz;  $-\text{C-CH}_2-\text{CH}_3$ ); Gesamtprotonenzahl  $34 \pm 1$ . MS.-Spektrum: 386 ( $M^+$ , 18%), 371 (2,5%), 356 (41%), 355 (100%), 354 (2,5%), 342 (16%), 341 (2,5%), 340 (3%), 325 (4,5%), 311 (4%), 284 (3,5%), 270 (3%), 218 (4%), 204 (5%), 190 (10%), 152 (6,5%), 138 (8%), 124 (100%);  $386 \rightarrow 355$ ;  $m^*$  Ber. 326,5, Gef. 327,0.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{N}_2$  (386,52) Ber. C 71,47 H 8,87% Gef. C 71,49 H 8,83%

Das *Isomere B* wurde ebenfalls in Hexan umgelöst. Smp. der gelben Nadeln 104–105° (Misch-Smp. von A mit B: 65–75°).  $[\alpha]_D^{23} = -380 \pm 8^\circ$  ( $c = 0,54$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). UV.-Spektrum (Methanol):  $\lambda_{\max}$  368 (3,82); Schulter bei ca. 255 (3,44);  $\lambda_{\min}$  292 (3,03); in 0,1N methanolischer Salzsäure:  $\lambda_{\max} \approx 278$  und 450. IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ): 1656, 1600, 1572. NMR.-Spektrum: AB-Quartett mit Zentren bei 5,84 und 5,32 ( $J = 6,5$  Hz; 2 H an C-14 bzw. C-15), X-Teil eines ABX-Systems mit Zentrum bei 4,23 ( $J = 7$  Hz; 1 H an C-2); Methoxylsingulette bei 3,73 und 3,38, die das bei 3,65 liegende  $-\text{O-CH}_2-\text{CH}_3$ -Quartett ( $J = 7$  Hz) überlagern; Triplette bei 1,22 ( $J = 7$  Hz;  $-\text{O-CH}_2-\text{CH}_3$ ) und 0,75 ( $J = 5$  Hz;  $-\text{C-CH}_2-\text{CH}_3$ ); Gesamtprotonenzahl  $33 \pm 2$ . MS.-Spektrum: 386 ( $M^+$ , 22%), 371 (2%), 356 (22%), 355 (39%), 354 (2%), 342 (31%), 341 (100%), 340 (1,5%), 325 (3%), 311 (4%), 284 (3%), 270 (2%), 218 (4%), 204 (3,5%), 190 (9%), 152 (4%), 138 (10%), 124 (94%).

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{N}_2$  (386,2569) Ber. C 71,47 H 8,87% Gef. C 71,63 H 9,11%

MG. durch Hochauflösung: Gef.  $386,2571 \pm 11 \times 10^{-4}$

6. *Oxydation von (-)-Depropionyl-O-äthyl-aspidolimin (4) mit Natriumhypoiodit in Methanol*: 47 mg **4** in 10 ml Methanol hat man mit einer Lösung von 78,5 mg Jod in 7,5 ml Methanol und 3,6 ml 1N Natronlauge während 6 Std. bei 20° oxydiert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 53 mg Rohprodukt, das an 2 g Kieselgel mit Aceton/Hexan-Gemischen 1:4 bis 1:2 chromatographiert wurde, wobei man im wesentlichen zwei Fraktionen erhielt. Die rascher wandernde Fraktion hat man nochmals chromatographiert. Die zuerst eluierten Anteile gaben nach öfterem Umlösen in Hexan (Tierkohle!) schliesslich 3,1 mg des *Isomeren A* vom Smp. 106,5–107,5°, das durch die Mischprobe, Dünnschichtchromatogramme und IR.-Spektren identifiziert wurde. Das polarere *Isomere B*, Smp. 103,5–105°, fiel nach öfterem Umlösen in Hexan in einer Ausbeute von 12,8 mg an. Die Identifizierung erfolgte in der üblichen Weise. Daneben erhielt man eine grössere Menge an Mischfraktionen. Das Isomere B entstand auf jeden Fall hier in grösserer Menge als A.

Eine Mischung (20 mg) der Isomeren A und B wurde, wie früher beschrieben, mit Natriumborhydrid in Methanol reduziert, wobei eine Mischung von Indolinen (rotviolette Cer(IV)-sulfat-Reaktion) entstand. Die Mischung hat man durch präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel-G-Platten mit Hexan/Aceton 1:1 aufgetrennt. Die rascher wandernde Komponente lieferte nach der Reinigung *Depropionyl-O-äthyl-aspidolimin (4)* vom Smp. 177–179°, die langsamer wandernde *Depropionyl-O-methyl-aspidolimin (2)* vom Smp. 152–155°. Die beiden Stoffe hat man weiter durch Dünnschichtchromatogramme und IR.-Spektren identifiziert. Auch bei der Reduktion der reinen Verbindungen A bzw. B resultierte stets eine Mischung von **4** und **2** (dünnschichtchromatographischer Nachweis).

7. *Oxydation von (-)-Depropionyl-O-äthyl-aspidolimin (4) mit Natriumhypoiodit in Äthanol zu 5*: 25 mg **4** in 5 ml Äthanol hat man mit 51,4 mg Jod in 5 ml Äthanol und 2,5 ml 1N NaOH wie

früher beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Chromatographie des Rohproduktes an 1 g Kieselgel mit Hexan/Aceton 2:1 gab zunächst 9 mg unverändertes **4** und dann das Oxydationsprodukt **5**, das nach mehrmaligem Umlösen aus Hexan bei 123–125° schmolz. Ausbeute 12 mg.  $[\alpha]_D^{24} = -332^\circ \pm 8^\circ$  ( $c = 0,49$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). UV.-Spektrum (Methanol):  $\lambda_{\max}$  366 (3,85), Schulter 255 (3,27);  $\lambda_{\min}$  290 (3,03); auf Zugabe von Säure  $\lambda_{\max} \approx 280$  und 460. IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ): 1653, 1600 und 1572. NMR.-Spektrum: AB-Quartett mit Zentren bei 5,83 und 5,30 ( $J = 7$  Hz; 2 H an C-14 bzw. C-15); quartettartiges Multiplett des C-2-Protons bei ca. 4,2 (1 H); Methoxylsingulett bei 3,72 und bei 3,65 zentriertes Quartett ( $J = 7$  Hz; 2-O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ; die Region von 3,3–3,8 enthält 7 Protonen); zwei sich überlagernde Triplette mit Zentren bei 1,22 und 1,16 ( $J = 7$  Hz; 2-O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ); Triplet bei 0,70 ( $J = 5$  Hz;  $-\overset{|}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); Gesamtprotonenzahl  $39 \pm 3$ . MS.-Spektrum<sup>12)</sup>: 400 ( $M^+$ , 42%), 385 (1,5%), 369 (34%), 356 (28%), 355 (100%), 354 (0,5%), 328 (0,5%), 325 (3,5%), 284 (1,5%), 218 (2%), 204 (1%), 152 (1%), 138 (9%), 124 (26%); 400  $\rightarrow$  369:  $m^*$  Ber. 340,4, Gef. 340,5; 400  $\rightarrow$  355:  $m^*$  Ber. 315,0, Gef. 315,0.

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{N}_2$  (400,54) Ber. C 71,96 H 9,06% Gef. C 72,04 H 9,28%

5 mg **5** wurden in üblicher Weise mit Natriumborhydrid reduziert, wobei man als einziges Produkt *Depropionyl-O-äthyl-aspidolimin* (**4**) vom Smp. 173–176° erhielt. Die Identifizierung erfolgte in der üblichen Weise.

8. *Oxydation von (+)-Desacetyl-aspidospermin (1) mit Natriumhypojodit in Methanol zu 8*: Eine Lösung von 170 mg Jod in 10 ml Methanol und 5 ml 1N Natronlauge wurde unter Rühren zu einer Lösung von 82 mg **1** in 10 ml Methanol gegeben. Nach 15 Min. wurde aufgearbeitet. Nach zweimaliger Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform + 2% Methanol erhielt man 29 mg eines farblosen, wenig beständigen Öls.  $[\alpha]_D^{26} = -300^\circ \pm 10^\circ$  ( $c = 0,44$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). UV.-Spektrum (Methanol):  $\lambda_{\max}$  327 (3,76);  $\lambda_{\min}$  273 (3,3). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ): 1592 ( $>\text{C}=\text{N}$ -konjugiert). NMR.-Spektrum: Multiplette zwischen 5,7 und 6,5 (3 Vinylprotonen), Multiplett des Protons an C-2 mit Zentrum bei  $\approx 4,25$ , 2 Methoxylsingulette bei 3,43 und 3,33. MS.-Spektrum: 342 ( $M^+$ , 3%), 312 (14%), 311 (4,5%), 310 (6%), 284 (9%), 281 (3,5%), 240 (6%), 174 (3%), 160 (4%), 152 (5%), 124 (100%); 312  $\rightarrow$  284:  $m^*$  Ber. 258,5, Gef. 258,6.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2$  Ber. MG 342,2307; Gef. MG (massenspektrometrisch)  $342,2315 \pm 15 \times 10^{-4}$ .

Eine Probe des Produktes lieferte bei der Reduktion mit Natriumborhydrid *Desacetyl-aspidospermin* (**1**) vom Smp. und Misch-Smp. 104–106°.

9. *Desacetyl-O-demethyl-O-äthyl-aspidospermin (10) aus 1*: Eine Lösung von 80 mg **1** in 5 ml Äthanol liess man mit einer Lösung von 120 mg Jod in 5 ml Äthanol und 5 ml 1N Natronlauge über Nacht bei 20° stehen. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt **9** mit überschüssigem Natriumborhydrid in Methanol reduziert und das Reduktionsprodukt an 1 g Kieselgel mit Hexan/Aceton 1:1 chromatographiert, wobei zuerst 10 mg der im Titel genannten Verbindung **10** und dann 25 mg *Desacetyl-aspidospermin* (**1**) eluiert wurden.

Die kleine Menge **10** hat man durch Destillation bei 130°/0,001 Torr gereinigt; farbloses Öl. UV.-Spektrum (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  247 (3,81), 291 (3,40);  $\lambda_{\min}$  235 (3,71), 372 (3,20). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ): 3390 (NH), 1619, 1595 (Alkoxyindolin); im übrigen ist das Spektrum recht ähnlich demjenigen von *Desacetyl-aspidospermin* (**1**). MS.-Spektrum: 326 ( $M^+$ , 23%), 298 (10%), 152 (6%), 124 (100%).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{ON}_2$  Ber. MG 326,2358; Gef. MG (massenspektrometrisch)  $326,2365 \pm 16 \times 10^{-4}$ .

#### SUMMARY

Treatment of 17-alkoxy-aspidospermidine derivatives with iodine and sodium hydroxide in methanolic or ethanolic solution yields the corresponding 17,17-dialkoxy-17,18-dihydro-1,18-dehydro-aspidospermidine. Hence compounds **1** and **2** in methanol give the oxidation products **8** and **3**, respectively. In ethanol, **4** is converted

<sup>12)</sup> Das zum Massenspektrum gelangende Präparat enthielt noch einen ( $M+14$ )-Pik (Lactam) und den hiezu korrespondierenden Pik bei 369.

to **5**, **2** to a mixture of **6** and **7**; **4** in methanol yields a mixture of **6** and **7** in a different ratio.

The structures of these cyclohexa-2,4-dien-1-imine derivatives are deduced from spectral data and from their ready conversion into the starting indoline by use of sodium borohydride.

The most likely mechanism of these oxidations is discussed.

Organisch-chemisches Institut  
der Universität Zürich

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. BIEMANN & G. SPITELLER, J. Amer. chem. Soc. *84*, 4578 (1962).  
 [2] W. KLYNE, R. J. SWAN, B. W. BYCROFT, D. SCHUMANN & H. SCHMID, Helv. *48*, 443 (1965).  
 [3] H.-J. ROSENKRANZ, Dissertation Universität Zürich, 1967.  
 [4] M. PINAR & H. SCHMID, Helv. *45*, 1283 (1962); B. GILBERT, J. A. BRISSOLESE, J. M. WILSON, H. BUDZIKIEWICZ, L. J. DURHAM & C. DJERASSI, Chemistry & Ind. *1962*, 1949.  
 [5] W. KLYNE, R. J. SWAN, B. W. BYCROFT & H. SCHMID, Helv. *49*, 833 (1966).  
 [6] S. MCLEAN, K. PALMER & L. MARION, Canad. J. Chemistry *38*, 1547 (1960).  
 [7] H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILSON "Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry" Vol. I: Alkaloids, p. 98 ff., Holden-Day, San Francisco 1964.  
 [8] Referenz [7], p. 11.  
 [9] J. HINE, Reaktivität und Mechanismus in der organischen Chemie, 2. Aufl., p. 400 ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966; V. GOLD & C. H. ROCHESTER, J. chem. Soc. *1964*, 1687.  
 [10] J. F. D. MILLS & S. C. NYBURG, J. chem. Soc. *1960*, 1458.  
 [11] A. CAMERAN, N. CAMERAN, J. P. KUTNEY, E. PIERS & J. TROTTER, Tetrahedron Letters No. *11*, 637 (1965).

### 123. Die Glykoside der Wurzeln von *Gongronema taylorii* (SCHLTR. & RENDLE) BULLOCK<sup>1)</sup>

Glykoside und Aglykone, 292. Mitteilung<sup>2)</sup>

von K. A. Jaeggi, Ek. Weiss, W. Wehrli und T. Reichstein

(13. IV. 67)

Im folgenden geben wir die Resultate einer orientierenden Analyse der im Titel genannten Pflanze.

**1. Beschaffung des Pflanzenmaterials und botanische Bestimmung.** – Im März 1960 erhielten wir von Herrn Dr. POLE EVANS das sub a) und b) bezeichnete Material einer seltenen Asclepiadacee. Im Dezember 1960 folgte noch Probe c) derselben Pflanze.

a) 5,4 kg (12 lbs) in kleine Stücke geschnittene und getrocknete Wurzeln.

b) 0,23 kg ( $\frac{1}{2}$  lb) getrocknete Blätter und Stengel.

c) 14 g ( $\frac{1}{2}$  oz) Samen.

Alle drei Proben waren von ihm im Juli–August 1959 im unteren Sabi-Tal in Südrhodesien ca. 162 Meilen südlich von Umtali bei ca. 2000 Fuss Höhe gesammelt worden. Er schrieb uns (3. 2. 60), dass er im Juni 1959 die Pflanze in fruchtendem Zu-

<sup>1)</sup> Auszug aus Diss. KNUT ALFRED JAEGLI, Basel 1963.

<sup>2)</sup> 291. Mitteilung vgl. L. SAWLEWITZ *et al.* [1].