

4. Über die Konstitution zweier neuartiger «dimerer» Indolalkaloide Pycnanthin und Pleiomutinin

132. Mitteilung über Alkaloide¹⁾

von A. A. Gorman²⁾, N. J. Dastoor, M. Hesse, W. von Philipsborn,
U. Renner und H. Schmid

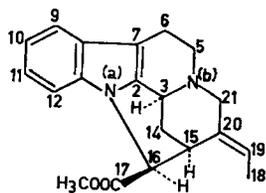
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich
und

Wissenschaftliche Laboratorien der J. R. GEIGY AG, Basel

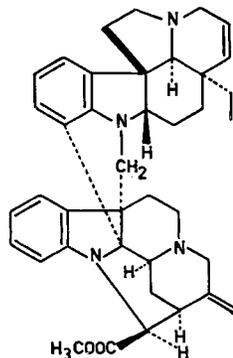
(7. XI. 68)

Summary. The «dimeric» indole alkaloid (+)-pycnanthine (**2**) has been isolated, along with (+)-pleiocarpamine, (+)-quebrachamine, (+)-macusine B and an unknown alkaloid D from *Pleiocarpa pycnantha* (K. SCHUM.) STAFF, var. *pycnantha* M. PICHON. An investigation of its chemical and spectroscopic properties has led to the determination of structure **2** for this base. Its 6',7'-dihydro derivative has been shown to be identical with the alkaloid pleiomutinine, previously isolated from *Pleiocarpa mutica* BENTH.

Die Apocynacee *Pleiocarpa pycnantha* (K. SCHUM.) STAFF, var. *pycnantha* M. PICHON ist bisher noch nicht auf Alkaloide hin untersucht worden. Aus der Wurzelrinde der in Tanganjika von Dr. F. HAERDI gesammelten Droge konnten nun (siehe exp. Teil) die folgenden Alkaloide isoliert und identifiziert werden: (+)-Pleiocarpamin (**1**) [2], (+)-Quebrachamin [3], ein nicht identifiziertes Alkaloid («D»), (+)-Macusin B [4] sowie (+)-Pycnanthin (**2**). Die Auftrennung der tertiären Alkaloide erfolgte im wesentlichen durch Chromatographie an Aluminiumoxid. Das quartäre Macusin B wurde als schwerlösliches Rhodanid isoliert. Später liessen sich aus der Droge noch das (–)-Eburnamin [5] und das mit dem Pycnanthin verwandte (+)-Pycnanthinin (**3**) gewinnen [6].



1 Pleiocarpamin **4** 2,7-Dihydro-



3 Pycnanthinin

¹⁾ 131. Mitteilung, vgl. [1].

²⁾ Gegenwärtige Adresse: Department of Chemistry, The University of Manchester, Manchester 13, England.

Pycnanthin (**2**), Molekularformel $C_{40}H_{44}N_4O_2$ ($M^+ = 612$)³, zeigt beim Erhitzen Zersetzung ab 250°, $[\alpha]_D = +321^\circ$ ($CHCl_3$), und enthält eine O-CH₃- (ZEISEL) sowie zwei C-CH₃-Gruppen (KUHN-ROTH-Oxydation). Das IR.-Spektrum ($CHCl_3$) zeigt neben der Indolinbande bei 1608 cm^{-1} eine charakteristische Carbonyldoppelbande bei 1754 und 1724 cm^{-1} , die auch bei Pleiocarpamin (**1**, 1770 und 1736 cm^{-1}) [2], seinem 16-Epimeren (1761 und 1737 cm^{-1}) [2], 2,7-Dihydropleiocarpamin (**4**, 1764 und 1737 cm^{-1}) [2] und beim dimeren Alkaloid Villalstonin (1757 und 1736 cm^{-1}) [7] beobachtet wurde. In den genannten Alkaloiden ist die Carbomethoxygruppe für diese Doppelbande verantwortlich. Somit postulieren wir auch für **2** die Anwesenheit einer Methoxycarbonylgruppe. Infrarote OH- oder NH-Absorptionen im Spektrum von **2** fehlen, was mit der Resistenz des Alkaloids gegenüber Acetylierungsreagentien übereinstimmt.

Die NMR.-Spektren von *Pycnanthin* (Fig. 2) und seinen Derivaten werden später diskutiert. Erwähnt sei hier nur, dass Signale für die Methoxycarbonylgruppe, für eine Äthyliden-Seitenkette und eine aliphatische Doppelbindung mit zwei vicinalen Protonen auftreten.

Das UV.-Spektrum des dimeren *Pycnanthins* (**2**) (Fig. 1) ist komplexer Natur, da es sich nicht als Summation zweier einfacher indolischer (Indol-, Indolin- usw.) Chromophore darstellen lässt (siehe auch später).

Mit Lithiunaluminiumhydrid resultierte aus *Pycnanthin* (**2**) das kristalline *Pycnanthiol* (**5**, $C_{39}H_{44}N_4O$, keine Carbonylabsorption im IR.). Das UV.-Spektrum von **5**

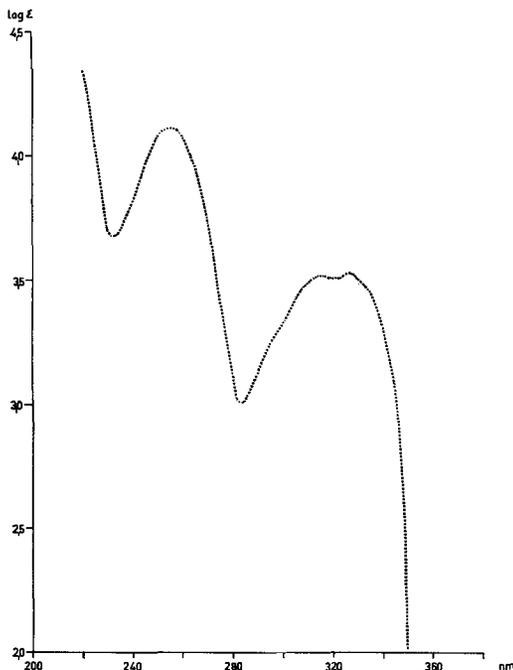
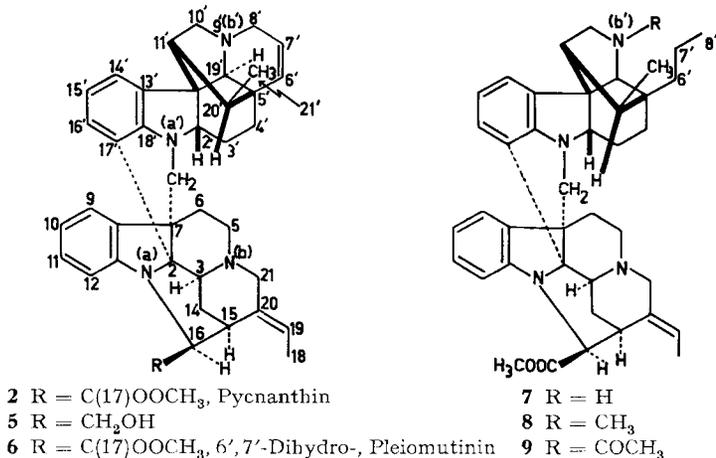


Fig. 1. UV.-Spektrum von *Pycnanthin* (**2**) in 95-proz. Äthanol

³) Die Molekulargewichte wurden massenspektrometrisch bestimmt.

entspricht weitgehend demjenigen von **2** (Fig. 1). Während Pycnanthin eine intensiv rote, nach braungelb verblassende Cer(IV)-sulfat-Reaktion zeigt, gibt sein Reduktionsprodukt **5** eine nachtblaue, nach braun verblassende Reaktion.



Katalytische Hydrierung von **2** mit Platin in methanolischer Schwefelsäure lieferte zur Hauptsache 6', 7'-Dihdropycnanthin (**6**) neben etwas 6', 7', 8', 9'-Tetrahydro-8', 9'-chano-pycnanthin (**7**); letzteres war das Hauptprodukt bei der Hydrierung mit Platin in Essigester bei Gegenwart von Kaliumcarbonat. Mit Platin in Methanol/Essigsäure resultierte ebenfalls das Gemisch von **6** und **7** neben geringen Mengen N_(b')-Methyl-6', 7', 8', 9'-tetrahydro-8', 9'-chano-pycnanthin (**8**). Bei der Weiterführung der Hydrierung wurde praktisch alles **7** in **8** umgewandelt⁴⁾.

6', 7'-Dihdropycnanthin (**6**, C₄₀H₄₆N₄O₂, [α]_D = +274° (CHCl₃)) erwies sich in den UV-, IR.- und Massenspektren sowie auf Grund von Dünnschichtchromatogrammen und der Cer(IV)-sulfat-Reaktion als identisch mit dem aus *Pleiocarpa mutica* BENTH. isolierten Alkaloid Pleiomutinin⁵⁾ [8]. 6', 7'-Dihdropycnanthin besitzt dasselbe UV.-Spektrum wie Pycnanthin. Im IR. (CHCl₃) fehlen OH- und NH-Banden; bei 1754 und 1727 cm⁻¹ findet sich die doppelte Esterbande. **6** liess sich nicht mehr zu 6', 7', 8', 9'-Tetrahydro-8', 9'-chano-pycnanthin (**7**) weiterhydrieren.

Das wenig beständige Pycnanthinderivat **7** der Formel C₄₀H₄₈N₄O₂ zeigt im IR. (CHCl₃) Banden bei 3390 cm⁻¹ (NH) und 1754, 1722 cm⁻¹ (Methoxycarbonyl-Doppelbande). Das UV.-Spektrum, ebenso wie die Cer(IV)-sulfat-Reaktion sind sehr ähnlich denjenigen von **6** bzw. **2**. Acetanhydrid/Pyridin wandelte **7** in ein N_(b')-Acetyl-Derivat **9** um (M⁺ = 658; IR.-Bande bei 1629 cm⁻¹, UV.-Spektrum identisch mit demjenigen von **7**). **7** enthält demnach ein sekundäres N_(b')-Atom.

Aus der NMR.-Analyse folgt, dass in **6** die bereits früher erwähnte C, C-Doppelbindung mit den zwei vicinalen Protonen aushydriert worden ist. Diese Doppelbindung ist in β-Stellung zum N_(b') angeordnet, da die Entstehung von **7** auf eine EMDE-

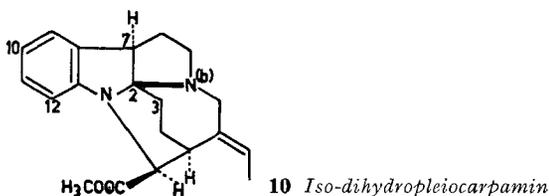
⁴⁾ Der Bildungsweg des Methylierungsproduktes ist nicht abgeklärt worden.

⁵⁾ Aus Materialmangel konnte seinerzeit vom Pleiomutinin die spez. Drehung nicht bestimmt werden. Da Pleiomutinin und Pycnanthin in *Pleiocarpa*-Arten vorkommen, ist es wahrscheinlich, dass beide Alkaloide dieselbe absolute Konfiguration besitzen.

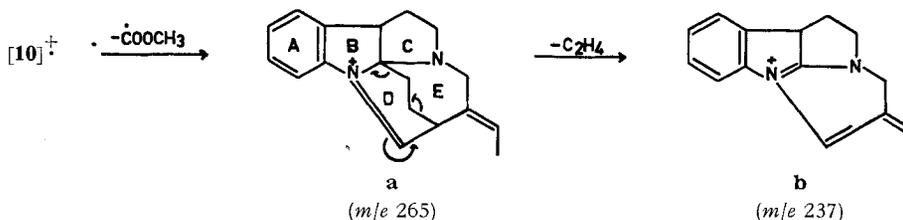
Hydrierung zurückzuführen ist. Die praktisch gleichen UV.-Spektren von **2**, **6**, **7** und **9** zeigen, dass bei der EMDE-Reduktion kein dem Chromophor angehörendes Stickstoffatom involviert sein kann.

Aufschluss über die *Natur der beiden «Hälften»* von *Pycnanthin* gaben säurekatalysierte Solvolysen (ca. 11N methanolische Salzsäure, 120°, Hochvakuum) des Alkaloids und seiner Derivate **6** und **7**, wobei neben Formaldehyd⁶⁾ (Nachweis durch Chromotropsäure) aus dem einen Teil stets (+)-Pleiocarpamin (**1**) entstand⁷⁾. Die Identifikation erfolgte in üblicher Weise (inklusive einer Drehungsbestimmung). Wurde die Spaltung von **2** in Gegenwart von Zink⁸⁾ und Salzsäure ausgeführt, so entstanden neben wenig 2,7-Dihydropleiocarpamin (**4**) (dünnschichtchromatographischer Nachweis) [2] zur Hauptsache Iso-dihydropleiocarpamin (**10**). Dieselben Stoffe bildeten sich unter den gleichen Bedingungen auch aus Pleiocarpamin⁸⁾.

Die Struktur des kristallinen Iso-dihydropleiocarpamins (**10**) ergibt sich aus folgenden Beobachtungen: Molekularformel $C_{20}H_{24}N_2O_2$; UV.-Spektrum: λ_{max} bei 251 und 303 nm, charakteristisch für ein Indolin-Chromophor. Bei Zugabe von Säure erfahren die Maxima eine hypsochrome Verschiebung von 9–11 nm, typisch für ein 2-Aminoindolin-System [10]. IR.: 1760 und 1725 cm^{-1} ($-COOCH_3$), 1610 cm^{-1} (Indolinbande). Cer(IV)-sulfat-Reaktion: tiefrot wie bei anderen N-Alkylindolinen. Das



Massenspektrum von Iso-dihydropleiocarpamin ist durch zwei intensive Fragment-Ionenpik (m/e 265 und m/e 237) gekennzeichnet. Auf die Abspaltung der Methoxycarbonylgruppe (a) aus dem M^+ -Ion folgt der Verlust von 28 u (b, m^*). Im Falle des 3,7,10,12-tetradeuterierten Derivates von **10** (siehe später) wird dieser Pik bei m/e 240 (+3 u) beobachtet, was mit der angegebenen Formulierung – Retro-DIELS-ALDER-Reaktion im Ring D – übereinstimmt:



⁶⁾ Spaltung mit wässriger Salzsäure.

⁷⁾ Die angeführte Stereochemie des (+)-Pleiocarpamins und seiner Derivate repräsentiert nach unserer Meinung die absolute Konfiguration, da (+)-Pleiocarpamin und seine Derivate häufig gemeinsam mit strukturell verwandten Alkaloiden bekannter absoluter Konfiguration vorkommen; (vgl. [2] [6] [9]); das Zentrum 15 im Pleiocarpamin besitzt danach dieselbe Konfiguration wie dasjenige in den Corynanthean-Alkaloiden.

⁸⁾ Das Verhältnis von **4** zu **10** hängt stark von der Qualität des Zinkstaubes ab.

Die Bildung des Iso-dihydropleiocarpamins (**10**) beruht auf einer EMDE-Spaltung der $N_{(b)}$ -C(3)-Bindung, gefolgt von einer säurekatalysierten Reaktion des $N_{(b)}$ mit dem Indolsystem, vgl. [11].

Der eine Teil in Pycnanthin (**2**) und seinen Derivaten liefert, wie wir gesehen haben, als Spaltstück stets Pleiocarpamin (**1**). Bei der reduzierenden Hydrolyse wird **1** durch **4** und **10** ersetzt. Der andere Teil leitet sich vom Tuboxenin (**11**) ab [12].

Erhitzen von 6',7'-Dihydropycnanthin (**6**) mit Zink in 3N Salzsäure während 1 Std. unter Rückfluss gab neben **4** und **10** eine neue amorphe Base, die dasselbe Massenspektrum und dieselbe Cer(IV)-sulfat-Reaktion zeigte wie Tuboxenin (**11**). Sie unterscheidet sich aber von der letzteren durch eine etwas geringere Wanderungsgeschwindigkeit in Dünnschichtchromatogrammen. Es handelt sich bei dem Abbauprodukt somit um Isotuboxenin (**12**), wie aus den folgenden Beobachtungen hervorgeht:

1. Anlässlich einer weiteren Aufarbeitung der Blätter von *Pleiocarpha pycnantha* (K. SCHUM.) STAPF, var. *tubicina* (STAPF) PICHON [13] erhielt man eine Fraktion, aus der Tuboxenin (**11**) direkt kristallisierte. Die Mutterlauge bestand aus einem Gemisch von Tuboxenin und seinem Isomeren **12**. Durch präparative Dünnschichtchromatographie gelang es, das Isomere weitgehend zu reinigen und durch Dünnschichtchromatographie und Massenspektrometrie mit dem Abbauprodukt von **6** zu identifizieren. Das aus der oben erwähnten Pflanze isolierte (+)-Tuboxenin ($[\alpha]_D = +5^\circ$ (CHCl_3)) gibt ein N-Acetylderivat mit einem starken positiven aromatischen COTTON-Effekt bei 260–225 nm ($a \cdot 10^{-2} = +704$). In diesem Tuboxenin ist die Tryptaminbrücke somit β -ständig angeordnet [14].

2. Erhitzen von Tuboxenin (**11**) oder Isotuboxenin (**12**) mit 3N Salzsäure auf 110° während 5 Std. führte zum selben Gleichgewichtsgemisch, das auf Grund dünnschichtchromatographischer Abschätzung Tuboxenin und sein Isomeres im Verhältnis von ca. 2,5:1 enthielt. Das $N_{(b)}$ -protonierte Tuboxenin ist daher thermodynamisch stabiler als sein Isomeres. Erhitzen von Tuboxenin mit Zink und 3N HCl während 1 Std. unter Rückfluss, also unter den oben erwähnten Spaltungsbedingungen für 6',7'-Dihydropycnanthin, ergab ein Tuboxenin/Isotuboxenin-Gemisch im Verhältnis von ca. 10:1 (dünnschichtchromatographische und NMR.-Evidenz). Das bei der reduzierenden Hydrolyse von 6',7'-Dihydropycnanthin (**6**) entstandene Isotuboxenin stellt somit das kinetisch kontrollierte Reaktionsprodukt dar. Tuboxenin selbst entstand aus **6** nur in sehr kleiner Menge (dünnschichtchromatographischer Nachweis).

3. Im NMR.-Spektrum (100 MHz, CDCl_3) zeigt Tuboxenin (**11**) ein C-Methyl-Dublett bei 0,81 ppm ($J = 7$ Hz), während das entsprechende Signal des Isomeren **12** bei 0,52 ppm ($J = 7$ Hz) liegt. Die verschiedene chemische Verschiebung der Methylprotonen ist der einzige signifikante Unterschied in den NMR.-Spektren von **11** und **12**.

Hydrolyse von Pycnanthin (**2**) mit Zink/Salzsäure unter denselben Bedingungen wie sie für die reduktive Hydrolyse der 6',7'-Dihydroverbindung **6** angewendet wurden, gab neben **4** und **10** folgende Produkte:

a) Eine Mischung von 6,7-Dehydrotuboxenin (**13**) und 6,7-Dehydro-isotuboxenin (**14**). Die Mischung zeigte das UV.-Spektrum von Tuboxenin und ein Massenspektrum mit dem Molekular-Ion $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2^+$ und Fragmenten, die sich von denjenigen des

Tuboxenins (**11**) unterscheiden (siehe exp. Teil). Im IR. (CHCl_3) werden schwache Banden bei 1721 und 1656 cm^{-1} beobachtet; die Indolinbande liegt bei 1608 cm^{-1} . (Tuboxenin selbst lässt in CHCl_3 sehr schwache Banden bei 1767 und 1704 cm^{-1} und die Indolinbande bei 1603 cm^{-1} erkennen.)

b) Eine chromatographisch nicht trennbare Mischung von $\text{N}_{(a)}$ -Methyl-6,7-dehydro-tuboxenin (**15**) und $\text{N}_{(a)}$ -Methyl-6,7-dehydro-isotuboxenin (**16**). Die Mischung zeigt eine kirschröte Cer(IV)-sulfat-Reaktion und ein UV.-Spektrum mit λ_{max} bei 255 und 307 nm; beides ist typisch für N-Alkyldoline. Im IR. (CHCl_3) fehlen NH-Banden; bei 1721, 1672 und 1650 cm^{-1} sind schwache Banden und bei 1605 cm^{-1} die Indolinbande zu beobachten. Im NMR. (100 MHz) treten zwei $\text{N}_{(a)}\text{-CH}_3$ -Singulette bei 2,86 ppm (ca. 45%) und 2,83 ppm (ca. 55%) sowie zwei $\text{H}-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_3$ -Dublette bei 1,02 ppm (ca. 45%) und 0,46 ppm (ca. 55%) auf. Das C-Methylsignal bei höheren Feldstärken stammt sehr wahrscheinlich von $\text{N}_{(a)}$ -Methyl-6,7-dehydro-isotuboxenin (**16**) (siehe später).

Ein Produkt, das vermutlich eine Mischung aus viel $\text{N}_{(a)}$ -Methyl-isotuboxenin und wenig $\text{N}_{(a)}$ -Methyl-tuboxenin darstellte, resultierte neben den anderen erwähnten Stoffen bei der reduzierenden Hydrolyse des 6',7'-Dihydropycnanthins (**6**). Diese Fraktion zeigte nämlich dieselbe Farbreaktion und denselben Rf-Wert wie $\text{N}_{(a)}$ -Methyl-tuboxenin, das als einziges Produkt bei der langandauernden Einwirkung von Methanol/Eisessig/Pt/ H_2 auf Tuboxenin (**11**) erhalten wurde (siehe Massenspektrum im exp. Teil).

Erwartungsgemäss führte die Spaltung von Pycnanthin (**2**) mit methanolischer Salzsäure ausser zu Pleiocarpamin (**1**) zu einem 6,7-Dehydrotuboxenin-/6,7-Dehydroisotuboxenin-Gemisch (**13/14**) mit unbekanntem Verhältnis der Partner (dünn-schichtchromatographische, massenspektrometrische und IR.-Evidenz). Daneben traten noch spurenweise die entsprechenden $\text{N}_{(a)}$ -methylierten Verbindungen auf.

Die analoge Spaltung von 6',7'-Dihydropycnanthin lieferte eine Mischung von **11** und **12**, in der **11** vorherrschte (dünn-schichtchromatographische und massenspektrometrische Evidenz). UV.-Spektren, Farbreaktionen und vor allem aber die Massenspektren weisen darauf hin, dass Tuboxenin (**11**) und Isotuboxenin (**12**) und deren Derivate jeweils dasselbe Kohlenstoff-Stickstoff-Skelett besitzen. Die beiden Stoffe stellen deshalb Epimere dar. Die verschiedenen sich aus Modellen ergebenden Epimerisierungsmöglichkeiten werden nachfolgend diskutiert.

1. Die Änderung der Konfiguration eines der Zentren 5, 11, 12 oder 19 würde zu einem äusserst gespannten, nicht mehr existenzfähigen Gebilde führen, falls nicht auch gleichzeitig die Konfiguration der anderen drei Zentren geändert würde⁹⁾. Eine solche weitgehende Konfigurationsänderung würde bewirken, dass einmal die Methylgruppe 21 in *syn*-, das andere Mal in *anti*-Stellung zum $\text{N}_{(b)}$ -Atom stehen würde.

2. Zur selben Veränderung der relativen Lage der Methylgruppe führt selbstverständlich die alleinige Konfigurationsänderung des Zentrums 20.

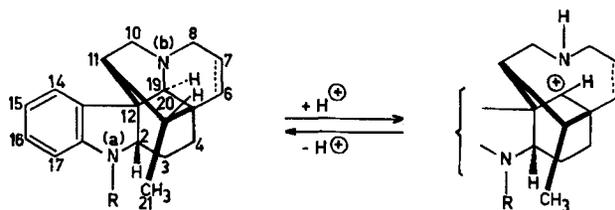
3. Eine Umkehrung der Konfiguration des C(2) verändert wohl etwas die Umgebung der Methylgruppe 21, wenn sie *anti* zum $\text{N}_{(b)}$ steht, aber kaum, wenn sie *syn*-ständig angeordnet ist. Im NMR. sollten sich die C-Methylsignale von $\text{N}_{(a)}$ -Methyl-

⁹⁾ Aus Materialmangel war es nicht möglich, das Epimerisierungs-Gleichgewichtsgemisch optisch zu untersuchen; die allerdings sehr unwahrscheinliche Möglichkeit, dass dabei *razemische* Verbindungen entstanden sind, können wir deshalb nicht ausschliessen.

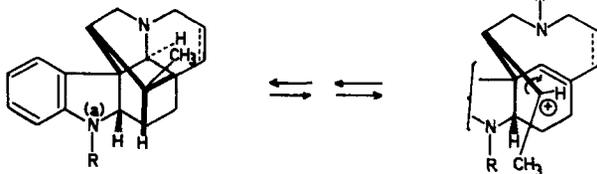
6,7-dehydrotuboxenin (**15**) und seines Isomeren **16** dann nur wenig in ihrer Lage unterscheiden. Die Tatsache, dass die C-Methylgruppen von **15** und **16** verschieden absorbieren ($\Delta\delta = 0,56$ ppm) spricht somit stark gegen die Annahme, dass Tuboxenin (**11**) und Isotuboxenin (**12**) und ihre Derivate C(2)-Epimere darstellen. Die Möglichkeit schliesslich, dass Tuboxenin und Isotuboxenin jeweils an den Zentren 2 und 20 konfiguratv verschieden sind, fällt weg, weil das Isomere mit der Methylgruppe *anti* zum N_(b) und *syn* zur Methylengruppe 3 auf Grund von Modellbetrachtungen sterisch nicht realisierbar ist.

Die unter 1. und 2. diskutierten Isomerisierungen hingegen sind mit den NMR.-Spektren im Einklang (siehe auch später). Leider erlaubte es der Materialmangel nicht, Experimente auszuführen, mit deren Hilfe zwischen 1. und 2. entschieden werden könnte. Wir bevorzugen zurzeit die Möglichkeit 2. (Epimerisierung des Zentrums 20).

Der Unterschied in den chemischen Verschiebungen der Methylgruppe an C(20) in N_(a)-Methyl-6,7-dehydrotuboxenin (**15**, $\delta = 1,02$ ppm) und N_(a)-Methyl-6,7-dehydroisotuboxenin (**16**, $\delta = 0,46$ ppm) lässt sich auf der Basis einer Epimerisierung des Zentrums 20 gut deuten. Während die chemische Verschiebung in der Verbindung **15** für eine sekundäre aliphatische C-Methylgruppe typisch ist, liegt diejenige der Isoverbindung **16** bei zu hohen Feldstärken, was durch die Anisotropie der $\Delta^{6,7}$ -Doppelbindung erklärt werden kann. Aus Modellbetrachtungen folgt, dass in diesem Fall die Methylgruppe über der C(6)-C(7)-Doppelbindung liegt. Da es sich bei dem Dehydrotuboxenin-Teil um ein starres Skelett handelt und die Pleiocarpamin-Hälfte der dimeren Pycnanthin-Molekel wegen der grossen räumlichen Entfernung die chemische Verschiebung der Methylgruppe an C(20) nicht beeinflussen kann, erscheint es gerechtfertigt, die gleiche Konfiguration an diesem C-Atom für Pycnanthin (**2**) ($\delta(\text{CH}_3) = 0,59$ ppm bzw. für Pycnanthol (**5**) ($\delta(\text{CH}_3) = 0,53$ ppm) zu postulieren.



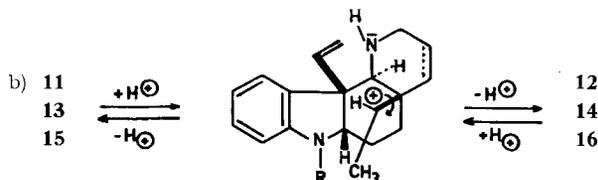
- 11** Tuboxenin, R = H
13 6,7-Dehydrotuboxenin, R = H
15 N_(a)-Methyl-6,7-dehydro-tuboxenin, R = CH₃



- 12** Isotuboxenin, R = H
14 6,7-Dehydro-isotuboxenin, R = H
16 N_(a)-Methyl-6,7-dehydro-isotuboxenin, R = CH₃

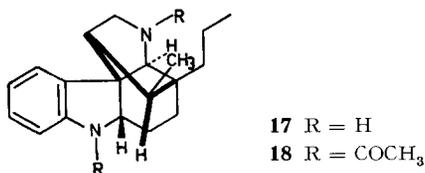
Hydrierung der 6',7'-Doppelbindung in Pycnanthin bewirkt keine signifikante Verschiebung der Methylresonanz ($\delta = 0,56$ ppm). Allerdings ändern sich hierbei auch die Abschirmungseffekte durch die benachbarten C-C- und C-H-Bindungen. Auf Grund dieser Ableitung wäre dem Isotuboxenin ($\delta(\text{CH}_3) = 0,52$ ppm) die «syn», dem Tuboxenin ($\delta(\text{CH}_3) = 0,81$ ppm) die *anti*-Konfiguration der Methylgruppe zuzuschreiben¹⁰).

Für die Epimerisierung können die nachfolgenden Mechanismen diskutiert werden. Sie stehen mit den Befunden, dass das $\text{N}_{(a)}$ -Atom von Tuboxenin (**11**) relativ stark basisch ist, und dass bei der Isomerisierung von Tuboxenin mit $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$ nur die aromatischen Protonen 15 und 17, aber keines der Protonen im aliphatischen Teil gegen D ausgetauscht werden, nicht im Widerspruch.



Dieser Mechanismus ähnelt demjenigen, der für die Bildung von Kopsanon aus Kopsinsäure vorgeschlagen wurde [16].

Hydrolyse von 6',7',8',9'-Tetrahydro-8',9'-chano-pycnanthin (**7**) gab eine Reihe von Produkten, aus denen sich Pleiocarpamin abtrennen und in üblicher Weise identifizieren liess. Als weiteres Produkt der Spaltung von **7** liess sich bisher nur als Glas 8,9-Dihydro-8,9-chano-tuboxenin (**17**) isolieren. Das Präparat zeigt die erwartete UV.- und IR.-Absorption und das korrekte Molekulargewicht ($M^+ = 282$). Im NMR.-Spektrum (100 MHz) erkennt man das Multipllett von 4 Aromatenprotonen, bei 0,73 ppm das verzernte Methyltriplett der C-Propylgruppe und bei 0,37 ppm das Dublett ($J = 7$ Hz) des $>\text{CH}-\text{CH}_3$ -Restes¹¹). Acetylierung von **17** gab die $\text{N}_{(a)}, \text{N}_{(b)}$ -Diacetylverbindung **18**, $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, mit einem korrekten UV.-Spektrum und einer sehr breiten, intensiven, komplexen IR.-Bande bei ca. 1640 cm^{-1} . **18** zeigt erwartungsgemäss keine Cer(IV)-sulfat-Reaktion.



Vergleicht man die Massenspektren von 6,7-Dehydrotuboxenin (**13**), Tuboxenin (**11**) und 8,9-Dihydro-8,9-chano-tuboxenin (**17**), so fällt auf, dass der Ring E auf die Fragmentierung der jeweiligen Molekel einen grossen Einfluss hat. Der intensive Pik m/e 171 des Tuboxenins wird in der 6,7-Dehydroverbindung bei m/e 172 beobachtet. Im Spektrum von 8,9-Dihydro-8,9-chano-tuboxenin werden zwei Spitzen bei m/e 171

¹⁰ In Vindolinin, 6,7-Dehydrovindolinin und ihren Derivaten absorbiert die Methylgruppe an C(20) zwischen 0,8 und 1,03 ppm [15]; diese Alkaloide entsprechen deshalb sterisch wahrscheinlich dem Tuboxenin.

¹¹ Die starke Abschirmung dieser Methylgruppe könnte durch das nun invertierende $\text{N}_{(b)}$ -Atom bedingt sein.

und 185 beobachtet. Daraus geht hervor, dass die entsprechenden Ionen verschiedene Strukturen besitzen müssen. Demgegenüber ist die Spitze m/e 134 im Spektrum von 6,7-Dehydrotuboxenin (**13**) nach 136 (Spektrum von **11**) und im Spektrum von **17** nach 138 verschoben, während die den Indolinchromophor enthaltenden Pike m/e 144, 156 und 158 in den Spektren der drei Verbindungen bei gleichen Massenzahlen gefunden werden. Da Derivate fehlen, die an geeigneten Stellen deuteriert sind, verzichten wir auf die Diskussion von Fragmentierungsmechanismen; bezüglich der Formulierung der Bruchstücke von **11** vgl. [12].

Im folgenden wird das *Protonenresonanzspektrum von Pycnanthin (2)* eingehend diskutiert. Das 100-MHz-NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) des Alkaloids ist in Fig. 2 abgebildet. Es zeigt zwei C-Methylsignale. Das Dublett ($J = 6,5$ Hz) bei 1,63 ppm wird auf Grund der chemischen Verschiebung und seiner zusätzlichen Feinaufspaltung ($J = 2,5$ Hz) der Methylgruppe in der Äthyliden-Seitenkette $=CHCH_3$ des Pleiocarpamin-Teils zugeordnet. Das entsprechende Signal in Pleiocarpamin (**1**) und 2,7-Dihydropleiocarpamin (**4**) liegt bei 1,48 bzw. 1,55 ppm (in CD_3COCD_3). Wie früher bereits durch Doppelresonanz bewiesen [2], ist die Feinstruktur auf homoallylische Kopplung mit einem der Protonen am C(21) zurückzuführen. Die entsprechende allylische Kopplung des Vinylprotons der $=CHCH_3$ -Gruppierung mit dem gleichen Proton an C(21) ist in dem Quartett bei 5,38 ppm (1:5,22 ppm; 4:5,33 ppm) erkennbar. Pycnanthin muss

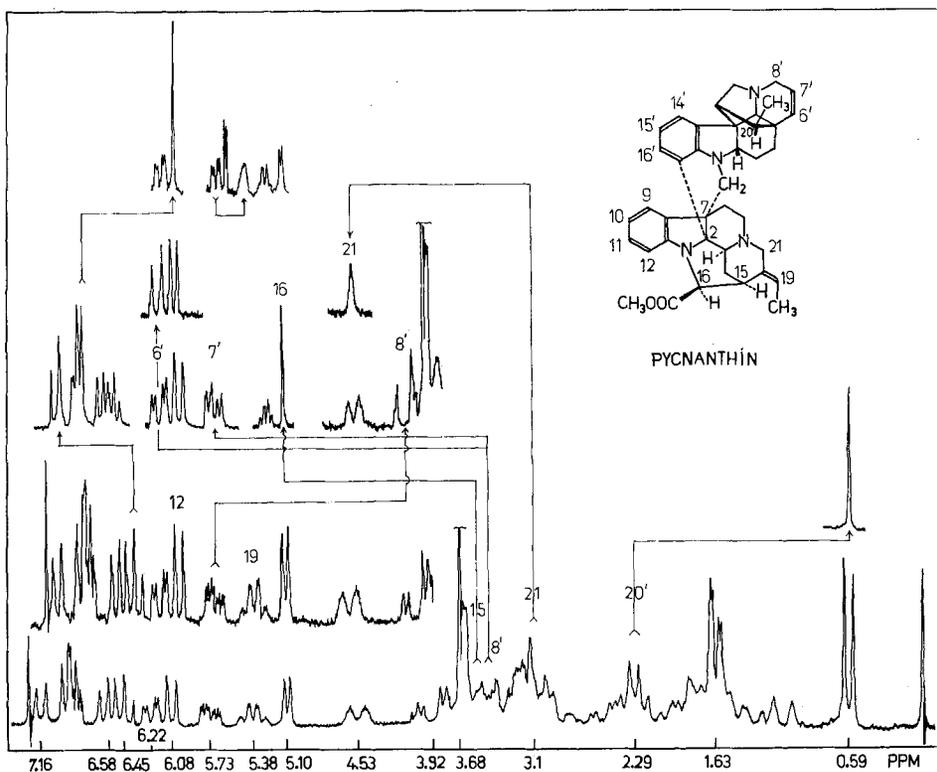


Fig. 2. NMR.-Spektrum von (+)-Pycnanthin (**2**) in $CDCl_3$

demnach die gleiche Sequenz $\begin{matrix} 21 & 20 & 19 & 18 \\ >CH-C=C-CHCH_3 \\ & | \\ & C \end{matrix}$ wie Pleiocarpamin enthalten. Das zweite Methyldublett ($J = 7$ Hz) bei 0,59 ppm kann durch zusätzliche Einstrahlung bei 2,3 ppm entkoppelt werden und muss demnach von einer Gruppierung $CH_3-CH \begin{matrix} \diagup C \\ \diagdown C \end{matrix}$ herrühren. Es wird der Methylgruppe an C(20') des Tuboxenin-Teils von **2** zugeordnet.

Für die weitere Analyse des Pycnanthin-Spektrums ist es von Bedeutung, dass alle charakteristischen Protonenresonanzen des 2,7-Dihydropleiocarpamins (**4**) gefunden werden, dessen Signalpositionen in CD_3COCD_3 in Klammern angegeben sind:

1. Singulett (3 H) der $COOCH_3$ -Gruppe bei 3,68 (3,68) ppm.
2. Dublett ($J = 4,5$ Hz) bei 5,10 (4,03) ppm des Protons an C(16), dessen Kopplung mit H-C(15) durch Einstrahlung bei 3,6 ppm entfernt werden kann. Auf die starke Verschiebung dieses einzigen Protons des Pleiocarpamin-Teils um 1 ppm nach tieferem Feld wird später noch eingegangen.
3. Dublett ($J = 13$ Hz) mit Feinstruktur bei 4,53 (4,31) ppm für das eine der geminalen Protonen an C(21), welches mit dem Vinylproton und der Methylgruppe der Äthyliden-Seitenkette allylisch bzw. homoallylisch gekoppelt ist. Der geminale Nachbar wird durch Doppelresonanz bei 3,1 ppm lokalisiert.
4. Dublett ($J = 8$ Hz) bei 6,08 (6,10) ppm für das aromatische Proton an C(12).

Aus diesen Daten folgt eindeutig, dass Pycnanthin den Pleiocarpamin-Teil in der 2,7-Dihydro-Form enthält. Die sehr komplexe Struktur des Pycnanthin-Spektrums zwischen 5 und 7 ppm (total 11 Protonen) konnte durch sorgfältige Entkopplungsexperimente (s. exp. Teil) entwirrt werden (Fig. 2). Hierdurch wurde es vor allem möglich, Vinyl- und aromatische Protonen zu unterscheiden und Aufschluss über den Tuboxenin-Teil des Alkaloids zu erhalten.

Das doppelte Dublett bei 6,22 ppm ($J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz) und das vierfache Dublett bei 5,73 ppm ($J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz) müssen zwei vicinalen Vinylprotonen in einem Sechsring zugeschrieben werden. Die kleinen Kopplungskonstanten können durch Einstrahlung bei 3,9 und 3,4 ppm eliminiert werden. Aus dem entkoppelten Signal des Protons bei 3,92 ppm wird eine Aufspaltung von 18 Hz abgelesen, welche einer Kopplungskonstanten von geminalen Methylenprotonen in α -Stellung zu einem π -Elektronensystem entspricht [17]. Zusammen mit den chemischen Verschiebungen, welche eine direkte Stickstoff-Nachbarschaft anzeigen, kann hiermit

die Sequenz $N(b')-CH_2-CH=CH-C \begin{matrix} 8' & 7' & 6' & 1,5' \\ & | & & \end{matrix}$ abgeleitet werden, die für den Dehydrotuboxenin-Teil des Pycnanthins charakteristisch ist. Das Vinylproton mit der vierfachen Dublettstruktur bei 5,73 ppm wird dann dem Proton an C(7') zugeordnet. Aus Modellbetrachtungen ist eine allylische Kopplung des Vinylprotons an C(6') nur mit einem der geminalen Protonen an C(8') zu erwarten. Dementsprechend erscheint dieses Proton nur als doppeltes Dublett (6,22 ppm). Diese Vinylprotonen fehlen im Spektrum von 6',7'-Dihydropycnanthin (Pleiomutinin) (**6**).

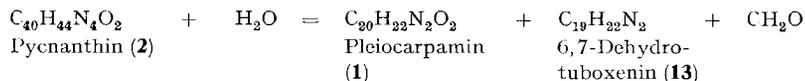
Nach der Zuordnung der Signale bei 5,10 ppm (H-C(16)), 5,38 ppm (H-C(19)), 5,73 ppm (H-C(7')) und 6,22 ppm (H-C(6')) verbleiben in der Region von 6–7 ppm nur noch *sieben* Protonen. Hieraus folgt, dass eines der beiden Indolin-Systeme des Pycnanthins im aromatischen Ring substituiert sein muss. Von den sieben aromatischen Protonen wurde das Dublett bei höchstem Feld (6,08 ppm) bereits dem zum

Indolinstickstoff N(a) (Pleiocarpamin-Teil) *ortho*-ständigen Proton an C(12) zugeschrieben. Ein Doppelresonanz-Experiment lokalisiert dann das Proton an C(11) bei 6,8 ppm (6,90 ppm in **4**). Die beiden teilweise überlagerten Triplette bei 6,45 und 6,58 ppm stammen von zwei aromatischen Protonen mit je zwei *ortho*-ständigen Nachbarn. Da die Signale keinen starken Intensitätsabfall gegeneinander aufweisen, müssen sie Protonen in zwei verschiedenen aromatischen Ringen zukommen. Dasjenige bei 6,45 ppm ist mit dem Dublett bei tiefstem Feld (7,16 ppm) gekoppelt (Entkopplungsexperiment). Dieses Dublett kann entweder dem Proton an C(9) oder C(14') zugeordnet werden, welche in 2,7-Dihydropleiocarpamin (**4**) bei 7,09 ppm (in CD₃COCD₃) und in Tuboxenin (**11**) bei 7,26 ppm (in CDCl₃) absorbieren. Dementsprechend stammt das Triplet bei 6,45 ppm von den *ortho*-ständigen Protonen an C(10) oder C(15'), und das zweite Triplet bei 6,58 ppm ist den Protonen an C(15') bzw. C(10) zuzuordnen. Wichtig ist, dass ein Dublettsignal des zum N(a)-Atom *ortho*-ständigen Protons an C(17') des Tuboxenin-Teils im Spektrum von Pycnanthin fehlt. Dieses Dublett erscheint in Tuboxenin bei 6,63 ppm und in den beiden C(20)-epimeren N(a)-Methyl-6,7-dehydrotuboxeninen bei 6,4 ppm. Für das noch übrig bleibende dritte aromatische Proton an C(16') des Tuboxenin-Teils muss deshalb ein Dublett erwartet werden. Dieses muss in dem Multiplett bei 6,8–6,95 ppm liegen, welches drei Protonen enthält, H–C(16'), H–C(11) und H–C(14') oder H–C(9) (siehe oben). Eine vollständige Trennung aller sieben aromatischen Protonen wird in dem Spektrum des mit Pycnanthin engverwandten Pycnanthinins (**3**) beobachtet, vgl. hierzu [6]. Auch hier fehlt das Dublett des Protons an C(17').

Aus dieser Analyse der NMR.-Spektren wird gefolgert, dass der Benzolring des Tuboxenin-Teils von Pycnanthin an C(17') substituiert sein muss.

Wir kommen nun zur *Ableitung der Strukturformel 2 für Pycnanthin*:

Die säurekatalysierte Hydrolyse des Alkaloids gehorcht der folgenden Gleichung:



Der gebildete Formaldehyd muss im Dimeren als CH₂-Gruppe vorliegen, die mit mindestens einem Stickstoffatom oder einem aromatischen Ring verbunden ist. Die Stickstoffatome N_(a), N_(b) und N_(b') fallen auf Grund der Strukturen der Hydrolyseprodukte und der eingangs diskutierten Eigenschaften des Pycnanthins weg. Die Beobachtungen, wonach einerseits bei der reduzierenden säurekatalysierten Spaltung von Pycnanthin (**2**) und seinem 6',7'-Dihydroderivat **6** ein Gemisch von N_(a)-Methyl-6,7-dehydrotuboxenin (**15**) und seinem Isomeren **16** bzw. N_(a)-Methyl-tuboxenin und seinem Isomeren resultierte, andererseits eine Mischung von 6,7-Dehydrotuboxenin (**13**) mit seinem Epimeren **14** oder Tuboxenin (**11**) selbst beim Erhitzen mit Zinkstaub und Salzsäure in Gegenwart von 3 Mol. Formaldehyd keine N_(a)-Methyl-Derivate gaben, zeigen, dass die erwähnte Methylengruppe am N_(a) des Tuboxenin-Teils haftet.

Aus dem NMR.-Spektrum von Pycnanthin (**2**) wurde abgeleitet, dass nur 7 aromatische Protonen vorhanden sind, der Tuboxenin-Teil an C(17') substituiert ist und der Pleiocarpamin-Teil in substituiertes 2,7-Dihydro-Form vorliegt. Weiteren und dies bestätigenden Aufschluss liefert die massenspektrometrische Analyse.

Tabelle 1. Charakteristische Piko in den Massenspektren von Pycnanthin und dessen Derivaten

Verbindung	Formel- Nr.	Fragment-Ionen m/e				f	g		
		m/e							
Pycnanthin	2	612 $C_{40}H_{44}N_4O_2$	553	506 $C_{33}H_{36}N_3O_2$	492 $C_{32}H_{34}N_3O_2$	478 $C_{31}H_{32}N_3O_2$	135 $C_9H_{10}N$	120 $C_8H_{10}N$	107 C_7H_9N
d_3 -Pycnanthin	d_3-2	615	556	509	495	481	135	123	107
Pycnanthimol	5	584	553	478	464	450	135	120	107
Pleiomutinin	6	614 $C_{40}H_{46}N_4O_2$	555 $C_{38}H_{43}N_4$	506	492	478 $C_{31}H_{32}N_3O_2$	135 $C_9H_{13}N$	124 $C_8H_{14}N$	107 C_7H_9N
6',7',8',9'-Tetrahydro- 8',9'-chano-pycnanthin	7	616 $C_{40}H_{48}N_4O_2$	557 $C_{38}H_{45}N_4$	-	-	480 $C_{31}H_{34}N_3O_2$	135 $C_9H_{13}N$	-	107 C_7H_9N
N(6)-Acetyl-6',7',8',9'- tetrahydro-8',9'-chano-pycnanthin	9	658	599	-	-	522	135	(124)	107
N(6)-Methyl-6',7',8',9'-tetrahydro- 8',9'-chano-pycnanthin	8	630	571	-	-	494	135	-	107
N(6)-Methyl-6',7',8',9'- tetrahydro-8',9'-chano-pycnanthinol	8a	602	571	-	-	466	135	-	107

Das *Massenspektrum von Pycnanthin (2, Fig. 3)* zeigt die folgenden intensiven Pike (*m/e*): 612 (M^+), 553 ($M^+ - \text{COOCH}_3$), 135 (**f**) und 107 (**g**). Die Pike **a** und **b** sind charakteristisch für 2,7-Dihydropleiocarpamin (**4**) [2]. **f** und **g** können nicht aus dem Tuboxenin-Teil stammen; dies folgt schon daraus, dass sie auch in den Spektren von 6',7'-Dihydropycnanthin (**6**) und 6',7',8',9'-Tetrahydro-8',9'-chano-pycnanthin (**7**) vorhanden sind. Auch in den anderen Derivaten des Pycnanthins treten sie auf (siehe Tab.1). Im Pycnanthin liegt daher Pleiocarpamin (**1**) nicht als solches, sondern in Form des 2,7-Dihydro-Derivates vor, in welchem an mindestens einem der C-Atome 2 und 7 ein Substituent haftet. Dieser Substituent muss die $N_{(a)}$ - CH_2 -Gruppe sein. Da das Pycnanthin 12 Ringe enthält und nur 7 Aromatenprotonen besitzt, muss vom aromatischen Kern des Tuboxenin-Teils noch eine Bindung ausgehen, die ebenfalls an einem der C-Atome 2 oder 7 des Pleiocarpamin-Teils enden muss. Auch aus Modellbetrachtungen ergibt sich, dass aus sterischen Gründen die vom Benzolkern des Tuboxenins ausgehende Bindung ihren Ausgangspunkt am C-Atom 17' hat.

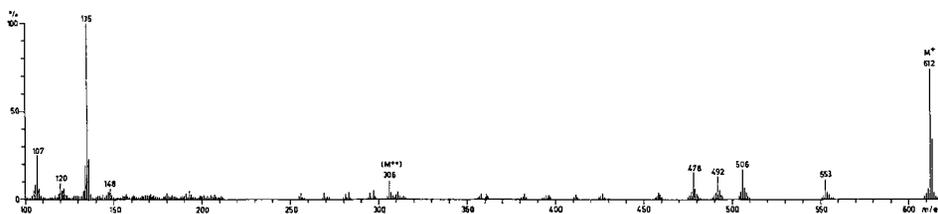
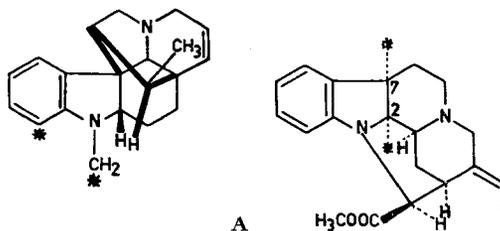


Fig. 3. *Massenspektrum von Pycnanthin (2)*

Die Argumente führen zur Teilstruktur A für Pycnanthin:

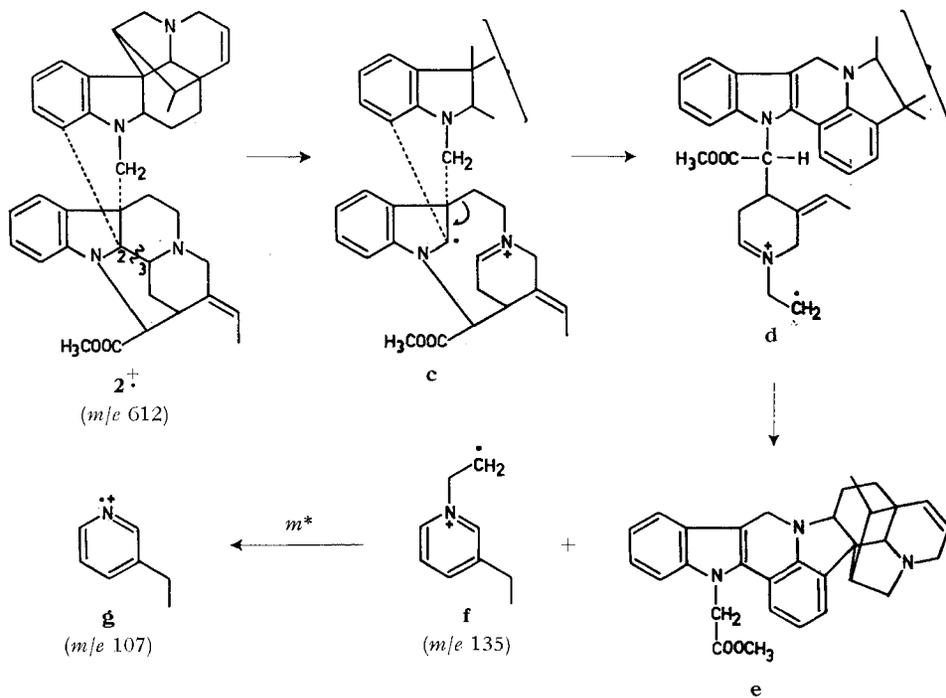


Deuterierungsexperimente stützen diese Teilstruktur. Erhitzen von Pycnanthin mit Zinkstaub und 2N DCl gab nach üblicher Aufarbeitung¹²⁾ und Trennung von monomeren und dimeren Produkten durch Kugelrohrdestillation folgendes Resultat: Das dimere Produkt stellte praktisch reines 10,12,15'-Trideuteropycnanthin dar (Dünnschichtchromatographie, Massenspektrum). Aus dem Massenspektrum (vgl. Tab.1) folgt, dass die drei D-Atome nicht in den Ringen C, D und der Seitenkette des Pleiocarpaminteiles und nicht im Piperidinring des Tuboxeninteiles enthalten sein können. Die monomeren Produkte bestanden laut Dünnschichtchromatogrammen aus Iso-dihydropleiocarpamin (**10**) und dem Isomerenmischung von 6,7-Dehydrotuboxenin (**13, 14**) und $N_{(a)}$ -Methyl-6,7-dehydro-tuboxenin (**15, 16**). Das Massenspektrum dieses Gemisches zeigt: Erstens, dass das 6,7-Dehydrotuboxenin-Gemisch 2 D-Atome enthält ($M^+ = 280$). Sicherlich sind diese zwei Deuteronen an den C-Atomen

¹²⁾ An N gebundenes D wurde hierbei gegen H ausgetauscht.

15 und 17 lokalisiert. Auch Tuboxenin tauscht beim Erhitzen mit DCl nur zwei aromatische Protonen gegen Deuterone aus. – Zweitens, dass das $N_{(a)}$ -Methyl-6,7-dehydro-tuboxenin- und -isotuboxenin-Gemisch (**15** und **16**) drei D-Atome besitzt ($M^+ = 295$). Das dritte D-Atom muss zwingenderweise in der $N_{(a)}$ -Methylgruppe lokalisiert sein. Die Bildung von **15** zeigt, dass der Oxydationszustand des C(22') in A richtig ist. – Drittens, dass das Iso-dihydropleiocarpamin (**10**) 4 D-Atome enthält ($M^+ = 328$). Auf Grund der Verschiebung der Fragmente **a** (S. 36) von m/e 265 nach 269 und **b** von m/e 237 nach 240 kann geschlossen werden, dass ein D an C(3) haftet. Da der aromatische Ring eines Indolins unter den angewandten Bedingungen stets nur die zwei zum Stickstoff *o*- bzw. *p*-ständigen Protonen gegen Deuterone austauscht, im aromatischen Ring eines Indols aber unter den Versuchsbedingungen alle 4 Protonen durch Deuterone ersetzt werden, ist zu folgern, dass in **10** nur 2 Deuterone im Benzolkern an den Stellungen 10 und 12 und eines am C(7) zu lokalisieren sind. Im d_3 -Pycnanthin befinden sich demnach die 3 Deuterone an den C-Atomen 10, 12 und 15'.

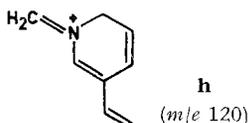
Wie erwähnt, lassen sich die UV.-Spektren von Pycnanthin und seinen Derivaten nicht durch einfache Addition der beiden Teilchromophore beschreiben. Dies ist auf Grund der Partialformel A zu erwarten, da in dieser die beiden Teile homokonjugativ ($Ar-N-C-Ar$ oder $Ar-C-Ar$) miteinander verknüpft sind, vgl. [10]. Wie aus Fig. 3 hervorgeht, zeigt das Massenspektrum von Pycnanthin nur wenige intensive Signale, die in den Massenspektren der anderen dimeren Pycnanthinderivate charakteristische Verschiebungen erfahren (vgl. Tab. 1), jedoch ändert sich am prinzipiellen Fragmenten-



tierungsbild nichts. Im folgenden soll die Genese der wichtigsten Fragment-Ionen aus Pycnanthin diskutiert werden.

m/e **107** (C_7H_9N) und **135** ($C_9H_{13}N$): Die beiden entsprechenden Ionen werden weder in den Massenspektren der Produkte, entstanden durch Reduktion der Carbo-methoxygruppe, noch in denjenigen mit verändertem Tuboxenin-Teil verschoben gefunden. Folglich stammen sie aus der aliphatischen Gruppierung des 2,7-Dihydropleiocarpamin-Teils, der in allen Derivaten unverändert geblieben ist. Die treibende Kraft für die Bildung des Fragments der Masse 135 ist vermutlich die Ausbildung des aromatischen Pyridinium-Ions **f** und des mit dem Indolin des Tuboxenins konjugierten Indolchromophors des Neutralteiles **e**. Beim Übergang von **d** in **f** ist eine McLAFFERTY-Umlagerung unter Einschluss der Methoxycarbonylgruppe auszuschliessen, da im Massenspektrum des Alkohols **5** *m/e* 135 fast gleich intensiv ist wie in demjenigen von **2**. – Der Übergang *m/e* 135 \rightarrow *m/e* 107 wird durch das Auftreten einer metastabilen Spitze bei *m/e* 85 gestützt.

m/e **120** ($C_8H_{10}N$): Das korrespondierende Ion kann entsprechend **h** formuliert werden. Es stammt sehr wahrscheinlich aus der aliphatischen Gruppierung des



Tuboxenin-Teils. Im Pleiomutinin-Spektrum wird es bei *m/e* 124 ($C_8H_{14}N$) registriert, während es beim 6',7',8',9'-Tetrahydro-8',9'-chano-pycnanthin fehlt. Eine Formulierung der Genese dieses Fragment-Ions, ohne dass deuterierte Derivate studiert worden sind, erscheint fragwürdig.

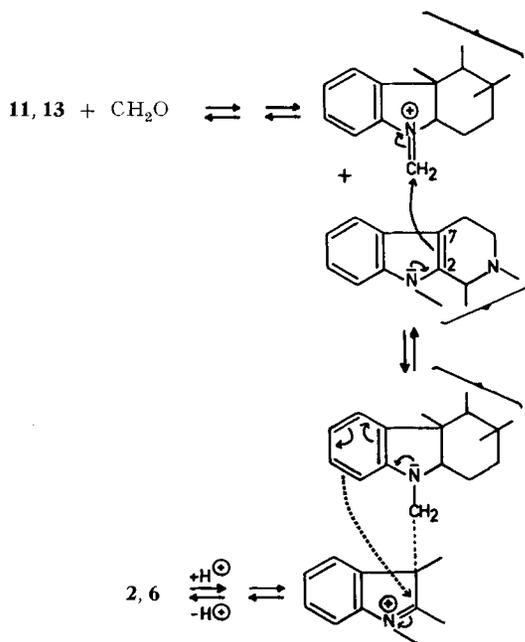
m/e **478**, **492** und **506**: In den Massenspektren von Pycnanthin (**2**), d_3 -Pycnanthin (d_3 -**2**) und Pycnanthol (**5**) entsprechen diese Pike einem Verlust von $C_9H_{12}N$ (134 u), $C_8H_{10}N$ (120 u) und C_7H_8N (106 u) aus dem Molekular-Ion. Im Dihydroderivat **6** und den Tetrahydroderivaten **7**, **8** und **9** entstehen entsprechende Ionen aus den Molekular-Ionen durch Verlust von $C_9H_{14}N$ (136 u), $C_8H_{12}N$ (122 u) und $C_7H_{10}N$ (106 u). Die beiden schwereren Ionen werden nur in den Massenspektren von Pleiomutinin (**6**) beobachtet. Es ist auf Grund der zurzeit vorhandenen experimentellen Daten nicht möglich zu unterscheiden, ob die aliphatische Gruppierung des Tuboxenin- oder diejenige des 2,7-Dihydropleiocarpamin-Teils bei der Bildung der genannten Ionen abgespalten worden ist.

Während in den Massenspektren von Pycnanthin und dessen Derivaten über das Vorliegen des 2,7-Dehydropleiocarpamin-Teils kein Zweifel besteht, können über die andere «Hälfte» nur unbedeutende Aussagen gemacht werden, da der Tuboxenin-Teil sich nicht oder nur uncharakteristisch fragmentiert.

Wir kommen nur zur *vollständigen Strukturformel des Pycnanthins (2)*. Zunächst ist zu vermerken, dass auf Grund von Modellbetrachtungen die von den Stellungen 2 und 7 ausgehenden Bindungen des unteren Teils *cis* zueinander und *cis* zum H-C(15) angeordnet sein müssen. Von den in A möglichen zwei Verknüpfungsarten bevorzugen wir die in der Formel dargestellte, da nur diese die Verschiebung der NMR.-Resonanz von H-C(16) um 1 ppm nach kleineren Feldstärken relativ zu seiner Absorption im

2,7-Dihydropleiocarpamin zu erklären vermag. Nur die Strukturformel **2** kann in einer Konformation vorkommen (einsames Elektronenpaar am $N_{(a)}$ β -, einsames Elektronenpaar am $N_{(a')}$ α -gerichtet), in der H-C(16) nahe zum Benzolkern des Tuboxenin-Teiles und fast in einer Ebene mit diesem angeordnet ist. Die Anisotropiewirkung dieses Benzolkernes führt dann zu einer starken Verschiebung der Resonanz dieses Protons nach kleineren Feldstärken. Auf Grund des Modells für **2** ist in Übereinstimmung mit den Messungen (siehe oben) nicht zu erwarten, dass andere Protonen im Pleiocarpamin-Teil gegenüber dem Monomeren wesentlich verschoben werden. In keinem Konformer der alternativen Struktur ist der Benzolkern der Tuboxenin-Hälfte so gelagert, dass er eine stark negativ abschirmende Wirkung auf H-C(16) entfalten könnte. Die Verhältnisse entsprechen genau denjenigen im Pycnanthinin (**3**). Die angegebenen Formeln für Pycnanthin (**2**) und seinem Dihydroderivat **6** repräsentieren mit grosser Wahrscheinlichkeit die absolute Konfiguration (vgl. S. 35, Fussnote ⁵)).

Für die Biosynthese von Pycnanthin (**2**), Pleiomulinin (**6**) (und entsprechend Pycnanthinin (**3**)) lässt sich das nachfolgende Schema postulieren:



Die säurekatalysierte Spaltung der Alkaloide ist offensichtlich als reverse Reaktionsfolge zu beschreiben. Bei der reduzierenden Hydrolyse mit Zink und Säure werden die von **11** und **13** sich ableitenden Methylen- $N_{(a)}$ -iminium-Zwischenprodukte zu den entsprechenden $N_{(a')}$ -Methylverbindungen reduziert.

Die Ausführung der vorliegenden Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom SCHWEIZ. NATIONALFONDS ermöglicht. A. A. G. dankt dem SCIENCE RESEARCH COUNCIL (Grossbritannien) für ein Stipendium. Ferner danken wir unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung H. FROHOFER) für Analysen und IR.-Spektren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: Smp. auf dem KOFLER-Block. UV.-Spektren, wenn nicht anders angegeben, in 95-proz. Äthanol; Angaben in $m\mu$ ($\log \epsilon$). IR.-Spektren in cm^{-1} . – Die NMR.-Spektren (Lösungsmittel: CDCl_3) wurden mit einem VARIAN-HR-100 (MHz)-Spektrometer bei 27° gemessen. Sie wurden relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard mit Hilfe der Seitenbandenmethode und unter Verwendung eines HEWLETT-PACKARD-Frequenzzählers (Nr. 5512 A) kalibriert. Die Spin-Entkopplungsexperimente wurden nach der «field-sweep»-Methode ausgeführt. Zur graphischen Darstellung von Fig. 2 vgl. [2]. (Die Doppelresonanzspektren sind nicht immer im Abszissenmassstab dargestellt.) Angaben in ppm, S = Singulett, D = Dublett, T = Triplett, Q = Quartett, O = Oktett, M = Multiplett. – Massenspektren auf CEC-Gerät Typ 21–110 B, Direkteinlass, 70 eV, Angaben in m/e (%). Farbreaktionen mit dem Cer(IV)-sulfat-Reagens (CR.) [18].

1. *Extraktion des Pflanzenmaterials:* 10 kg gemahlene Wurzelrinde von *Pleiocarpa pycnantha* (K. SCHUM.) STAFF, var. *pycnantha* M. PICHON¹³⁾ wurden durch Perkolaton mit 50 l Methanol erschöpfend extrahiert und der Extrakt im Vakuum auf etwa 500 ml eingengt. Der Rückstand wurde in 2 l 1N Essigsäure aufgenommen, die Lösung durch Filtrieren über Hyflo geklärt, mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und die freigesetzten tertiären Alkaloide mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde über Na_2SO_4 getrocknet; nach Abdampfen des Lösungsmittels verblieb ein fester Rückstand von 40 g tertiären Gesamtalkaloiden.

Die wässrig-alkalische Lösung wurde nach der Extraktion mit Äther mit konz. HCl auf pH 2 gebracht und mit einer wässrigen Lösung von Ammonium-reineckat versetzt. Die als Reineckate ausgefallenen quartären Alkaloide wurden abgesaugt, getrocknet, in wässrigem Aceton gelöst und die Lösung über eine mit 1000 g Amberlite IRA 400 in der Chloridform beschickte Austauschersäule filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei als fester Rückstand 205 g quartäre Gesamtalkaloide als Chloride anfielen.

Trennung der tertiären Gesamtalkaloide: 40 g tertiärer Gesamtalkaloide wurden einer groben chromatographischen Vortrennung an 1000 g Aluminiumoxid (Aktivität III) unterworfen, wobei eine Fraktion A (13,2 g) durch Elution mit je 1000 ml Benzol und Benzol-Äther-Gemisch (1:1) und eine Fraktion B (13 g) durch Elution mit 4000 ml Äther gewonnen wurde. Beide Fraktionen wurden an je 1000 g neutralem Aluminiumoxid (Aktivität III) chromatographiert, wobei Fraktionen zu je 1000 ml abgenommen wurden. Die Ergebnisse der chromatographischen Trennungen sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefasst:

Tabelle 2. *Chromatographie der Fraktion A*

Fraktion Nr.	Elutionsmittel	mg eluierte Substanz	Isolierte Reinalkaloide
1	Benzol/Petroläther (1/1)	170	Aus Äther/Petroläther 30 mg Prismen vom Smp. 145–147° (Quebrachamin)
2–3	Benzol/Petroläther (1/1)	25	
4–8	Benzol	635	
9–18	Benzol	4700	Aus Äther 3,2 g Prismen vom Smp. 159–160° (Pleiocarpamin)
19–21	Benzol/Äther (9/1)	510	
22	Benzol/Äther (1/1)	1000	
23	Benzol/Äther (1/1)	1000	Aus Äther 300 mg Kristalle vom Smp. > 250° (Zers.) (Pycnanthin)
24–27	Benzol/Äther (1/1)	80	

¹³⁾ Gesammelt in Tanganjika von Dr. F. HAERDI. Die botanische Bestimmung wurde vom East African Herbarium, Nairobi (Dr. B. VERDECOURT) bestätigt. Ein Herbar-Belegmuster befindet sich im Institut für Angew. Botanik der Universität Zürich.

Tabelle 3. *Chromatographie der Fraktion B*

Fraktion Nr.	Elutionsmittel	mg eluierte Substanz	Isolierte Reinalkaloide
1–4	Benzol	125	
5–8	Benzol	940	Aus Äther 690 mg Prismen vom Smp. 159–160° (Pleiocarpamin)
9–10	Benzol	40	
11–12	Benzol/Äther (9/1)	1770	
13–17	Benzol/Äther (9/1)	3420	Aus Äther 2,28 g Kristalle vom Smp. >250° (Zers.) (Pycnanthin)
18–19	Benzol/Äther (9/1)	130	
20–21	Benzol/Äther (7/3)	720	
22	Benzol/Äther (7/3)	470	Aus Äther 50 mg Prismen vom Smp. 155–158° (Alkaloid D)
23–24	Benzol/Äther (7/3)	290	

2. (+)-*Quebrachamin*: Smp. 145–147°, $pK_{MCS}^* = 7,04$, $[\alpha]_D^{25} = +98^\circ$ (CHCl₃). UV. (CH₃OH): λ_{max}^{226} (4,44), 283 (3,78), 291 (3,75). IR. (CH₂Cl₂) identisch mit demjenigen von Quebrachamin [19].

3. (+)-*Pleiocarpamin* (1): Smp. 159–160°. $[\alpha]_D^{25} = +121^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,00$; CHCl₃). $pK_{MCS}^* = 6,81$. UV. und IR. identisch mit demjenigen von (+)-Pleiocarpamin [2].

4. *PP Alkaloid D*: Smp. 155–158°. $pK_{MCS}^* = 6,2$. UV.: λ_{max}^{246} (4,16), 282 (3,62), 290 (3,58).

5. *Isolierung von Macusin B*: 197 g der quartären Alkaloidfraktion (Chloride) wurden in 1,9 l Methanol gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 170 g Kaliumrhodanid in 800 ml Wasser versetzt. Durch Absaugen des Niederschlages und zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol wurden 75 g *Macusin-B-rhodanid* vom Smp. 293–294° (Zers.) erhalten.

C₂₁H₂₅N₃OS Ber. C 68,54 H 6,82 N 11,45 S 8,72%
(367,521) Gef. „ 68,35; 68,48 „ 6,88; 6,82 „ 11,36 „ 8,88%

6 g Rhodanid wurden in 500 ml Aceton/Wasser (2/1) gelöst und die Lösung über eine mit 200 g Amberlite IRA 400 (Chloridform) beschickte Austauschersäule filtriert. Das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Aceton kristallisiert. Man erhielt 4,5 g *Macusin-B-chlorid* vom Smp. 246–248° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$ in H₂O: +14,0° ($c = 1,24$), +9,8° ($c = 2,20$), +6,3° ($c = 3,26$), +2,4° ($c = 5,22$). UV. (Methanol): λ_{max}^{218} (4,66), 270 (3,88), 280 (3,85), 288 (3,77).

C₂₀H₂₅ClN₂O Ber. C 69,56 H 7,24 Cl 10,29 N 8,12%
(344,893) Gef. „ 69,65 „ 7,35 „ 10,28 „ 8,10%

6. *Pycnanthin* (2): Smp. >250°. $[\alpha]_D^{25} = +321^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl₃). $pK_{MCS}^* = 5,93$ und 6,22. UV. (Fig. 1): λ_{max}^{255} (4,16), 311 (3,64), 326 (3,62); λ_{min}^{237} (3,95), 285 (3,26), 320 (3,60). IR. (CHCl₃): 1754 und 1724 (COOCH₃), 1608 (Indolin). NMR. (Fig. 2): 7,16 (*D*; $J = 8$ Hz, 1 H, H-C(9) oder H-C(14')), 6,95–6,79 (*M*; 3 H, H-C(11), H-C(14') oder H-C(9), H-C(16')), 6,58 (*T*; $J = 8$ Hz, 1 H, H-C(15') oder H-C(10)), 6,45 (*T*; $J = 8$ Hz, 1 H, H-C(10) oder H-C(15')), 6,22 (*Q*; $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1 H, H-C(6')), 6,08 (*D*; $J = 8$ Hz, 1 H, H-C(12)), 5,73 (*O*; $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, $J_3 \approx 1,5$ Hz, 1 H, H-C(7')), 5,38 (*O*; $J_1 = 6,5$ Hz, $J_2 = 1,5$ –2 Hz, 1 H, H-C(19)), 5,10 (*D*; $J = 4,5$ Hz, 1 H, H-C(16)), 4,52 (breites *D*; $J = 12$ Hz, 1 H, H α -C(21) oder H β -C(21)), 3,92 (*Q*; $J_1 = 18$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1 H, H α -C(8') oder H β -C(8')), 3,68 (*S*; 3 H; -COOCH₃), 2,29 (*Q*; $J = 7$ Hz, 1 H; $\begin{matrix} C \\ | \\ C \end{matrix} >CHCH_3$), 1,63 (*Q*; $J_1 = 6,5$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 3 H, $>C=CH-CH_3$), 0,59 (*D*; $J = 7$ Hz, 3 H, $>CH-CH_3$). Massenspektrum: siehe Fig. 3. CR.: rot → gelbbraun.

C₄₀H₄₄N₄O₂ Ber. C 78,43 H 7,19 N 9,15 1OCH₃ 5,07 2CCH₃ 4,90%
(612,824) Gef. „ 77,89; 78,05 „ 7,25; 7,18 „ 9,03; 9,12 „ 5,17 „ 4,72%

Hochoaufgelöste Pike im Massenspektrum:

Gef.	Ber.	Summen- formel	Gef.	Ber.	Summen- formel
612,3445 ± 0,0043	612,3464	C ₄₀ H ₄₄ N ₄ O ₂	135,1046 ± 0,0007	135,1048	C ₉ H ₁₃ N
506,2785 ± 0,0025	506,2807	C ₃₈ H ₃₆ N ₃ O ₂	120,0813 ± 0,0006	120,0813	C ₈ H ₁₀ N
492,2670 ± 0,0025	492,2651	C ₃₂ H ₃₄ N ₃ O ₂	107,0728 ± 0,0007	107,0735	C ₇ H ₉ N
478,2486 ± 0,0025	478,2494	C ₃₁ H ₃₂ N ₃ O ₂			

7. *Pycnanthinol* (5): 39 mg Pycnanthin (2) in 10 ml Tetrahydrofuran wurden 2 Std. in Gegenwart eines Überschusses von Lithiumaluminiumhydrid gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung mit gesättigter wässriger SEIGNETTE-Salz-Lösung und Äther erhielt man 37 mg eines amorphen, instabilen Materials, das nach Chromatographie an Silicagel mit Aceton/Hexan 1/1 aus Aceton kristallisiert werden konnte (12 mg). Smp. > 220° (Zers.). UV.: λ_{max} 255 (4,11), 315 (3,52), 327 (3,53); λ_{min} 233 (3,68), 283–284 (3,01), 320 (3,51). IR. (CHCl₃): 1605 (Indolin). NMR.: 7,37 (D; J = 8 Hz, 1 H, H-C(9) oder H-C(14')), 7,10–6,65 (M; 4 H, H-C(14') oder H-C(9)), H-C(11), H-C(12)), 6,50 (T; J = 8 Hz, 1 H, H-C(10)), 6,36 (T; J = 8 Hz, 1 H, H-C(15')), 6,16 (Q; J₁ = 10 Hz, J₂ = 2–3 Hz, 1 H, H-C(6')), 5,67 (O; J₁ = 10 Hz, J₂ = 4 Hz, J₃ = 1–2 Hz, 1 H, H-C(7')), 5,46 (Q; J₁ = 7 Hz, J₂ = 1–2 Hz, 1 H, H-C(19)), 4,80–4,10 (breites M; 2 H, H-C(16) und H_α-C(21) oder H_β-C(21)), 1,74 (Q; J₁ = 7 Hz, J₂ = 2 Hz, 3 H, >C=CH-CH₃), 0,53 (D; J = 7 Hz, 3 H, >CH-CH₃). Massenspektrum: 584 (M⁺, 59), 584,3517 ± 0,0029 für C₃₉H₄₄N₄O = 584,3515), 553 (50), 478 (10), 464 (6), 450 (7), 292 (M⁺⁺, 12), 135 (100), 122 (8), 121 (8), 120 (7), 107 (29). CR.: schwarzblau → braun.

8. 6',7'-Dihydro-pycnanthin, Pleiomutinin (6): Eine Mischung von 300 mg ADAMS-Katalysator und 49 mg Pycnanthin (2) in 100 ml ca. 2-proz. methanolischer Schwefelsäure wurde 45 Min. hydriert. Danach filtrierte man den Katalysator ab, verdünnte das Filtrat mit Wasser und neutralisierte mit festem Kaliumcarbonat. Der anschliessend erhaltene Ätherauszug wurde getrocknet und eingedampft (50 mg). Das aus Aceton/Äther kristallisierte Präparat schmolz bei 250° (Zers.). Dünnschichtchromatographisch liessen sich in der Mutterlauge kleine Mengen von 6',7',8',9'-Tetrahydro-8',9'-chano-pycnanthin (7) nachweisen. $[\alpha]_D^{25} = +274^{\circ} \pm 10^{\circ}$ (c = 0,442; CHCl₃). UV.: λ_{max} 255 (4,19), 311 (3,66), 326 (3,64); λ_{min} 237 (3,98), 285 (3,30), 320 (3,63). IR. (CDCl₃): 1754 und 1724 (-COOCH₃), 1610 (Indolin); (KBr): 1762 und 1732 (-COOCH₃), 1609. NMR.: 7,16 (D; J = 8 Hz, 1 H, H-C(9) oder H-C(14')), 7,05–6,70 (M; 3 H, H-C(14') oder H-C(9)), H-C(16'), H-C(11)), 6,58 (T; J = 8 Hz, 1 H, H-C(10)), 6,45 (T; J = 8 Hz, 1 H, H-C(15')), 6,04 (D; J = 8 Hz, 1 H, H-C(12)), 5,35 (Q; J₁ = 7 Hz, J₂ = 1–2 Hz, 1 H, H-C(19)), 5,07 (D; J = 4,5 Hz, 1 H, H-C(16)), 4,51 (breites D; J = 12–13 Hz, 1 H, H_α-C(21) oder H_β-C(21)), 3,66 (S; 3 H, -COOCH₃), 1,61 (Q; J₁ = 7 Hz, J₂ = 2 Hz, 3 H, >C=CH-CH₃), 0,52 (D; J = 7 Hz, 3 H, >CH-CH₃). Massenspektrum: 614 (M⁺, 41), 555 (6), 506 (4), 492 (4), 478 (19), 307 (M⁺⁺, 6), 135 (100), 124 (31), 123 (18), 122 (13), 121 (4), 107 (40). CR.: rotviolett → gelbbraun.

Hochoaufgelöste Pike im Massenspektrum:

Gef.	Ber.	Summen- formel	Gef.	Ber.	Summen- formel
614,3614 ± 0,0031	614,3621	C ₄₀ H ₄₆ N ₄ O ₂	135,1046 ± 0,0007	135,1048	C ₉ H ₁₃ N
555,3476 ± 0,0028	555,3488	C ₃₈ H ₄₃ N ₄	124,1122 ± 0,0007	124,1126	C ₈ H ₁₄ N
478,2476 ± 0,0024	478,2494	C ₃₁ H ₃₂ N ₃ O ₂	107,0732 ± 0,0005	107,0735	C ₇ H ₉ N

6',7'-Dihydro-pycnanthin erwies sich identisch mit dem Alkaloid Pleiomutinin aus *Pleiocarpa mutica* BENTH. [8] (IR., Massenspektren, Dünnschichtchromatogramme). 6 lässt sich nicht weiterhydrieren, ausgenommen unter Perhydrierungsbedingungen.

9. 6',7',8',9'-Tetrahydro-8',9'-chano-pycnanthin (7). - 9.1. In 10 ml Essigsäure-äthylester hat man 57 mg Pycnanthin (2) in Gegenwart von 108 mg ADAMS-Katalysator und 50 mg festem Kaliumcarbonat hydriert. Nach dem Abfiltrieren der festen Bestandteile wurde das Filtrat zur Trockene gebracht, in Äther aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Der nach dem Vertreiben des Äthers zurückbleibende farblose Lack (56 mg) wurde an Silicagel mit Benzol/Essigester/Methanol 2/2/1 chromatographiert. Man erhielt 35 mg der amorphen, wenig beständigen Base 7. $[\alpha]_D^{25} = +177^{\circ} \pm 5^{\circ}$ (c = 1,01; CHCl₃). UV.: λ_{max} 255 (4,10), 311 (3,59), 326 (3,56); λ_{min} 237–238 (3,90), 285 (3,74), 320 (3,55). IR. (CHCl₃): 1754, 1722 und (vermutlich von einer Verunreinigung herrüh-

rend) 1706 ($-\text{COOCH}_3$), 1609 (Indolin). Massenspektrum: 616 (M^+ , 29), 557 (14), 480 (6), 308 (M^{++} , 7), 135 (100), 107 (31). CR.: blauviolett \rightarrow gelbbraun.

Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum:

Gef.	Ber.	Summenformel	Gef.	Ber.	Summenformel
616,3770 \pm 0,0031	616,3777	$\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_2$	135,1048 \pm 0,0007	135,1048	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}$
557,3650 \pm 0,0027	557,3645	$\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_4$	107,0732 \pm 0,0005	107,0735	$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$
480,2644 \pm 0,0024	480,2650	$\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2$			

9.2. Katalytische Hydrierung von Pycnanthin (59 mg) in 10 ml 10-proz. methanolischer Essigsäure mit 39 mg Platinoxid für 12 Std. ergab nach der Aufarbeitung (Verdünnen mit Wasser, Basifizierung mit Kaliumcarbonat, Austreiben des Methanols, Ätherextraktion) ein Produkt, welches zu ca. 30% aus 6',7'-Dihydropycnanthin (**6**), ca. 40% 6',7',8',9'-Tetrahydro-8',9'-chano-pycnanthin (**7**) und ca. 30% einer neuen Verbindung bestand. Die Trennung dieses Gemisches erfolgte chromatographisch an Silicagel mit Benzol/Essigester/Methanol 4/4/1 als Eluierungsmittel. Als erstes wurde die neue, amorphe Verbindung **8** ($N_{(b')}$ -Methyl-6',7',8',9'-tetrahydro-8',9'-chano-pycnanthin) mit ähnlicher CR. wie **7** eluiert; sie erwies sich als sehr instabil. Massenspektrum: 630 (M^+ , 34), 571 (14), 533 (11), 519 (9), 507 (4), 494 (6), 490 (3), 355 (2), 315 (M^{++} , 5), 135 (100), 107 (52).

Neben 6',7'-Dihydropycnanthin (**6**) konnte diese Verbindung als Hauptprodukt bei einer 72-stdg. Hydrierung unter gleichen Bedingungen erhalten werden; **7** wurde unter diesen Versuchsbedingungen nicht mehr isoliert.

10. Reduktion von $N_{(b')}$ -Methyl-6',7',8',9'-tetrahydro-8',9'-chano-pycnanthin (**8**) zum Alkohol **8a**: 15 mg der Verbindung **8** wurden mit einem Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid in abs. Äther behandelt. Nach der Aufarbeitung (vgl. Experiment 7) chromatographierte man das weitgehend einheitliche Produkt an Silicagel, zunächst mit Benzol/Essigester 1/1 und anschliessend mit Benzol/Essigester/Methanol 3/3/1. Die an der Luft unbeständige Verbindung zeigte eine blau-violette CR. und gab das folgende Massenspektrum: 602 (M^+ , 31), 573 (28), 572 (32), 571 (68), 505 (11), 491 (19), 479 (8), 387 (20), 301 (M^{++} , 16), 135 (100), 107 (50).

11. $N_{(b')}$ -Acetyl-6',7',8',9'-tetrahydro-8',9'-chano-pycnanthin (**9**): 29 mg **7** wurden 20 Std. bei 20° mit 2 ml Acetanhydrid/Pyridin (1/1) behandelt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels chromatographierte man den Rückstand an Silicagel mit Aceton/*n*-Hexan 1/1 und erhielt 25 mg amorphes **9**. UV.: λ_{max} 255 (4,12), 311 (3,61), 326 (3,58); λ_{min} 238 (3,92), 284 (3,20), 320–321 (3,56). IR. (CHCl_3): 1755 und 1724 (COOCH_3), 1629 (N-COCH_3), 1610 (Aromat). Massenspektrum: 658 (M^+ , 5), 599 (6), 522 (4), 329 (M^{++} , 4), 135 (100), 124 (40), 107 (42). CR.: blau-violett \rightarrow orange.

12. Zink/Salzsäure-Reduktionen von Pycnanthin (**2**). – 12.1. 50 mg Pycnanthin kochte man 1 Std. mit 10 ml 3*N* Salzsäure und 2 g Zinkstaub unter Rückfluss. Der Zinkstaub wurde abfiltriert und mehrmals mit Wasser gewaschen. Das Filtrat stellte man ammoniakalisch, extrahierte mit Äther und chromatographierte den Rückstand der Ätherextraktion an Silicagel mit Aceton/Hexan 1/1. Es wurden drei Fraktionen aufgefangen:

12.1.1. Die zuerst eluierte Substanz, *Iso-dihydropleiocarpamin* (**10**), kristallisierte aus Aceton (11 mg). Smp. 127–130°. UV.: λ_{max} 251 (4,07), 303 (3,49); λ_{min} 225 (3,43), 277 (2,99); in 0,5*N* wässriger Salzsäure: λ_{max} 242 (4,03), 292 (3,42); λ_{min} 266–267 (2,57); in wässriger konz. Salzsäure: λ_{max} 242 (4,02), 292 (3,53); λ_{min} 270 (3,33). IR. (CHCl_3): 1760 und 1725 ($-\text{COOCH}_3$), 1610 (Indolin). Massenspektrum: 324 (M^+ , 62), 309 (5), 296 (11), 265 (100), 237 (33), 171 (9), 144 (7), 132 (19), 125 (11). CR.: dunkelrot \rightarrow hellgrünblau.

12.1.2. Die zweite, nicht kristallisierende, dünnschichtchromatographisch einheitliche Fraktion (9,7 mg) wurde bei 130–140°/10⁻³ Torr destilliert; es handelt sich um ein Gemisch aus $N_{(a)}$ -Methyl-6,7-dihydro-tuboxenin (**15**, ca. 45%) und $N_{(a)}$ -Methyl-6,7-dihydro-isotuboxenin (**16**, ca. 55%). (Das Mischungsverhältnis wurde NMR.-spektroskopisch geschätzt.) UV.: λ_{max} 255 (3,94), 307 (3,43); λ_{min} 232 (3,55), 278 (2,77). IR. (CHCl_3): 1605 (Indolin). NMR.: 7,15 (*D*; *J* = 8 Hz, 1 H, H-C(14), 7,10 (*T*; *J* = 8 Hz, 1 H, H-C(16), 6,70 (*T*; *J* = 8 Hz, 1 H, H-C(15), 6,41 (*D*; *J* = 8 Hz, 1 H, H-C(17), 6,19 (*M*; 1 H, H-C(6), 5,73 (*M*; 1 H, H-C(7), 3,94 (*Q*; 1 H, *J*₁ = 18 Hz, *J*₂ = 5 Hz, H α -C(8) oder H β -C(8)), 2,86 (*S*; N(a)-CH₃, 45%), 2,83 (*S*; N(a)-CH₃, 55%), 1,02 (*D*; *J* = 7 Hz, $>\text{CHCH}_3$, 45%), 0,46 (*D*; $>\text{CHCH}_3$, 55%). Massenspektrum: 292 (M^+ , 100; gef. 292,1947 \pm 0,0015 für

$C_{20}H_{24}N_2 = 292,1939$, 186 (88), 172 (56), 171 (27), 170 (50), 158 (40), 135 (24), 134 (38), 120 (14).
CR.: kirschrot.

12.1.3. Auch die letzte Fraktion (6 mg) konnte nicht kristallisiert werden. Ein bei 130–140°/10⁻³ Torr destilliertes Präparat erwies sich als 6,7-Dehydrotuboxenin (**13**)/6,7-Dehydroisotuboxenin (**14**)-Gemisch. UV.: λ_{max} 244 (3,80), 295 (3,45); λ_{min} 228–230 (3,63), 270–271 (3,12). IR. (CHCl₃): 3390 (NH), 1721, 1656, 1608 (Indolin). Massenspektrum: 278 (M^+ , 60), 172 (100), 171 (46), 158 (37), 157 (27), 156 (48), 144 (28), 143 (23), 134 (33).

Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum:

Gef.	Ber.	Summenformel	Gef.	Ber.	Summenformel
278,1785 ± 0,0014	278,1783	C ₁₉ H ₂₂ N ₂	156,0809 ± 0,0008	156,0813	C ₁₁ H ₁₀ N
172,1127 ± 0,0009	172,1126	C ₁₂ H ₁₄ N	144,0814 ± 0,0007	144,0813	C ₁₀ H ₁₀ N
158,0965 ± 0,0008	158,0970	C ₁₁ H ₁₂ N	134,0967 ± 0,0007	134,0970	C ₉ H ₁₂ N

12.2. Reduktive Spaltung von Pycnanthin (**2**) unter deuterierenden Bedingungen: 5 mg Pycnanthin wurden in 2 ml 2N DCl 1 Std. mit einem Überschuss an Zinkstaub behandelt. Nach der Aufarbeitung (K₂CO₃, NH₄OH) destillierte man den Rückstand (140°/10⁻³ Torr); das farblose Destillat bestand nach dünnschichtchromatographischer Analyse aus Iso-dihydropleiocarpamin (**10**), den N_(a)-Methyl-6,7-dehydro-tuboxenin-Isomeren (**15**, **16**) und den 6,7-Dehydrotuboxenin-Isomeren (**13**, **14**). Massenspektrum (Die Pikintensitäten sind dem Zählpektrum der 5-Komponenten-Mischung entnommen): 328 (62), 313 (3), 295 (92), 280 (64), 269 (87), 259 (25), 240 (25), 189 (70), 188 (34), 175 (54), 174 (100), 173 (71), 161 (38), 160 (42), 159 (26), 158 (34), 135 (75), 134 (80).

Der Rückstand im Destillationskolben bestand aus kristallisiertem d₃-Pycnanthin (d₃-**2**). Massenspektrum: 615 (M^+ , 90), 556 (8), 509 (5), 495 (4), 481 (4), 135 (100), 123 (13), 121 (11), 107 (50).

13. Zink/Salzsäure-Reduktion von Pleiocarpamin (**1**): 1 mg Pleiocarpamin wurde zu einer Mischung von 2 ml 3N Salzsäure und einem Überschuss von Zinkstaub gegeben und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung analog Versuch 12.1. ergab ein Produkt, das auf Grund von Dünnschichtchromatogrammen (4 Lösungsmittelsysteme) zu ≈ 90% aus Iso-dihydropleiocarpamin (**10**) und zu ≈ 10% aus 2,7-Dihydropleiocarpamin (**4**) [2] bestand.

14. Reduktive Spaltung von 6',7'-Dihydropycnanthin (**6**): Mit einem grossen Überschuss von Zinkstaub (2 g) wurden 38,5 mg 6',7'-Dihydropycnanthin in 10 ml 3N Salzsäure unter Rückfluss gekocht. Nach 1,5 Std. wurde wie bei Versuch 11 aufgearbeitet. Das Rohprodukt bestand laut Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; Chloroform/Methanol 4/1) aus Isotuboxenin (**12**), Spuren von Tuboxenin (**11**), Iso-dihydropleiocarpamin (**10**) und N_(a)-Methyl-tuboxenin (**20**). Durch präparative Dünnschichtchromatographie (Chloroform/Methanol 4/1) konnten 3 mg eines farblosen Lackes erhalten werden, der sich dünnschichtchromatographisch (3 Lösungsmittelsysteme) und massenspektrometrisch als identisch mit Isotuboxenin (**12**) erwies. Das erhaltene Präparat war weder durch Destillation (100–120°/10⁻³ Torr) noch durch die Aufarbeitung für basische Stoffe (0,2N HCl; K₂CO₃; Äther) in sein Isomeres **11** überführbar.

15. Säurekatalysierte Hydrolyse von Pycnanthin (**2**). – 15.1. Isolierung von (+)-Pleiocarpamin (**1**) und der 6,7-Dehydrotuboxenine (**13** und **14**): (Vorversuch): 30,2 mg Pycnanthin (**2**) behandelte man 1 Std. bei 120° (im Hochvakuum abgeschmolzenes Rohr) mit 15 ml abs. methanol. Salzsäure. Anschliessend versetzte man mit Wasser, gab K₂CO₃ zu, vertrieb das Methanol in Stickstoffatmosphäre und extrahierte die wässrige Lösung mit Äther. Dünnschichtchromatographisch liessen sich im Ätherrückstand Pleiocarpamin und 6,7-Dehydrotuboxenin nachweisen. Durch präparative Dünnschichtchromatographie konnte ein 6,7-Dehydrotuboxenin-Präparat erhalten werden, welches sich mit dem in Versuch 12.1.3. beschriebenen Gemisch (**13** und **14**) als identisch (IR., Massenspektrum) erwies.

15.2. Nachweis von Formaldehyd: 2 mg Pycnanthin (**2**) wurden mit 3 ml 3N wässriger Salzsäure in einer Destillationsapparatur gekocht. Der erste ml des Destillates ergab mit dem Chromotropsäure-Reagenz (1 mg des Natriumsalzes der Chromotropsäure in 0,5 ml 70-proz. Schwefelsäure) nach Zusatz eines Stüches Magnesium beim Erwärmen eine violette Farbe. Die Blindprobe verlief negativ.

16. *Säurekatalysierte Spaltung von 6',7'-Dihydropycnanthin (6)*: Auf 25 mg 6',7'-Dihydropycnanthin liess man 15 ml abs. methanolische Salzsäure im Hochvakuum einwirken (123°, 1 Std.). Anschliessend verdünnte man mit Wasser, stellte die Lösung mit K_2CO_3 alkalisch, vertrieb im Vakuum das Methanol und extrahierte mit Äther. Der Ätherrückstand (23 mg), an Silicagel chromatographiert (Benzol/Essigester/Methanol 2/2/1), ergab 4 mg (+)-*Pleiocarpamin (1)* als farblosen Lack, welcher sich mit authentischem Material durch IR., Dünnschichtchromatogramme (3 Lösungsmittelsysteme), Massenspektrum und optische Rotation ($[\alpha]_D^{23} = +128^\circ \pm 9^\circ$; $c = 0,221$; Chloroform) identifizieren liess. Ausserdem konnten ca. 4 mg eines *Tuboxenin (11)*/*Isotuboxenin (12)*-Gemisches erhalten werden, dessen Komponenten nach Destillation im Kugelrohr (100–120°/10⁻³ Torr) dünnschichtchromatographisch und massenspektrometrisch mit natürlichem Vergleichsmaterial identifiziert wurden.

17. *Säurekatalysierte Spaltung von 6',7',8',9'-Tetrahydro-8',9'-chano-pycnanthin (7)*: Unter Stickstoff erwärmte man 33 mg 6',7',8',9'-Tetrahydro-8',9'-chano-pycnanthin mit ca. 5 ml 4N wässriger Salzsäure 4 Std. auf 85°. Anschliessend wurde mit Ammoniak und Chloroform aufgearbeitet. Der Rückstand des Chloroformauszuges (28,7 mg) wurde an Kieselgel mit Chloroform – 4% Methanol enthaltend – chromatographiert. Die zuerst eluierte (ca. 5 mg) Fraktion konnte mit *Pleiocarpamin (1)* (Dünnschichtchromatogramm, IR.- und Massenspektren) identifiziert werden. Zuletzt wurden ca. 6 mg *8,9-Dihydro-8,9-chano-isotuboxenin (17)* erhalten. UV.: λ_{max} 244, 293; λ_{min} 226, 270. IR. ($CHCl_3$): 3390 (NH), 1605 (Indolinbande). NMR.: 7,10–6,50 (M; Aromat. Protonen), 0,73 (verzerrtes T; C(5)- $CH_2-CH_2-CH_3$), 0,37 (D; J = 7 Hz, $>CH-CH_3$). Massenspektrum: 282 (M⁺, 36), 267 (11), 185 (58), 171 (17), 158 (15), 157 (12), 156 (18), 145 (29), 144 (100), 138 (20). CR.: orange.

18. *N_(a), N_(b)-Diacetyl-8,9-dihydro-8,9-chano-isotuboxenin (18)*: 3 mg der Base **17** acetylierte man bei 20° mit 1 ml Essigsäureanhydrid/Pyridin (1/1). Nach der üblichen Aufarbeitung destillierte man (140°/10⁻³ Torr) den Alkaloidrückstand. Der farblose Lack hat die folgenden Eigenschaften: UV.: λ_{max} 252–254 (4,10), 283–284 (3,45), 288 (3,46), 292 (3,40); λ_{min} 230–231 (3,41), 275–276 (3,35), 285–286 (3,37), 291 (3,39). IR. ($CHCl_3$): 1637 (sehr breit). Massenspektrum: 366 (M⁺, 100, Gef. 366,2295 ± 0,0018 für $C_{23}H_{30}N_2O_2 = 366,2307$), 351 (13), 323 (74), 308 (22), 306 (22), 294 (14), 281 (21), 265 (24), 264 (40), 255 (23), 252 (36), 250 (14), 244 (20), 238 (28), 227 (12), 222 (22), 213 (33), 203 (22), 202 (22), 194 (12), 185 (40), 171 (20), 169 (20), 157 (31), 156 (29), 144 (39), 143 (31), 130 (39), 123 (26), 115 (20).

19. *Zink/Salzsäure-Behandlung von 6,7-Dehydrotuboxenin-Gemisch (13, 14) bzw. von Tuboxenin (11) in Gegenwart von Formaldehyd*: 2 mg eines ca. 1/1-Gemisches von **13** und **14** wurden in Gegenwart von 800 mg Zinkstaub und 2,5 ml 3N wässriger Salzsäure unter Rückfluss gekocht. Dazu gab man 3 Mol.-Äquiv. Formaldehyd in wässriger Lösung. Nach 1,5 Std. wurde wie bei Versuch 12.1. aufgearbeitet. Man isolierte nur Ausgangsmaterial (dünnschichtchromatographisch) und nicht die korrespondierenden N-Methyl-Verbindungen. Der Versuch wurde dreimal mit dem selben Resultat wiederholt.

Ebenfalls nur Ausgangsmaterial liess sich bei der analogen Behandlung von Tuboxenin (**11**) nachweisen.

20. *Zink/Salzsäure-Behandlung von Tuboxenin (11)*: Eine Mischung von 5 mg Tuboxenin, 3 ml 3N wässriger Salzsäure und einem Überschuss an Zinkstaub kochte man 1 Std. unter Rückfluss. Aufarbeitung wie bei Versuch 12.1. ergab einen farblosen Lack, der bei 100–120° 0,001 Torr destillierte und dann partiell kristallisierte. Dünnschichtchromatographisch und NMR.-spektroskopisch (berechnet auf Grund der Integrale für die $>C(20)H-CH_3$ -Gruppen in **11** (0,81 ppm) und **12** (0,52 ppm)) liess sich neben ca. 90% Tuboxenin ca. 10% Isotuboxenin (**12**) nachweisen.

Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum von Tuboxenin (**11**):

Gef.	Ber.	Summenformel	Gef.	Ber.	Summenformel
280,1941 ± 0,0014	280,1939	$C_{19}H_{24}N_2$	136,1125 ± 0,0007	136,1126	$C_9H_{14}N$
171,1046 ± 0,0009	171,1048	$C_{12}H_{13}N$	123,1047 ± 0,0007	123,1048	$C_8H_{13}N$
156,0809 ± 0,0008	156,0813	$C_{11}H_{10}N$	110,0976 ± 0,0006	110,0970	$C_7H_{12}N$

21. *Äquilibrierung von Tuboxenin (11) und Isotuboxenin (12) in Salzsäure*: 1 mg Tuboxenin erhitzte man 5 Std. auf 110° mit 1 ml 3N wässriger Salzsäure (im Hochvakuum abgeschmolzenes

Rohr). Nach Zusatz von festem Kaliumcarbonat im Überschuss ätherte man die Basen aus. Die Ätherphase gab nach dem Verdampfen des Lösungsmittels einen farblosen Lack, der ein Tuboxenin-Massenspektrum zeigte und sich dünnschichtchromatographisch als ein 5/2-Gemisch von Tuboxenin und Isotuboxenin erwies.

Dasselbe 5/2-Gemisch von **11** und **12** erhielt man beim Behandeln von 1 mg Isotuboxenin (**12**), verunreinigt mit ca. 5% Tuboxenin (**11**) unter völlig gleichen Reaktionsbedingungen.

22. *Behandlung von Tuboxenin (11) mit DCl*: Eine Lösung von 1,6 mg Tuboxenin in 1,5 ml 2N D₂O–DCl erwärmte man 12 Std. auf 110° in einem im Hochvakuum abgeschmolzenen Rohr. Aufarbeitung wie bei Versuch 21 ergab ein 15,17-Dideutero-tuboxenin/15,17-Dideutero-isotuboxenin-Gemisch analog Versuch 21 (dünnschichtchromatographisch). Massenspektrum nach Behandlung der Probe mit H₂O: 282 (M⁺, 100), 173 (75), 158 (30), 136 (50), 123 (60), 110 (50).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] F. LEUZINGER, M. HESSE & H. SCHMID, *Helv.* **51**, 1641 (1968).
 - [2] M. HESSE, W. v. PHILIPSBORN, D. SCHUMANN, G. SPITELLER, M. SPITELLER-FRIEDMANN, W. I. TAYLOR, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **47**, 878 (1964).
 - [3] K. BIEMANN & G. SPITELLER, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 4578 (1962).
 - [4] A. R. BATTERSBY & D. A. YEOWELL, *J. chem. Soc.* **1964**, 4419.
 - [5] F. BARTLETT, W. I. TAYLOR & RAYMOND-HAMET, *C. r. hebdom. Séances Acad. Sci.* **249**, 1259 (1959); M. F. BARTLETT & W. I. TAYLOR, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 5941 (1960); J. TROJANEK, Z. KOBLIKOVÁ & K. BALHÁ, *Chemistry & Ind.* **1965**, 1261; W. KLYNE, R. J. SWAN, N. J. DASTOOR, A. A. GORMAN & H. SCHMID, *Helv.* **50**, 115 (1967).
 - [6] A. A. GORMAN & H. SCHMID, *Monatsh. Chem.* **97**, 1554 (1967).
 - [7] M. HESSE, H. HÜRZELER, C. W. GEMENDEN, B. S. JOSHI, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 689 (1965); M. HESSE, F. BODMER, C. W. GEMENDEN, B. S. JOSHI, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, *Helv.* **49**, 1173 (1966).
 - [8] W. G. KUMP & H. SCHMID, *Helv.* **44**, 1503 (1961).
 - [9] M. HESSE, «Indolalkaloide in Tabellen», Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964; Ergänzungswerk 1968.
 - [10] H. F. HODSON & G. F. SMITH, *J. chem. Soc.* **1957**, 1877.
 - [11] H. BICKEL, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **38**, 649 (1955).
 - [12] C. KUMP, J. SEIBL & H. SCHMID, *Helv.* **47**, 358 (1964).
 - [13] W. G. KUMP, M. B. PATEL, J. M. ROWSON & H. SCHMID, *Helv.* **47**, 1497 (1964).
 - [14] H. SCHMID *et al.*, unveröffentlichte Ergebnisse.
 - [15] C. DJERASSI, S. E. FLORES, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON, L. J. DURHAM, J. LE MEN, M.-M. JANOT, M. PLAT, M. GORMAN & N. NEUSS, *Proc. nat. Acad. Sci.* **48**, 113 (1962).
 - [16] C. KUMP, J. J. DUGAN & H. SCHMID, *Helv.* **49**, 1237 (1966).
 - [17] M. BARFIELD & D. M. GRANT, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1899 (1963).
 - [18] H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **33**, 572 (1950).
 - [19] N. NEUSS, «Physical Data of Indole and Dihydro-Indole Alkaloids», Eli Lilly & Co., Indianapolis 6, Indiana, USA, Edn. 1959–1964.
-