

185. Die Alkaloide aus *Hedranthera barteri* (Hook. f.) Pichon¹⁾139. Mitteilung über Alkaloide²⁾von **V. Agwada, M. B. Patel, M. Hesse** und **H. Schmid**Faculty of Pharmacy, University of Khartoum, Sudan,
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(16. VII. 70)

Summary. From the root bark of the apocynacea *Hedranthera barteri* (Hook. f.) Pichon were isolated the known indole alkaloids vobtusine (1), voacamine (2), callichiline (3), voacangine (4) and conoflorine (5), as well as the unknown plant bases amataine, goziline and owerreine, and also beninine and 1,2-dehydrobeninine. The structures of the two last mentioned alkaloids were shown in an earlier publication to be 6 and 7, respectively. Amataine, goziline and owerreine are bis-indole alkaloids, which on the basis of their chemical and spectroscopic (especially mass spectroscopic) properties have been assigned the structures 8, 9 and 10, respectively.

Aus der Wurzelrinde der Apocynacee *Hedranthera barteri* (Hook. f.) Pichon [*Callichilia barteri* (Hook. f.) Stapf] wurden bisher die Alkaloide (+)-Vobtusin [2] und (–)-Callichilin [2] isoliert. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Isolierung von sechs weiteren Basen.

5 kg gemahlene Wurzelrinde von *H. barteri* extrahierte man erschöpfend mit Äthanol. Die alkoholische Lösung wurde eingeengt, mit 2N Salzsäure versetzt und von den fettartigen Bestandteilen durch Ausschütteln mit Petroläther befreit. Die saure, wässrige Lösung stellte man nun ammoniakalisch und extrahierte die Pflanzenbasen mit Chloroform. Der Rückstand des Chloroformauszuges (ca. 30 g) wurde mit Methanol ausgekocht. Der Methanolauszug schied nach dem Abkühlen zur Hauptsache Vobtusin (1) ab. Das Filtrat wurde eingedampft und mit Aceton ausgekocht.

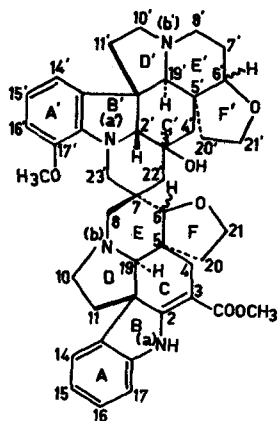
Der acetonlösliche Anteil gab nach mehreren chromatographischen Trennoperationen die in Tabelle 1 aufgeführten Alkaloide. (+)-Vobtusin (1) [3] [4], Voacamin (2) [5], (–)-Callichilin (3) [6] [7], (–)-Voacangin (4) [8] und (+)-Conoflorin (5) [9] wurden mit den entsprechenden authentischen Präparaten durch Schmelzpunkte, Rf-Werte, UV-, IR- und Massenspektren identifiziert. Auch die spezifischen Drehungen der Basen 1, 3, 4 und 5 stimmen mit den publizierten Daten überein; von Voacamin (2) konnte aus Materialmangel keine Drehung bestimmt werden. Die Charakterisierung von Vobtusin (1) und Callichilin (3) sowie von Beninin (6) und 1,2-Dehydrobeninin (7) ist ausführlich in den Arbeiten [3] bzw. [6] beschrieben.

Bei der Auftrennung der «monomeren» Indolalkaloid-Fraktion wurde noch eine Verbindung 11³⁾, C₂₃H₃₀N₂O₃, isoliert. Die Base besitzt ein 7-Methoxyindol-Chromophor und zeigt im IR. (CCl₄) neben der Absorption für NH (3413 cm⁻¹) und Methoxyindolin (1621 und 1595 cm⁻¹) noch eine Absorption für eine Ketogruppe bei 1721 cm⁻¹. Das Massenspektrum der Base 11 ist durch den Basispik *m/e* 325 (C₂₀H₂₅N₂O₂), ent-

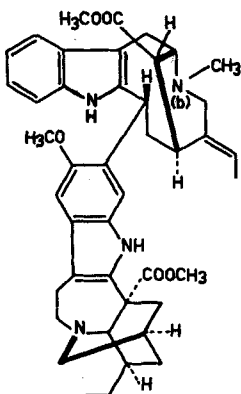
¹⁾ Teil der Dissertation V. Agwada, Universität Zürich.

²⁾ 138. Mitteilung: [1].

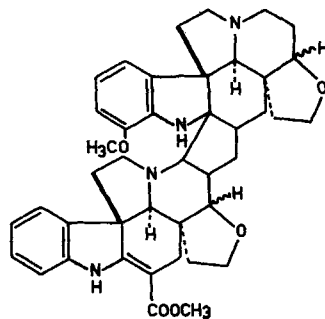
³⁾ In [3] als Callinin bezeichnet.



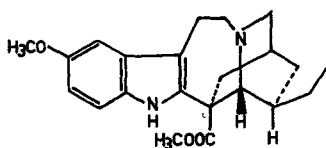
1, Vobtusin



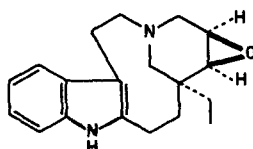
2, Voacamin



3, Callichilin

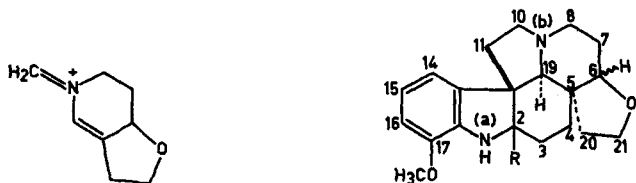
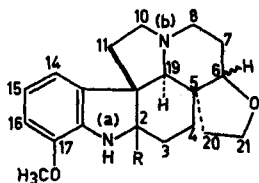


4, Voacangin



5, Conoflorin

sprechend einem Verlust von C_3H_5O (57 u) aus M^+ , und den Fragment-Ionenpik m/e 138 (a), vgl. [3], gekennzeichnet. Auf Grund dieser Daten kann die Base als Additionsprodukt von 1,2-Dehydrobeninin (7) mit Aceton entsprechend Formel 11

a, m/e 138

11, R = $CH_2-CO-CH_3$

6, R = H, Beninin

12, R = $CH_2-CHOH-CH_3$

aufgefasst werden. Es handelt sich zweifellos um ein während der Aufarbeitung der Droge (bei der Aceton verwendet wurde) gebildetes Artefakt.

Base 11 lässt sich im Gegensatz zu Beninin (6) nicht am $N_{(a)}$ acetylieren (Pyridin/Acetanhydrid, 24 Std., 40°), was wohl auf den am C-2 haftenden Substituenten zurückzuführen ist (vgl. die ähnlichen Verhältnisse beim Callichilin (3) [6]). Mit Lithiumaluminiumhydrid entsteht die Hydroxylverbindung 12 ($M^+ = 384$; Fragment-Ionen bei m/e 325, 138). Mit heisser, wässriger 2N Salzsäure tritt Retro-Aldol-Reaktion zu 1,2-Dehydrobeninin (7) und Aceton ein [3]. Die Menge des 1,2-Dehydrobeninins reichte nicht aus, um Base 11 daraus zu resynthetisieren. Als Modellreaktion wurde

Tabelle 1. Alkaloide aus Hedranthera barteri

Name	For- mel- Nr.	Iso- lierte ^{a)} Menge [mg]	Molekular- formel	M ⁺	Smp. °C	[α] _D ^{c)} CHCl ₃	UV.-Maxima in nm (log ϵ) in 95,5-proz. Äthanol S = Schulter	Ce(SO ₄) ₂ -Reaktion	R _v - Wert ^{e)}
Vobtusin	1	731,6	C ₄₃ H ₅₀ N ₄ O ₆	718	300 ^{b)}	-352°	235 _s (4,08), 265 (4,07), 299 (4,15), 324-325 (4,21)	blau	1,00
Amatain	8	199,0	C ₄₃ H ₄₈ N ₄ O ₆	716	216-221	-262°	262 (4,02), 298 (4,12), 326-328 (4,22)	blau → farblos	1,20
Voacamin	2	15,1	C ₄₃ H ₅₂ N ₄ O ₅	704	220 ^{b)}	-	225 (4,71), 287 (4,24), 295 (4,25)	hellbraun	1,00
Gozilin	9	2,8	C ₄₃ H ₅₀ N ₄ O ₅	702	260 ^{b)}	-337°	268 (4,08), 300 (4,12), 324-326 (4,19)	blau	1,27
Owerrein	10	12,5	C ₄₃ H ₄₈ N ₄ O ₆	700	265 ^{b)}	-496°	272 _s (4,10), 298 (4,20), 327 (4,23)	hellgrün	1,33
Callichilin	3	613,0	C ₄₂ H ₄₆ N ₄ O ₅	688	208-210	-437°	252 _s (3,95), 298 (4,13), 326 (4,19)	grün → schwarzblau	1,31
Voacangin	4	38,0	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₃	368	137-138	-28°	225 (4,46), 286 (3,98), 298 (3,94)	gelblich	1,33
Beninin	6	11,4	C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₂	326	225-227	^{e)}	246 (3,85), 291 (3,43)	weinrot	0,90
1,2-Dehy- drobeninin	7	4,5	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂	324	-	-	248-252 _s (3,63-3,62), 298-304 (3,56)	weinrot	0,90
Conoflorin	5	4,8	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O	296	165-167	+31° ^{d)}	229-230 (4,51), 286 (3,89), 292 (3,85)	rosa → violett	1,30

a) Die isolierte Menge bezieht sich auf 10 g Rohalkaloide.

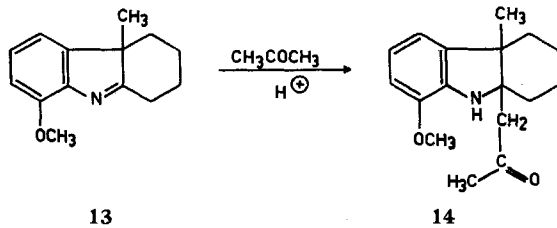
b) Zersetzungsbeginn.

c) N-Acetylbennin besitzt [α]_D = +11° (CHCl₃).

d) Die Angabe bezieht sich auf Methanol als Lösungsmittel.

e) R_v-Werte: Laufstrecke des Alkaloids/Laufstrecke von Vobtusin (1). Die Werte wurden auf Kieselgel-G (Merck)-Dünnschichtplatten mit Chloroform/Methanol = 25/4 bestimmt.

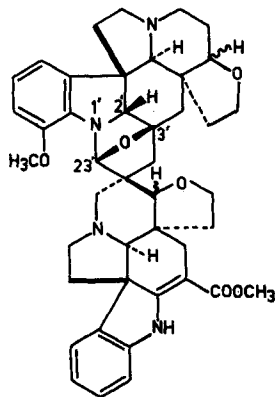
das Indolenin **13** mit Aceton unter Säurekatalyse zur Verbindung **14** kondensiert, die das erwartete UV-, IR.- und Massenspektrum zeigte.



Die neuen Bis-indolalkaloide sind Verwandte des Vobtusins (**1**).

Das *Amatain* (**8**) ist identisch mit dem Alkaloid *Grandifolin*, das *Moquet, Kunesch, Das, Poisson, Majumder, Raychaudhuri & Chatterjee* [10] aus *Voacanga grandifolia* *Miq.* isoliert haben. Über die Versuche, die zur Ableitung der Formel **8** für dieses Alkaloid führten, wird später eine gemeinsame Publikation des Pariser und des Zürcher Laboratoriums Aufschluss geben [11].

Owerrein (**10**) ist ein kristallisiertes Nebenalkaloid, welches nur in sehr kleiner Menge (ca. 13 mg aus 1,7 kg Droge) in *Hedranthera barteri* vorkommt. Seine physikalischen Daten sind sehr ähnlich denjenigen von Anhydrovobtusin (**15**), dem nicht



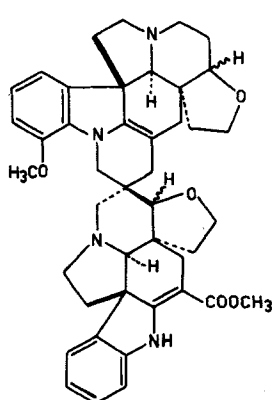
8, Amatain

kristallinen Wasserabspaltungsprodukt von Vobtusin (**1**), vgl. Tabelle 2. Gewisse Unterschiede zwischen beiden Substanzen bestehen bei den UV.- und Massenspektren. Auch zeigen die Farbreaktionen mit dem Cer(IV)-sulfat-Reagens Differenzen. Dünnschichtchromatographisch läuft Owerrein etwa doppelt so rasch wie Anhydrovobtusin. Es besteht somit kein Zweifel, dass beide Substanzen nicht identisch, aber sehr ähnlich gebaut sind, d. h. dass es sich bei Owerrein vermutlich um ein Stereoisomeres des Anhydrovobtusins handelt.

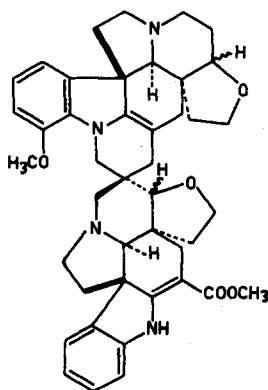
Das Differenzspektrum von Owerrein (**10**) und Echitovenin (**16**) entspricht weitgehend dem Differenzspektrum von Anhydrovobtusin (**15**) – Echitovenin (**16**), d. h. die Chromophore sind identisch. Auch in Owerrein ist daher als Haftstelle für die aromatische Methoxygruppe das C-17' anzunehmen. Im übrigen liess sich die Base mit dem Amatain (**8**) korrelieren, vgl. [11].

Tabelle 2. Charakteristische Daten von Owerrein (10) und Anhydrovobtusin (15)

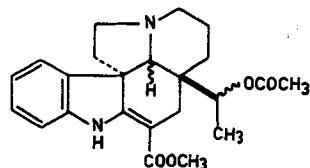
	Owerrein (10)	Anhydrovobtusin (15) [3]
Molekularformel	$C_{43}H_{48}N_4O_5$	$C_{43}H_{48}N_4O_5$
$[\alpha]_D$ in $CHCl_3$	-496° ($c = 0,61$)	-453° ($c = 0,89$)
UV. (96-proz. Äthanol)	272 _s (4,10), 298 (4,20), 327 (4,23)	294 (4,24), 324 (4,27)
λ_{max} nm (log ϵ)		
UV. λ_{max} Differenzspektrum (Äthanol) 10 oder 15/Echitovenin (16)	270 (4,00), 300–305 _s (3,72–3,70)	275 (4,04), 295 (3,86)
IR.	CCl_4 : 3390, 1718, 1681, 1610	$CDCl_3$: 3380 ($>NH$), 1713 (Enamin), 1672 und 1608 ($>N-C=C-COOCH_3$)
Cer (IV)-sulfat-Reaktion	hellgrün	schwach blau, nach grünlichgelb verbläsend
Massenspektrum m/e (%)	700 (45), 642 (10), 562 (53), 530 (8), 504 (18), 375 (7), 363 (4), 350 (9), 335 (8), 331 (6), 318 (8), 305 (7), 237 (23), 149 (13), 138 (100), 110 (8)	700 (70), 642 (20), 562 (100), 530 (25), 504 (39), 375 (7), 363 (12), 350 (2), 335 (-), 331 (18), 318 (-), 305 (23), 237 (8), 149 (25), 138 (77), 110 (12) Zusätzlich: 486 (16)



10, Owerrein



15, Anhydrovobtusin [3]



16, (+)-Echitovenin

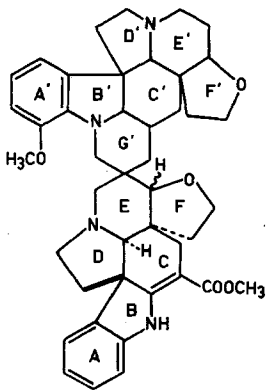
Von *Gozilin* (9) standen nur 2,8 mg zur Verfügung. Die kristallisierte Base ist vermutlich ein Dihydro-anhydrovobtusin. Katalytische Hydrierung von Anhydrovobtusin (15) mit Platin in Äthanol gab ein amorphes 2', 3'-Dihydro-anhydrovobtusin (17). An Hand der Modelle ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob die Anlagerung von Wasserstoff in α - oder β -Stellung zur benachbarten Tryptaminbrücke erfolgt. Beide Verbindungen zeigen in ihren physikalischen Daten, namentlich auch in den UV.-Absorptionen, sehr grosse Ähnlichkeit, vgl. Tabelle 3. Sowohl in *Gozilin* wie in Dihydro-anhydrovobtusin ist das β -Anilinoacrylsäure-Chromophor des unteren Teiles noch erhalten. Dies folgt namentlich aus den UV.-Spekren: Das Differenzspektrum von 2,3-Dihydro-anhydrovobtusin (17) und Echitovenin (16) entspricht demjenigen eines 7-Methoxyindolins (λ_{max} 264–265 nm (log $\epsilon = 4,02$), 303–304 (3,61); λ_{min} 240 (3,30), 282–283 (3,30)).

Tabelle 3. Vergleich der charakteristischen Daten von Gozilin (9) und 2',3'-Dihydro-anhydrovobtusin (17)

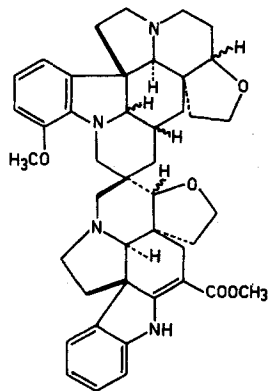
	Gozilin (9)	2',3'-Dihydro-anhydrovobtusin (17)
Molekularformel	$C_{43}H_{50}N_4O_5$	$C_{43}H_{50}N_4O_5$
UV. (95-proz. Äthanol)	268 (4,08), 300 (4,12), 324–326 (4,19)	265 (4,07), 300 (4,13), 326–328 (4,18)
λ_{max} nm (log ϵ)		
$[\alpha]_D$ (CHCl ₃)	– 337° ($c = 0,02$)	– 277° ($c = 0,03$) ^{a)}
ORD.-Spektrum (Chloroform)	250–254 ($[\phi] = +49000^\circ G$), 273–277 ($[\phi] = +14040^\circ T$), 303 ($[\phi] = +94770^\circ G$), 346 ($[\phi] = -52500^\circ T$), Schulter 290–300 ($[\phi] = +42000-+49000^\circ$)	260–265 ($[\phi] = +46900^\circ G$) ^{a)} , 275–280 ($[\phi] = +29420^\circ T$), 303 ($[\phi] = +98336^\circ G$), 343–346 ($[\phi] = -53300^\circ T$)
IR. (CHCl ₃)	3390, 2801, 1669, 1608	3390 ($>NH$), 2801 (C–H), 1672, 1608 ($>N-\overset{\curvearrowright}{C}=\overset{\curvearrowleft}{C}-CO_2CH_3$)
Cer(IV)-sulfat-Reaktion	blau	ultramarin
Massenspektrum m/e (%)	702 (42), 644 (20), 488 (49), 377 (44), 363 (6), 252 (9), 214 (15), 188 (18), 174 (24), 168 (15), 162 (10), 154 (16), 138 (100), 110 (21)	702 (100), 644 (10), 488 (4), 377 (78), 363 (8), 252 (9), 214 (19), 188 (10), 174 (24), 168 (16), 162 (–), 154 (21), 138 (77), 110 (14)

^{a)} in Methanol

Basierend auf dem Vergleich mit den Massenspektren von Vobtusin (1) und seinen Derivaten (vgl. [3]) können den Hauptfragmenten in den Massenspektren von Gozilin (9) und 2,3-Dihydro-anhydrovobtusin (17) die Formeln **a–f** zugewiesen werden. Da die Fragment-Ionen **a** (m/e 138), **d** (m/e 363), **e** (m/e 188) und **f** (m/e 174) bei gleichen, und **b** (m/e 488) und **c** (m/e 377) bei um 2 Masseneinheiten höheren Massenzahlen wie im Spektrum von Anhydrovobtusin (15) erscheinen, können 9 und 17 im oberen Teil keine Doppelbindung enthalten. Die Massenspektren von Gozilin und 2,3-Dihydro-anhydrovobtusin zeigen erwartungsgemäss grosse Ähnlichkeit mit demjenigen von Tetrahydro-anhydrovobtusin (vgl. [3]).

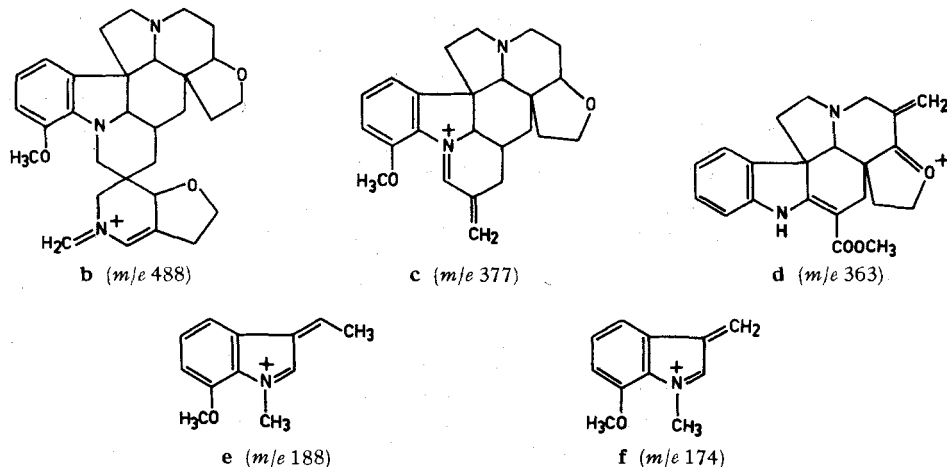


9, Gozilin



17, 2',3'-Dihydro-anhydrovobtusin

Die grosse Ähnlichkeit der ORD.-Kurven von Gozilin (9) und 2',3'-Dihydroanhydrovobtusin (17) lässt den Schluss zu, dass in beiden Verbindungen zumindest die unteren Hälften die gleiche absolute Konfiguration besitzen. Auf Grund der physikalischen Daten scheint Gozilin mit dem von *Kunesch* isolierten Desoxyvobtusin [12] identisch zu sein.



V. A. dankt der Eidgenössischen Stipendienkommission für die Ausrichtung eines Bundesstipendiums. Ferner danken wir Herrn Dr. A. A. Gorman für wertvolle Diskussionen, unserem Mikrolabor unter Leitung von Herrn H. Frohofer für die Aufnahme der IR.-Spektren, Herrn Dr. F. Burkhardt (F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel) für ORD.-Messungen und dem Schweizerischen Nationalfonds für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Smp. auf dem Kofler-Block. Spezifische Drehungen in Chloroform. UV.-Spektren in 95,5-proz. Äthanol; Angabe der Werte in nm (log ϵ). IR.-Spektren: Angaben in cm^{-1} . NMR.-Spektren bei 100 MHz, chemische Verschiebungen in ppm relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard (S = Singulett, D = Dublett, T = Triplett, Q = Quartett, M = Multipllett). Massenspektren mit CEC Instrument Typ 21-110B (Direkteinlass, 70 eV). Die genauen Massen wurden durch die «peak-matching»-Methode erhalten; Angaben in *m/e* (rel. %). Abdampf-Operationen im Rotationsverdampfer bei 50°/12 Torr. Dünnschichtchromatogramme an Kieselgel G (Merck). Präparative Chromatogramme an Silicagel (Merck, ϕ 0,05–0,20 mm). Farbreaktionen mit dem Cer(IV)-sulfat-Reagens (CR.) [13], vgl. Tab. 1.

1. *Isolierung.* 5 kg feingepulverte Wurzelrinde von *Hedranthera barteri* (Hook. f.) Pichon wurden erschöpfend mit Äthanol ausgezogen. Den Extrakt hat man eingedampft, mit 2N Salzsäure angesäuert, zur Entfernung der Fette mit Petroläther extrahiert, die wässrige Phase mit Ammoniak alkalisch gestellt und die Alkaloide mit Chloroform extrahiert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhielt man ca. 30 g Rohalkaloide.

10 g dieser Rohalkaloide wurden mit ca. 1 l Methanol ausgekocht, der Auszug anschliessend auf ein kleines Volumen im Vakuum eingengt und gekühlt. Über Nacht schieden sich Kristalle ab, die abfiltriert, mit heissem Methanol gewaschen und anschliessend getrocknet wurden (2,84 g, *Fraktion I*); es handelt sich um rohes Vobtusin. Das Filtrat wurde im Vakuum bei 25° abgedampft und der Rückstand mit heissem Aceton ausgezogen. Der acetonunlösliche Teil (*Fraktion II*, 1,14 g) wurde nicht weiter untersucht. Der acetonlösliche Teil (*Fraktion III*, 5,89 g) gab bei der Chromatographie an 30 g Silicagel mit den Lösungsmittelsystemen Hexan/Äther = 8/1 0,61 g der *Fraktion IIIA*, mit Hexan/Äther/Methanol = 1/1/0,25 1,6 g der *Fraktion IIIB* und mit Methanol 2,22 g der *Fraktion IIIC*. *Fraktion IIIC* wurde nicht näher untersucht.

Die Feinauftrennung der *Fraktion IIIA* an 20 g Silicagel mit dem Lösungsmittelsystem Hexan/Äther = 3/5 ergab bei Auffangen von 60 Fraktionen zu je ca. 5 ml folgendes Resultat: Fraktionen 1–8: 74,4 mg (Öl), 9–11: 47,2 mg (Voacangin), 14–18: 6,8 mg (Conoflorin), 19–48: 119,7 mg (Mischfraktionen, bestehend aus mehreren Nebenalkaloiden), 52–60: 99,6 mg (Callichilin); mit Methanol wurden noch 170,6 mg Substanz eluiert.

Durch Chromatographie der *Fraktion IIIB* an 30 g Silicagel mit Hexan/Äther/Methanol = 1/1/0,25 (Fraktionen von ca. 10 ml) erhielt man folgende Fraktionierung: Fraktionen 1–30: 47,3 mg (Gozilin, Owerrein, Base **11**), 31–60: 615,0 mg (Callichilin), 61–73: 17,0 mg (1,2-Dehydrobeninin), 74–200: 931,6 mg (Amatain und dessen Acetonkondensationsprodukt, Voacamin und Beninin). Eine Auftrennung der Fraktionen III B/1–30 wurde dünnschichtchromatographisch mit dem Lösungsmittelsystem Hexan/Äther/Methanol = 1/1/0,35 erreicht. Rechromatographie an Dünnschichtplatten der Fraktionen III B/74–200 mit dem Lösungsmittelsystem Chloroform/Methanol = 25/1 ergab schliesslich dünnschichtchromatographisch einheitliche Alkaloide, deren weitere Reinigung bei den Einzelalkaloiden aufgeführt ist.

2. *Vobtusin (1)*: Fraktion I (2,84 g) wurde an Kieselgel (30 g) mit Methanol chromatographiert. Die Vobtusin-Fraktionen wurden vereinigt und aus Methanol umkristallisiert (731,6 mg Vobtusin). Die Mutterlauge vereinigte man mit dem erschöpfenden Methanoleluat (1,25 g). Diese Fraktion bestand neben Vobtusin hauptsächlich aus harzartigen Produkten. Die Charakterisierung des Vobtusins wurde unter [3] beschrieben.

3. *Voacangin (4)* (vgl. [8]): Durch Destillation (160°/10⁻² Torr) der Fraktionen III A/9–11 erhielt man ein Glas, welches aus Hexan kristallisierte (38 mg): Smp. 137–138°. – CR. siehe Tabelle 1. – $[\alpha]_D^{25} = -28^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,574$). – UV.: λ_{max} 225 (4,46), 286 (3,98), 298 (3,94); λ_{min} 254 (3,54), 296 (3,94). – IR. (CCl₄): 3472 (OH), 3390 (NH), 1721 (COOCH₃), 1623, 1587 (Aromat.). – Massenspektrum: 368 (M^+ , 100), 353 (23), 283 (19), 244 (34), 184 (41), 160 (25), 136 (100), 124 (40), 122 (38).

Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum:

Gef.	Ber.	Summenformel	Gef.	Ber.	Summenformel
368,2100 ± 0,0018	368,2100	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₃	136,1120 ± 0,0007	136,1126	C ₉ H ₁₄ N
309,1951 ± 0,0016	309,1967	C ₂₀ H ₂₅ N ₂ O	124,1116 ± 0,0012	124,1126	C ₈ H ₁₄ N
283,1214 ± 0,0014	283,1208	C ₁₇ N ₁₇ NO ₃	122,0966 ± 0,0006	122,0970	C ₈ H ₁₂ N
244,0975 ± 0,0012	244,0974	C ₁₄ H ₁₄ NO ₃			

4. *Conoflorin (12)* (vgl. [9]): Durch Kristallisation der Fraktionen III A/14–18 aus Hexan erhielt man 4,8 mg **12** vom Smp. 165–167° (keine Erniedrigung mit einem authentischen Präparat [9]). – $[\alpha]_D^{25} = +31^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,0836$; Methanol, aus ORD.). – ORD. (Methanol, $c = 0,0836\%$): Extrema: 340–350 ($[\phi] = +500^\circ G$), 304–305 ($[\phi] = -1430^\circ T$); Schulter: 277–284 ($[\phi] = +3280^\circ$). – UV.: λ_{max} 229–230 (4,51), 286 (3,89), 292 (3,85); λ_{min} 252 (3,37), 290 (3,84). – IR. (KBr): 3413 (Schulter, OH), 3356 (NH), 1621, 1563 (Aromat.); (CCl₄): 3497 (OH), 3413 (NH), 1618. – Massenspektrum: 296 (M^+ , 49); gef. 296,1875 ± 0,0015, ber. für C₁₉H₂₄N₂O: 296,1889), 211 (17), 156 (56), 144 (42), 143 (58), 140 (100), 130 (22), 124 (23), 122 (39).

5. *Owerrein (10)*: Die bei der Feinauftrennung der Fraktionen III B/1–30 erhaltene Owerrein-Fraktion wurde in Methanol heiss gelöst. Beim Abkühlen schied sich **10** ab. Es wurde abfiltriert, mit kaltem Methanol gewaschen und getrocknet (12,5 mg). Smp.: Zers.-Beginn bei ca. 265°. $[\alpha]_D^{27} = -496^\circ \pm 10^\circ$ ($c = 0,613$). – UV.: λ_{max} 298 (4,20), 327 (4,23); λ_{min} 251 (3,82), 308 (4,16); Schulter 272 (4,10); in 0,05 N äthanolischem Chlorwasserstoff: λ_{max} 262 (4,03), 294 (4,17), 330 (4,21); λ_{min} 252 (3,99), 273 (4,01), 308 (4,08); in konz. Salzsäure: λ_{max} 296 (4,04), 333 (4,19); λ_{min} 260 (3,47), 306 (3,96); in 0,05 N äthanolischer Kalilauge: λ_{max} 298 (4,21), 327 (4,24); λ_{min} 252 (3,86), 308 (4,17); Schulter 272 (4,12). Differenzspektrum (in Äthanol) von Owerrein/Echitovenin (**16**): λ_{max} 270 (4,00); λ_{min} 245 (3,61); Schulter 300–305 (3,72–3,70). (Vgl. Differenzspektrum von Anhydrovobtusin (**15**)/Echitovenin: λ_{max} 275 (4,04); λ_{min} 243 (3,47); Schulter 295 (3,86).) – IR. (KBr): 3378 (NH), 1721 (schwach, Enamin), 1686 und 1610 $\left(\begin{array}{c} >N-C-C=O \\ >H > > > \\ & \backslash & / \\ & \text{OCH}_3 \end{array} \right)$; CCl₄: 3390, 1718 (schwach), 1681, 1610. – Massenspektrum: 700 (M^+ ; gef. 700,3626 ± 0,0035, ber. für C₄₃H₄₈N₄O₅: 700,3638), vgl. Tabelle 2.

6.1. **Base 11**: Aus der Mutterlauge der Owerrein-Kristallisation (vgl. Versuch 5) erhielt man durch Kristallisation aus Hexan 15,0 mg **Base 11** vom Smp. 182–183° CR.: hellrot. – UV.: λ_{max} 246–247 (3,81), 291–293 (3,35); λ_{min} 234 (3,68), 270–271 (3,05); in 0,05 N Äthanol. Salzsäure: λ_{max} 270 (3,28), 276 (3,27); λ_{min} 242 (2,82), 274 (3,24); in 0,05 N Äthanol. Kalilauge keine Verschiebung. – IR. (CCl₄): 3413 (NH), 1721 (Keton), 1621, 1595 (Methoxyindolin). – NMR. (CCl₄): 6,75 bis 6,34 (M; arom. 3H), 3,78 (S; 1 OCH₃), 2,17 (S; 1 CO-CH₃). – Massenspektrum: 382 (M⁺, 29), 325 (100), 138 (25).

Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum:

Gef.	Bef.	Summenformel
382,2254 ± 0,0019	382,2256	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₃
325,1906 ± 0,0016	325,1916	C ₂₀ H ₂₅ N ₂ O ₂
138,0914 ± 0,0007	138,0919	C ₅ H ₁₂ NO

6.2. 3 mg der **Base 11** reduzierte man in Tetrahydrofuran mit einem Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man ein **Produkt (12)** mit hellroter CR. Massenspektrum: 384 (M⁺), 325, 138.

6.3. **10-Acetyl-8-methoxy-11-methyl-1, 2, 3, 4, 10, 11-hexahydro-carbazol (14)**: Eine Mischung aus 292 mg 9,10-Dehydro-8-methoxy-11-methyl-1, 2, 3, 4, 10, 11-hexahydro-carbazol (**13**), 50 ml Aceton und 0,2 ml 3 N Salzsäure kochte man 48 Std. unter Rückfluss. Nach Zusatz von 10 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahierte man erschöpfend mit Chloroform. Der Rückstand des Chloroformauszuges ergab nach Chromatographie mit Aceton/Hexan = 1/1 116 mg **14**. Nach Umkristallisation aus Hexan, Smp. 65–66°. – CR.: blutrot. – UV.: λ_{max} 246 (4,00), 286 (3,50); λ_{min} 270 (3,37). – IR. (CCl₄): 3356 (NH), 1721 (Keton), 1618, 1592 (Methoxyindolin). – Massenspektrum: 273 (M⁺, 22), 230 (5), 216 (100), 200 (8), 186 (6), 174 (40), 159 (14), 144 (5).

7.1. **Gozilin (9)**: Bei der Feinauftrennung der Fraktionen III B/1–30 erhielt man eine in Methanol schwerlösliche Fraktion, die nach zweimaliger Umkristallisation aus heissem Methanol 2,8 mg Gozilin ergab. Zers.-Beginn ca. 260°. – $[\alpha]_D^{25} = -337 \pm 25$ ($c = 0,0196$, aus ORD.). – ORD. ($c = 0,0196\%$, Chloroform): Extrema: 303 ($[\phi] = +94770^\circ G$), 250–254 ($[\phi] = +49000^\circ G$), 346 ($[\phi] = -52500^\circ T$), 273–277 ($[\phi] = +14040^\circ T$); Schulter: 290–300 ($[\phi] = +42000^\circ$ bis $+49000^\circ$). – UV.: λ_{max} 268 (4,08), 300 (4,12), 324–326 (4,19); λ_{min} 250 (3,83), 282 (3,91), 304–308 (4,10); in 0,05 N wässriger Salzsäure: λ_{max} 257 (4,06), 296 (4,11), 330 (4,17); λ_{min} 250 (4,04), 275 (3,86), 306 (3,96); in 0,05 N Äthanol. Kalilauge: λ_{max} 268 (4,08), 302 (4,11), 308 (4,11), 324 (4,18); λ_{min} 250 (3,88), 281 (3,92), 306 (4,09), 310 (4,10). – IR. (CHCl₃): 3390 (NH), 1669 und 1608 $\left(\begin{array}{c} \diagup \\ \text{H} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{C} \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \end{array} = \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{C} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{OCH}_3 \end{array} \right)$. Massenspektrum: vgl. Tabelle 3.

7.2. **2', 3'-Dihydro-anhydrovobtusin (17)**: 55,2 mg Anhydrovobtusin (**15**) [3] wurden in Gegenwart von 50,7 mg Platinoxid und 10 ml 95-proz. Äthanol 6 Std. bei 20° hydriert. Nach Aufnahme von 1,1 Mol.-Äqu. Wasserstoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde dünnschichtchromatographisch mit dem Lösungsmittelgemisch Hexan/Chloroform/Methanol = 1/1/0,2 gereinigt. Nach einer Säure/Base-Trennung wurde das nichtkristalline basische Material aus Benzol lyophilisiert (28,0 mg). – UV.: λ_{max} 265 (4,07), 300 (4,13), 326–328 (4,18); λ_{min} 248 (3,93), 278–280 (3,90), 310 (4,10). Differenzspektrum (in Äthanol) von **17**/Echitovenin (**16**): λ_{max} 263 (4,02), 303 (3,52); λ_{min} 240 (3,52), 285 (3,23). – ORD. (Methanol, $c = 0,0308\%$): Extrema: 260–265 ($[\phi] = +46900^\circ G$); 275–280 ($[\phi] = +29420^\circ T$); 303 ($[\phi] = +98336^\circ G$); 343 bis 346 ($[\phi] = -53300^\circ T$). – IR. (CHCl₃): 3390 (NH), 1672 und 1608 $\left(\begin{array}{c} \diagup \\ \text{H} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{C} \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \end{array} = \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{C} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{OCH}_3 \end{array} \right)$. – Massenspektrum: vgl. Tabelle 3. CR.: rötlich blau.

8. **Callichilin (3)** (vgl. [6]): Die Fraktionen III A/52–60 und III B/31–60 wurden vereinigt (714,6 mg) und dreimal aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 613,0 mg. Die Charakterisierung wurde unter [6] beschrieben.

9. **1, 2-Dehydrobeninin (7)**: Aus den Fraktionen III B/61–73 wurden nach dünnschichtchromatographischer Reinigung mit Chloroform 4,5 mg amorphes 1, 2-Dehydrobeninin isoliert. Die Verbindung ist sehr empfindlich gegen Sauerstoff; sie konnte nicht unzersetzt destilliert werden. Die

ses Präparat erwies sich als identisch mit dem aus der Base **11** bereiteten 1,2-Dehydrobeninin, vgl. [3] (IR-, UV- und Massenspektren, dünnstichtchromatographischer Vergleich).

10. *Beninin* (**6**) (vgl. [3]): Die Fraktionen III B/74–200 wurden dünnstichtchromatographisch mit dem Lösungsmittelsystem Chloroform/Methanol = 25/1 in zwei Hauptfraktionen getrennt. Die erste (296,0 mg) enthält Amatain, Voacamin, Beninin, und die zweite 436,4 mg des Acetonkondensationsproduktes von Amatain. Die erste Hauptfraktion wurde dreimal mit 150 ml heissem Hexan extrahiert, der Extrakt konzentriert und auf 0° gekühlt. Von dem ausgefallenen Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum abgedampft (30,3 mg). Dieses so gewonnene, chromatographisch einheitliche rohe Beninin schmolz nach Umkristallisation aus Äthylacetat und Sublimation bei 160–170°/0,01 Torr (11,4 mg) bei 225–227°. Die Charakterisierung ist unter [3] beschrieben.

11. *Voacamin* (**2**) (vgl. [5]): Der Rückstand aus der Hexan-Behandlung der Fraktionen III B/74–200 (1. Hauptfraktion siehe Versuch 10) liess sich dünnstichtchromatographisch mit Hexan/Äther/Methanol = 1/1/0,35 in eine schneller wandernde (Voacamin) und eine langsamer wandernde (Amatain) Fraktion trennen. Voacamin wurde zweimal aus Methanol umkristallisiert (15,1 mg). Smp.: Zers.-Beginn ca. 220°. – UV.: λ_{max} 225 (4,71), 287 (4,24), 295 (4,25); λ_{min} 258 (3,92), 290 (4,24). – IR. (CCl₄): 3597 (NH), 1727 (COOCH₃). – Massenspektrum: 718 (1), 704 (M⁺, 7; gef. 704,3913 ± 0,0035, ber. für C₄₃H₅₂N₄O₅: 704,3938), 524 (11), 511 (18), 393 (4), 309 (5), 194 (20), 182 (31), 181 (68), 180 (75), 136 (52), 122 (100).

12. *Amatain* (**8**): Die dünnstichtchromatographisch erhaltene Amatain-Fraktion (vgl. Versuch 11), ergab nach mehrmaliger Umkristallisation aus Hexan 199,0 mg Amatain, Smp. 216–221°. – $[\alpha]_D^{25} = -262 \pm 3^\circ$ ($c = 0,727$). – UV.: λ_{max} 262 (4,02), 298 (4,12), 326–328 (4,22); λ_{min} 247 (3,84), 277 (3,81), 306 (4,09); in 0,05N Äthanol. Chlorwasserstoff: λ_{max} 294 (4,21), 330 (4,23); λ_{min} 271 (3,81), 307–308 (4,07); Schulter: 250 (4,11); in konz. Salzsäure (nach 2,5 Std.): λ_{max} 296 (3,81), 332 (3,94); λ_{min} 261 (3,45), 304 (3,78); Schulter: 234–240 (4,10–4,05), 280–285 (3,72–3,75); in 0,05N Äthanol. Kalilauge keine signifikanten Veränderungen. Differenzspektren in Äthanol: Amatain/Echitovenin (**16**): λ_{max} 260 (3,96), 299 (3,48); λ_{min} 240 (3,22), 287 (2,95). – ORD. (Methanol, $c = 0,0492\%$): Extrema: 302–307 ($[\phi] = +63000^\circ G$); 342–346 ($[\phi] = -40900^\circ T$); Schulter: 250–258 ($[\phi] = +2870^\circ$), 276–280 ($[\phi] = +26600^\circ$). – IR. (CCl₄): 3401 (NH), 1684 und 1613 ($\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{O} \quad \text{O} \quad \text{OCH}_3 \end{array}$); in KBr: 3401, 1681, 1610. – NMR. (CDCl₃): 8,98 (S; 1NH), 7,85–6,5 (Aromaten-M; 7H), 4,75 (S; 1H), 4,18 (S; 1H), 3,77 und 3,76 (2S; OCH₃ bzw. COOCH₃), 3,65 bis 1,65 (21H), 1,65–0,85 (7H), Standard = 48H.

Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum:

Gef.	Ber.	Summenformel	Gef.	Ber.	Summenformel
716,3554 ± 0,0036	716,3574	C ₄₃ H ₄₈ N ₄ O ₆	363,1719 ± 0,0018	363,1709	C ₂₂ H ₂₃ N ₂ O ₃
578,2632 ± 0,0028	578,2655	C ₃₅ H ₃₆ N ₃ O ₅			(ca. 90%)
536,2193 ± 0,0028	536,2186	C ₃₂ H ₃₀ N ₃ O ₅	331,1454 ± 0,0018	331,1446	C ₂₁ H ₁₉ N ₂ O ₂
502,2703 ± 0,0025	502,2705	C ₃₀ H ₃₆ N ₃ O ₄	305,1652 ± 0,0015	305,1654	C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O
391,2024 ± 0,0020	391,2022	C ₂₄ H ₂₇ N ₂ O ₃	168,0807 ± 0,0008	168,0813	C ₁₂ H ₁₀ N
363,2053 ± 0,0036	363,2072	C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O ₂	138,0909 ± 0,0013	138,0919	C ₈ H ₁₂ NO
		(ca. 10%)			

13.1. *Aceton-Kondensationsprodukt von Amatain* (**8**): Die bei der dünnstichtchromatographischen Trennung der Fraktionen III B/74–200 in der 2. Hauptfraktion erhaltene Base (vgl. Versuch 10) wurde nochmals dünnstichtchromatographisch mit Hexan/Chloroform/Methanol = 1/1/0,2 gereinigt. Das so erhaltene Produkt kristallisierte aus wässrigem Methanol. Ausbeute: 56 mg; Smp. >300°. – $[\alpha]_D^{25} = -221 \pm 2^\circ$ ($c = 0,104$). – UV.: λ_{max} 222 (4,54), 264 (4,07), 300 (4,14), 326 (4,18); λ_{min} 248 (3,93), 278 (3,89), 310 (4,12). – IR. (CCl₄): 3390 (NH), 1681 und 1613 ($\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{O} \quad \text{O} \quad \text{OCH}_3 \end{array}$). – NMR. (CDCl₃): 8,96 (S; >NH, 1H), 7,25–6,40 (Aromaten-M, 7H), 5,20 (D; J = 14 Hz, 1H), 3,79 und 3,76 (2S; OCH₃ bzw. COOCH₃), 1,88 (S; CO-CH₃); eine exakte Auswertung der Integrale war nicht möglich. – Massenspektrum: 774 (M⁺, 44; gef. 774,3987 ± 0,0035,

ber. für $C_{46}H_{54}N_4O_7$: 774,3992), 717 (80), 698 (17), 659 (41), 560 (22), 502 (8), 490 (8), 449 (8), 393 (8), 389 (7), 379 (9), 363 (6), 331 (17), 305 (27), 138 (100). – CR.: vgl. Tabelle 1.

13.2. 23 mg Amatain (**8**) in 50 ml Aceton wurden mit 0,3 ml 3 N Salzsäure 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum weitgehend abgedampft. Nach Zusatz von Natriumhydrogencarbonat extrahierte man mit Chloroform. Der Chloroformauszug wurde abgedampft und der Rückstand mit Chloroform/Methanol = 5/1 dünn-schichtchromatographisch gereinigt. Ausbeute: 10 mg, die nicht kristallisierten, aber sich in allen anderen untersuchten Eigenschaften als identisch mit der in Versuch 13.1. beschriebenen Base erwiesen (UV-, IR-, Massenspektrum, CR. und Rf-Werte; IR.-Spektrum ($CHCl_3$): 3367, 1675, 1610).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H. J. Veith, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv.* **53**, 1355 (1970).
- [2] *M. B. Patel & J. M. Rowson*, *Planta medica* **13**, 206, 270 (1965).
- [3] *A. A. Gorman, V. Agwada, M. Hesse, U. Renner & H. Schmid*, *Helv.* **49**, 2072 (1966).
- [4] *J. Poisson, M. Plat, H. Budzikiewicz, L. J. Durham & C. Djerassi*, *Tetrahedron* **22**, 1075 (1966).
- [5] *G. Büchi, R. E. Manning & S. A. Monti*, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1893 (1963).
- [6] *V. Agwada, A. A. Gorman, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv.* **50**, 1939 (1967).
- [7] *M. Plat, N. Kunesch, J. Poisson, C. Djerassi & H. Budzikiewicz*, *Bull. Soc. chim. France* **1967**, 2669.
- [8] *M. Hesse*, «Indolalkaloide in Tabellen», Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1964, Ergänzungswerk 1968.
- [9] *J. J. Dugan, M. Hesse, U. Renner & H. Schmid*, *Helv.* **50**, 60 (1967); *N. Kunesch, B. C. Das & J. Poisson*, *Bull. Soc. chim. France* **1967**, 2155; *B. Robinson, J. M. Wilson, G. A. Starmer & J. Thomas*, *J. Pharm. Pharmacol.* **19**, 694 (1967).
- [10] *J. Poisson*, Privatmitteilung.
- [11] *M. Moquet, N. Kunesch, B. C. Das, J. Poisson, V. Agwada, J. Naranjo, M. Hesse & H. Schmid*, Publikation in Vorbereitung.
- [12] *N. Kunesch*, Dissertation Universität Paris 1968.
- [13] *P. Karrer & H. Schmid*, *Helv.* **29**, 1853 (1946); **33**, 512 (1950).

186. Die Struktur von Panepoxydon und verwandten Pilzmetaboliten

von **Z. Kis, A. Clossé, H. P. Sigg**

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, *Sandoz AG*, Basel,

und **L. Hruban¹⁾, G. Snatzke**

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

(I. VII. 70)

Summary. The structure of panepoxydone (**1**) and some related products, produced by two species of *Panus* (*basidiomycetes*), are proposed on the basis of chemical transformations and physical measurements.

The absolute configurations of the main products are deduced by the interpretation of CD. studies and compared with those of the structurally related compounds epoxydone (**10**), terreic acid (**11**) and terremitin (**12**).

Die Gattung *Panus* gehört zur Klasse der Basidiomyceten, Familie *Agaricales*, Unterfamilie *Leukosporae*. Unseres Wissens sind bisher keine antibiotisch oder cytostatisch wirksamen Metaboliten bei dieser Gattung gefunden worden.

¹⁾ Permanente Adresse: Chemisches Institut der Medizinischen Fakultät der Palacký-Universität in Olomouc, ČSSR.