

110. Alkaloide von *Bulbocodium vernum* L¹⁾Inhaltstoffe der *Liliaceae-Wurmbaeoideae*75. Mitteilung²⁾von F. Šantavý^{a)}, P. Sedmera^{b)}, G. Snatzke^{c)} und T. Reichstein^{d)}

a) Chemisches Institut der Medizinischen Fakultät, Palacký Universität, Olomouc, ČSSR;
 b) Institut für Organische Chemie und Biochemie, Tschechoslowakische Akademie der Wissenschaften, Prag; c) Institut für Organische Chemie der Universität, Bonn, BRD; d) Institut für Organische Chemie der Universität, Basel

(31. III. 71)

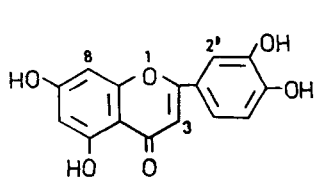
Summary. From whole plants of *Bulbocodium vernum* L. the flavone luteoline (I) and the alkaloids colchicine (II), N-formyl-N-deacetyl-colchicine (III), 3-demethylcolchicine (V), (+)-bulbocodine (IX) and (–)-kreysigine (XI) were isolated in crystals. The presence of 2-demethylcolchicine (IV), β- (VII) and γ-lumicolchicine (VIII), demecolcine (VI) and five not identified alkaloids was demonstrated by thin-layer chromatography. On the basis of ultraviolet, infrared and mass spectra, PMR-analysis (*Overhauser* effect), and circular dichroism, the (6a-R, 8a-S)-homo-proaporphine structure IX, with one methoxy group at C-2, has been assigned to (+)-bulbocodine. The (6a-R)-structure (XI) was deduced for (–)-kreysigine by comparing its optical rotation and circular dichroism which the values of (–)-multifloramine (X), the structure of which is known.

1. *Botanische Stellung.* Die in Mittel- und Ost-Europa sehr zerstreut (gelegentlich nur lokal häufig) wachsende Frühlingsknotenblume, *Bulbocodium vernum* L. (*Liliaceae-Wurmbaeoideae*) [3] ist mit den Herbstzeitlosen (*Colchicum* und *Merendera spec.*) nahe verwandt. Stefanoff [4] hat *Bulbocodium* und *Merendera* in die Gattung *Colchicum* gestellt, und zwar als Sektion *Vernae* in die Untergattung *Archicolchicum*. Buxbaum [3] hat die Tribus *Colchicaceae* aufgestellt, in der er die Gattungen *Colchicum* (inkl. *Bulbocodium* und *Merendera*) mit *Androcymbium* vereinigt. Wir benützen hier den alten Namen *Bulbocodium vernum*, wie er auch von Suessengut in Hegi [5] verwendet wird. Stefanoff [4] gibt die folgenden Synonyme: *Colchicum vernum* Ker.-Gawl., *C. bulbocodium* Ker.-Gawl., *C. versicolor* Ker.-Gawl., *Bulbocodium vernum* var. *versicolor* Baker, *B. versicolor* Spreng., *B. vernum* var. *Dioszegiana* Rapcs., *B. montanum* Fisch., *B. ruthenicum* Bge., *B. versicolor* Led., *B. edentatum* Schur., *B. trigynum* Janka und *Merendera caucasica* Schur.

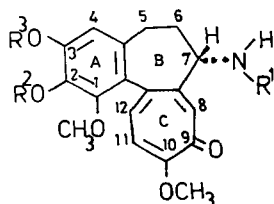
2. *Frühere chemische Befunde.* Für früher durchgeführte Untersuchungen [6a] [7] dienten zunächst Knollen und Blüten von kultivierten Pflanzen, wie sie in der ČSSR und in Holland im Handel zu haben sind und als Zierpflanzen verwendet werden. Dieses Material enthielt Colchicin (II) und seine beiden Lumiderivate (VII) und (VIII); papierchromatographisch konnten auch N-Formyl-N-desacetyl-cholchicin (III) und 3-Demethyl-colchicin (V) nachgewiesen werden. Neben diesen 5 Neutralstoffen war die Menge der basischen Anteile so gering, dass auch nach Chromatographie an Al₂O₃ keine anderen Alkaloide daraus isoliert werden konnten. Bessere Resultate gaben Pflanzen, die wild (in den Alpen) gesammelt worden waren [7] (Knollen, Blätter und Blüten). Dieses Material enthielt neben den 5 oben genannten Neutralstoffen grössere Mengen basischer Anteile, aus denen sich das Alkaloid Bulbocodin (IX) bereits durch direkte Kristallisation isolieren liess. Nach Massenspektrum besass es die Brutto-

¹⁾ Vorläufige Mitteilung vgl. [1].

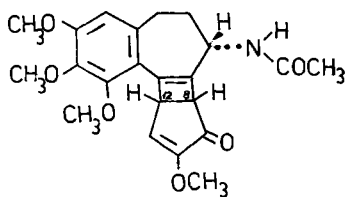
²⁾ 74. Mitteilung vgl. [2].



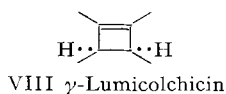
I Luteolin



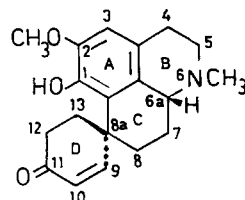
- II ($R^1 = \text{CH}_3\text{-CO-}$, $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$) Colchicin
 III ($R^1 = \text{HCO-}$, $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$) N-Formyl-N-desacetyl-colchicin
 IV ($R^1 = \text{CH}_3\text{CO-}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$) 2-Demethylcolchicin
 V ($R^1 = \text{CH}_3\text{CO-}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$) 3-Demethylcolchicin
 VI ($R^1 = R^2 = R^3 = \text{CH}_3$) Demecolcin



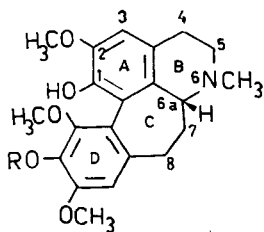
VII β -Lumicolchicin



VIII γ -Lumicolchicin

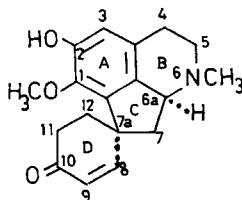


IX Bulbocodin

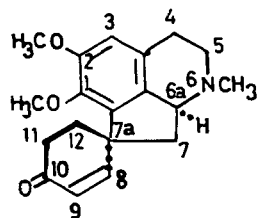


X ($R = \text{H}$) (-)-Multifloramin

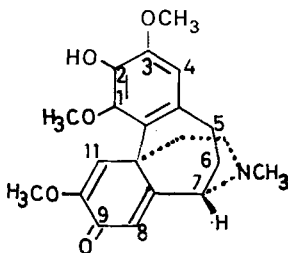
XI ($R = \text{CH}_3$) (-)-Kreysigin



XII L-(+)-Linearisin



XIII L-(+)-Amuronin



XIV Androcymbin

formel $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Auf Grund der UV.- und IR.-Spektren sowie des Circular dichroismus (CD.) wurde ihm mit Vorbehalt die 6a-S-Homo-proaporphinstruktur (wie IX aber mit umgekehrter Chiralität an C-6a) zugeschrieben [1]. Die relative Stellung der Substituenten am Ring A sowie die räumliche Orientierung des Ringes D konnten damals wegen Materialmangel nicht ermittelt werden.

3. Untersuchung von neuem Material. Für diese Arbeit dienten ganze Pflanzen (Knollen, Blätter und Blüten), die von T. Reichstein & K. Stöckel am 4. Mai 1968 auf

der Nordseite des Col du Mont Cenis (Savoie, France) in ca. 1780 m Höhe gesammelt worden waren, wo die Pflanze reichlich wächst³⁾. Herbarmuster (TR-2191) sind im regionalen Museum in Olomouc unter der Nr. 2/71 hinterlegt.

Das getrocknete Material (total 260 g) wurde wie üblich zunächst erschöpfend mit Methanol extrahiert. Der eingedampfte Extrakt wurde aus saurer wässriger Lösung nacheinander mit Petroläther, mit Äther und mit Chloroform ausgeschüttelt, wobei die neutralen und phenolischen Stoffe gewonnen wurden. Die verbleibende wässrige Phase lieferte nach Zusatz von Ammoniak durch Ausschütteln mit Chloroform die basischen Anteile. Isoliert wurden:

a) *Das Flavon Luteolin* (I) [8] aus dem Äther-Extrakt; identifiziert durch Smp., Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum sowie DC. im Vergleich mit authentischem Material sowie durch Bereitung des Tetra-O-acetylderivats.

b) *Alkaloide*. Aus dem Gemisch der mit Chloroform ausgeschüttelten neutralen und phenolischen Stoffe wurden nach Chromatographie die Alkaloide Colchicin (II), N-Formyl-N-desacetyl-colchicin (III) und 3-Demethylcolchicin (V) in Kristallen isoliert. Im DC. (System S₂) konnten ausserdem Spuren von β - und γ -Lumicolchicin (VII und VIII) [9], 3-Demethylcolchicin (V) und eines unbekanntes Alkaloids von hRf = 46 nachgewiesen werden.

Die rohen chloroformlöslichen Basen enthielten nach DC. (System S₃) neben viel Bulbocodin (IX) (hRf = 78) fünf weitere Substanzen, nämlich: Unbekanntes Alkaloid von hRf = 89; Kreysigin (XI) vom hRf = 84; ein unbekanntes Alkaloid ohne Tropolonring vom hRf = 66; Demecolcin (VI) vom hRf = 55; ein unbekanntes Alkaloid ohne Tropolonring vom hRf = 52.

Nach Chromatographie an Silicagel wurden reines Bulbocodin (IX) sowie eine kleine Menge (–)-Kreysigin (XI) [10] in Kristallen erhalten. Dieses Homoaporphin-alkaloid (XI) wurde bisher nur als Racemat (Smp. 184–188°) aus *Kreysigia multiflora* Reichb. aus Australien [11] [12a] sowie optisch aktiv als (–)-Form (Smp. 122–125°) aus *Colchicum cornigerum* (Schweinf.) Täckh. et Drar von der Sinai-Halbinsel [13] isoliert. Die Identifizierung des aus *B. vernum* isolierten Präparats geschah durch direkten Vergleich mit authentischem Material, IR.-Spektren vgl. Fig. 2.

Demecolcin (VI) wurde nur dünnschichtchromatographisch mit Hilfe verschiedener Laufmittel und Nachweisreagentien nachgewiesen.

4. *Struktur des Bulbocodins* (IX). Das Grundskelett des Bulbocodins, entsprechend einer 9,10- oder 12,13-Dihydro-homo-proaporphin-Struktur IX, ist bereits früher [1] auf Grund der UV.-, IR.- und Massen-Spektren vorgeschlagen worden⁴⁾. Diese Spektren werden jetzt publiziert, vgl. Fig. 1, 3 und 4. Da in einigen anderen Pflanzen, die als Hauptalkaloid ebenfalls Colchicin führen, gelegentlich auch Androcymbin (XIV) gefunden wurde [18], war es wichtig zu entscheiden, ob das Bulbocodin nicht die Struktur eines Dihydro-androcymbins besitzt, das ebenfalls die Bruttoformel C₁₉H₂₃NO₃ aufweisen würde. Dies lässt sich aus dem Massenspektrum des Bulbocodins (vgl. Fig. 4) ableiten. Es zeigt die Hauptspitze bei $M - 1$ und Abspaltung von CH₂ =

³⁾ *B. vernum* wächst auch schon wenig oberhalb Lanslebourg bei ca. 1500 m sehr lokal in Massen, blüht dort aber schon in der ersten Aprilhälfte (19. 4. 1956).

⁴⁾ Einen ähnlichen Bau besitzen die Alkaloide Amuronin (XIII) [14] und Linearisin (XII) [15] [16], die aber aus anderen Pflanzenfamilien (*Papaveraceae* und *Euphorbiaceae*) isoliert wurden [17].

NCH_3 (43) und auch sonst ein Fragmentierungsmuster, das demjenigen der Aporphin- und Proaporphinbasen und ihrer Derivate sehr ähnlich ist [19–21], sich aber stark von demjenigen der Androcymbinderivate unterscheidet [22]. Die beobachteten Spitzen wären bei einem Stoff der Struktur IX zu erwarten, der sich von den Proaporphinen (z. B. Linearisin (XII)) dadurch unterscheidet, dass der C-Ring nicht als Fünf- sondern als Sechs-Ring vorliegt. Eine solche 9,10- oder 12,13-Dihydro-homo-proaporphin-Struktur⁵⁾ könnte sich biogenetisch vom Phenyläthyl-tetrahydro-isochinolin [18] [23] ableiten.

Eine gute Bestätigung der Grundstruktur IX ergibt auch das magnetische Protonen-Resonanz-Spektrum, das u. a. die folgenden Signale zeigt⁶⁾: $\delta = 2,785$ ppm ($s, 3$) = N-CH_3 ; $\delta = 3,80$ ppm ($s, 3$) = $-\text{OCH}_3$; $\delta = 5,77$ und $6,85$ ppm ($J = 10,3$ Hz) ein AB -Quartett entspr. zwei Olefinprotonen; $6,76$ ppm ($s, 1$) = arom. Proton; $\delta = 8,20$ ppm ($s, 1$) = phenolisches HO- , verschwindet beim Schütteln mit D_2O . Die relative Stellung der Methoxygruppe zum aromatischen Proton wurde mit Hilfe des nuclearen *Overhauser*-Effekts [24] ermittelt. Bei Einstrahlung der Methoxyl-Frequenz ergab sich eine Intensitätszunahme des Signals des aromatischen Protons um 11,5%; in umgekehrter Richtung wurde eine Erhöhung um 10,9% beobachtet. Dies kann als Beweis für die *ortho*-Stellung von H und $-\text{OCH}_3$ gelten [25]. Diese Daten und vor allem die Anwesenheit eines einzigen aromatischen Protons sprechen für die Homoproaporphin-Struktur. Da das Signal dieses aromatischen Protons ausserdem durch eine Fernkopplung mit einer CH_2 -Gruppe verbreitert ist, folgern wir, dass es an C-3 gebunden ist; die Methoxygruppe muss sich demnach an C-2 und die phenolische HO- Gruppe an C-1 befinden.

Zur Abklärung des räumlichen Baues war noch die Konfiguration an den zwei Chiralitätszentren C-6a und C-8a abzuklären. Diese haben wir durch Vergleich der spez. Drehung mit analog gebauten Stoffen und vor allem aus dem Circular dichroismus (CD.) erschlossen.

Obwohl Bulbocodin im Ring C um eine Methylengruppe mehr als Amuronin (XIII) trägt, zeigen diese zwei Alkaloide bei der NaD -Linie praktisch dieselbe optische Drehung (Bulbocodin + 111° (CHCl_3), Amuronin + 124° (CHCl_3) und Linearisin (XII) + 116° (MeOH)). Die Absolutkonfiguration an C-6a liess sich aus dem CD. des Bulbocodins (IX) (Fig. 5) bestimmen. Die $n \rightarrow \pi^*$ -Bande des Enons von Bulbocodin gibt einen positiven CD. um 333 nm⁷⁾, der CD. der 1L_b -Bande des aromatischen Chromophors hat gleiches Vorzeichen. Die stärker positive Bande um 240 nm (mit Schulter um 260 nm) rührt von einer Überlagerung der K -Bande des Enons und der 1L_a -Bande und/oder der ET -Bande ($n_{\text{O(R)}} \rightarrow \pi_{\text{ar}}^*$) des aromatischen Chromophors her. Durch Vergleich mit den analogen CD.-Banden des Linearisins (XII), die ebenfalls alle drei

5) Der Name «Homo»-linearisin wurde bereits von *Haynes* u. Mitarb. [15] für N-Methylcrotonosin und von *Battersby* u. Mitarb. [10] für die von Phenyläthyl-tetrahydro-isochinolin abgeleitete «Homo-proaporphin»-Gruppe verwendet.

6) Aufgenommen in einem Gemisch von CDCl_3 und Hexadeuteriodimethylsulfoxid auf einem *Varian HA-100* Gerät. Chemische Verschiebung in δ -Werten, bezogen auf Tetramethylsilan = 0. s = Singulett, weitere Zahl gibt Anzahl der Protonen, die der gefundenen Intensität entsprechen.

7) Die in [1] angeführten CD.-Daten waren in Dioxan mit einer sehr geringen Substanzmenge bestimmt worden. Die in dieser Arbeit zitierten $\Delta\epsilon$ -Werte konnten dagegen bei üblicher Einwaage gewonnen werden.

positiv sind [16], haben wir früher [1] die (6a-S)-Konfiguration für wahrscheinlich gehalten. Auf Grund unserer neueren systematischen Untersuchungen über den CD. solcher Aromaten [26–29], können wir daraus aber heute die (6a-R)-Konfiguration ableiten.

Gewisse 1-substituierte Tetraline und Tetrahydro-isochinoline zeigen bei gleicher Absolutkonfiguration an C-1 entgegengesetzte Vorzeichen für den CD. der 1L_b -Bande⁸⁾. Da die Chiralität des hydrierten Ringes («zweite Sphäre») für den Cotton-Effekt determinierend ist, lässt sich daraus ableiten, dass bei ersteren der Substituent im allgemeinen in quasiäquatorialer, bei letzteren in quasiaxialer Lage stabiler ist. Untersuchungen der Temperaturabhängigkeit des CD. einfacher Modellverbindungen [29] zeigten ebenfalls, dass diese beiden Konformationen energetisch fast gleichwertig sind. Bei einem (1-R)-substituierten Tetrahydro-isochinolin ist der CD. der 1L_b -Bande negativ, ein weiterer Ringschluss zum Gerüst der Prooporphin-Alkaloide führt dagegen bei gleicher Absolutkonfiguration zu einem positiven CD. [16]. Dieser wird wieder negativ, wenn der Spirocyclohexanring eine Enongruppierung enthält, und erneut positiv bei einem Dienonsystem [16]. In diesen Fällen wird zwar der Piperidineinring in seiner Konformation fixiert, gleichzeitig aber wird ein zweiter Ring ankondensiert, der natürlich ebenfalls eine chirale zweite Sphäre darstellt. Wegen der hohen Ringspannung kann man die genaue Konformation nicht aus Modellen abschätzen und sehr geringe Unterschiede der Substitution im Spirocyclohexanring können dann schon Änderungen des Vorzeichens des CD. hervorrufen.

Bei einem Homoprooporphin hingegen lässt sich am Modell ablesen, dass die stabilste Konformation diejenige sein muss, in der die beiden ankondensierten Ringe die Halbsesselform annehmen. Die Ringe A + B bilden dabei einen Chromophor, der nach seiner Sauerstoffsubstitution als «Typ A» bezeichnet wurde [27], die Ringe A + C hingegen einen solchen vom «Typ B» [27]. Bei gleicher Chiralität geben diese entgegengesetztes Vorzeichen für den CD. der 1L_b -Bande [27]. Da in einem Homoprooporphin der angenommenen Konformation die beiden Ringe B und C aber in bezug auf den Aromaten enantiomer sein müssen (Fig. 6), sollten sich damit ihre Einflüsse auf den CD. verstärken, und tatsächlich ist der Cotton-Effekt der 1L_b -Bande von Bulbocodin deutlich grösser als bei den Tetrahydroberberin-Alkaloiden [27], wo sich die Effekte vom A- und B-Chromophor grösstenteils kompensieren. Ein positives Vorzeichen innerhalb der 1L_b -Bande ist dann nur mit einer (6a-R)-Konfiguration vereinbar.

Die Konfiguration an C-8a lässt sich in ähnlicher Weise wie beim Linearisin (XII) [16] abschätzen. Für Ring D gibt es für jede Konfiguration an C-8a zwei Halbsesselkonformationen, die zu entgegengesetzten Vorzeichen des CD. der R-Bande des Enonchromophors führen müssen [30]. Eine der beiden ist aber jeweils wegen der sterischen Wechselwirkung der OH-Gruppe mit der Methylengruppe C-12 sehr ungünstig, so dass aus dem positiven CD. bei 333 nm auf die (8a-S)-Konfiguration geschlossen werden kann⁹⁾.

Der CD. von einigen Homoprooporphinen mit Dienon-Chromophor im Ring D ist kürzlich beschrieben worden [31] [32]. Da aber in diesen die langwelligste K-Bande

⁸⁾ Vgl. die Diskussion in [26].

⁹⁾ Dies ist die gleiche Absolutkonfiguration am Spiroatom wie im (7a-R)-Linearisin.

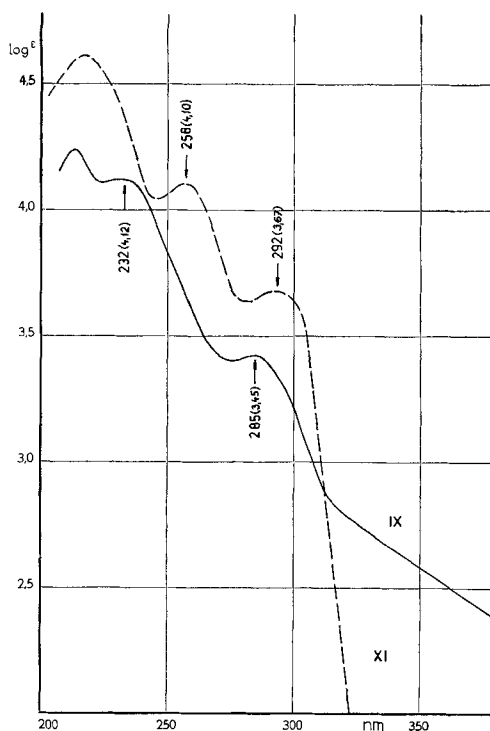


Fig. 1. UV.-Absorptionsspektren in Alkohol¹⁰⁾
 Kurve IX = Bulbocodin, Kurve XI = Kreysigin

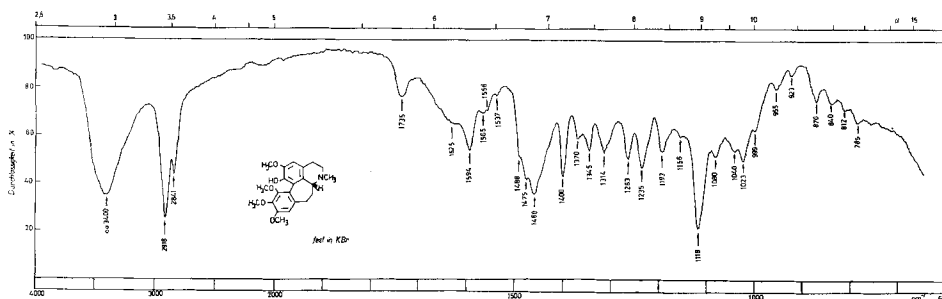


Fig. 2. IR.-Absorptionsspektrum von Kreysigin (XI) aus *Kreysigia multiflora* [11], fest in KBr, Verdünnung ca. 1:200¹¹⁾

Das Präparat aus *Bulbocodium vernum* gab ein identisches Spektrum

bereits um etwa 260 nm oder noch darüber auftreten kann und ebenfalls einen starken CD. aufweist [33], lässt sich wegen des möglichen Zusammenfallens mit der ¹L_b-Bande des Aromaten der CD. – ähnlich wie bei den entsprechenden Proaporphinen – nur empirisch bestimmen.

¹⁰⁾ Aufgenommen von Frau S. Hegerova, Olomouc, auf einem Unicam S.P. 700 Spektrometer.

¹¹⁾ Aufgenommen von Frau D. Walterova, Olomouc, auf einem Hilger-Infracan Gerät.

5. *Konfiguration des (–)-Kreysigins (XI)*. Die absolute Konfiguration des einzigen Chiralitätszentrums in Kreysigin konnte durch Bestimmung des CD. aufgeklärt werden. Dieser verlief genau gleich wie derjenige von (–)-Multifloramin (X) [32] [34], dessen räumlicher Bau (6a-*R*) abgeklärt ist. Da beide Stoffe genau dasselbe chromophore System enthalten und sich lediglich dadurch unterscheiden, dass Kreysigin an Stelle einer freien phenolischen HO- eine CH₃O-Gruppe enthält, ist der Vergleich hier zulässig. Kreysigin muss somit ebenfalls (6a-*R*)-Konfiguration besitzen.

6. *Chemotaxonomische Schlussfolgerungen*. Fast alle Pflanzen aus der Unterfamilie *Wurmbaeoideae (Liliaceae)* enthalten Alkaloide vom Colchicintyp mit Tropolonring (II–VI und die Lumiderivate VII und VIII), ausser VI alles Neutralstoffe, und daneben wechselnde Mengen von Alkaloiden ohne Tropolonring (alles eigentliche Basen, z. B. IX, XI, XIV, Melanthioidin u. a.). Letztere stellen Vorstufen oder Nebenprodukte der Biosynthese der Tropolon-Alkaloide aus Phenyl-tetrahydro-isochinolin-derivaten dar ([35] u. frühere Lit. in [35b]). Bei *Colchicum alpinum Lam. et DC.*, *C. arenarium W. K.*, *C. autumnale L.*, *C. cupani Guss.*, *C. libanoticum Ehrenb.*, *C. speciosum Stev.*, *Merendera bulbocodium Ram.*, *M. caucasica Spreng* und *M. filifolia Camb.* (alle aus Europa oder Nord-Afrika), ist die Menge der Alkaloide ohne Tropolonring sehr gering; viel grösser ist sie bei *Androcymbium-*, *Ornithoglossum-*, *Baeometra-*, *Wurmbaea-* und *Gloriosa-* Arten aus Südafrika, *Gloriosa-* und *Iphigenia-* Arten aus Asien und bei *Anguillaria-* und *Kreysigia-* Arten aus Australien [12a, 12b, 12c]. *Bulbocodium vernum* sowie *Colchicum cornigerum* (vom Sinai) [13] nehmen eine Zwischenstellung ein. Es wäre von Interesse zu prüfen, ob weitere Anhaltspunkte dafür bestehen, dass diese zwei Arten auch entwicklungsgeschichtlich einen Übergang zwischen den anderen europäischen und den aussereuropäischen Vertretern der *Wurmbaeoideae* darstellen.

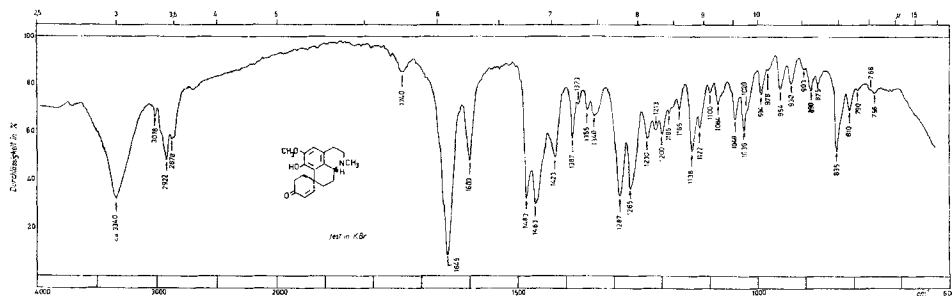


Fig. 3. IR.-Absorptionsspektrum von *Bulbocodin (IX)*, 1,3 mg fest in ca. 300 mg *KBr*¹²⁾

Die Bande, die hier bei 1645 cm^{-1} gefunden wurde, entspricht der α, β -ungesättigten Ketogruppe; ihre Lage ist vom Wassergehalt des *KBr* abhängig, in sehr gut getrocknetem *KBr* fanden wir sie bei 1665 cm^{-1} , in CHCl_3 wurde sie immer bei 1675 cm^{-1} gefunden. Auch die Intensität der 2922 cm^{-1} -Bande war bei höherem Wassergehalt grösser. Die Banden zwischen 700–1600 cm^{-1} wurden durch den Wassergehalt nicht verändert. Die Bande bei 1603 cm^{-1} dürfte einer Aromatbande oder der C=C Doppelbindung entsprechen und die Bande bei 3035 cm^{-1} (in CHCl_3) der phenolischen HO-Gruppe

Wir vermuten, dass ausser der Abspaltung eines Wasserstoffatoms unter Bildung von XV zwei verschiedene *Retro-Diels-Alder*-Spaltungen a) und b) stattfinden. Die Spaltung nach a) unter Eliminierung von Äthylen wird bei *Aporphin-* und *Crotonosin-*

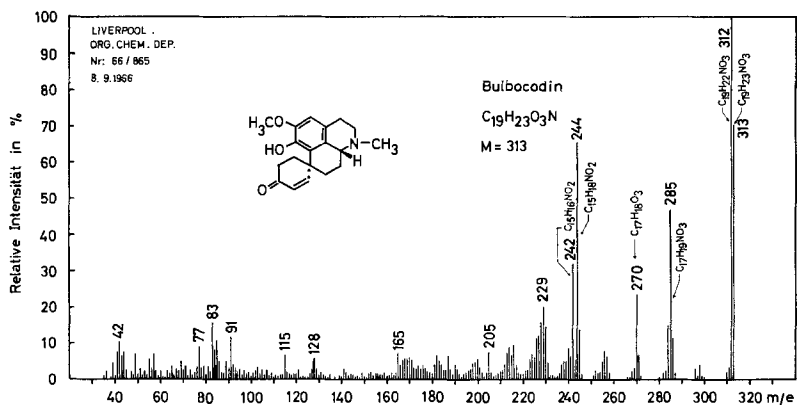
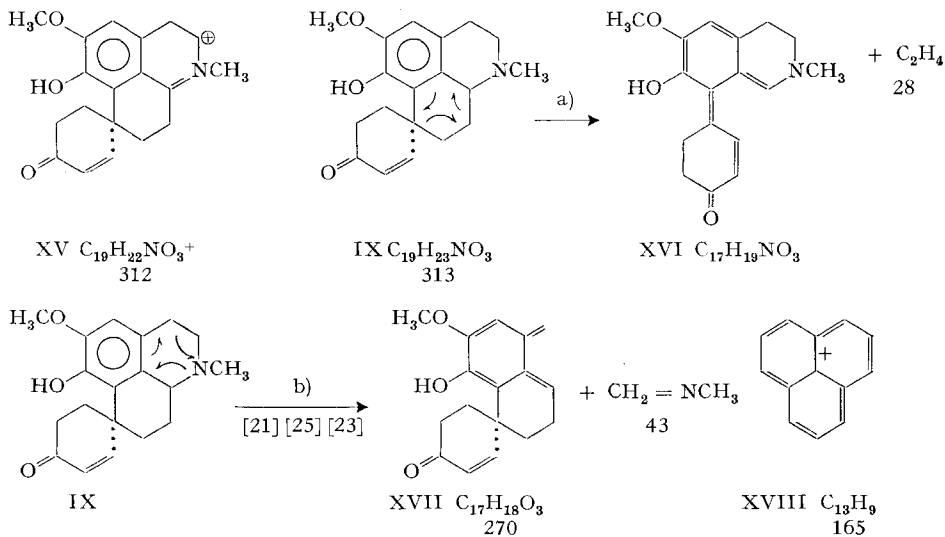


Fig. 4. Massenspektrum von Bulbocodin (IX)¹²⁾

Versuchsweise

Zuordnung: 313 = M ; 312 = $M - 1$ entspr. XV [19] [21]; 285 = $M - 28$ ($CH_2 = CH_2$) entspr. XVI; 270 = $M - 43$ ($CH_2 = NCH_3$ [19] [21], m^* gef. 234) entspr. XVII; 244 = $M - 69$ (C_4H_5O); 242 = $M - 71$ (C_4H_7O); 229 = $M - 84$ ($C_5H_{10}N$ oder C_5H_8O). Die Spitze bei m/e 165 könnte dem Perinaphthinylium-Ion ($C_{13}H_9$) = XVIII [21] entsprechen.



Alkaloiden nicht beobachtet [19] [21], ist hier aber offenbar bevorzugt. Die Spaltung nach b) unter Verlust von $CH_2 = N-CH_3$ ist bei den genannten Aporphin- und Crotonosin-Alkaloiden recht prominent und auch hier sehr deutlich.

¹²⁾ Wir danken Herrn Prof. A. R. Battersby, Liverpool, England, auch hier bestens für die Aufnahme dieses Spektrums. Dazu diente ein MS-9-Gerät der Associated Electrical Industries Ltd. mit Direkt-Einlass-System. Temp. der Ionenquelle 240°. m^* = metastabiles Ion. Herr Dr. H. Hürzeler, Physikalabor der CIBA-GEIGY AG, Basel, hatte die Freundlichkeit, nochmals ein Massenspektrum auf einem CEC-Instrument aufzunehmen und die wichtigsten Spitzen genau zu vermessen, sie sind in der Fig. 4 mit den gefundenen Bruttoformeln beschriftet.

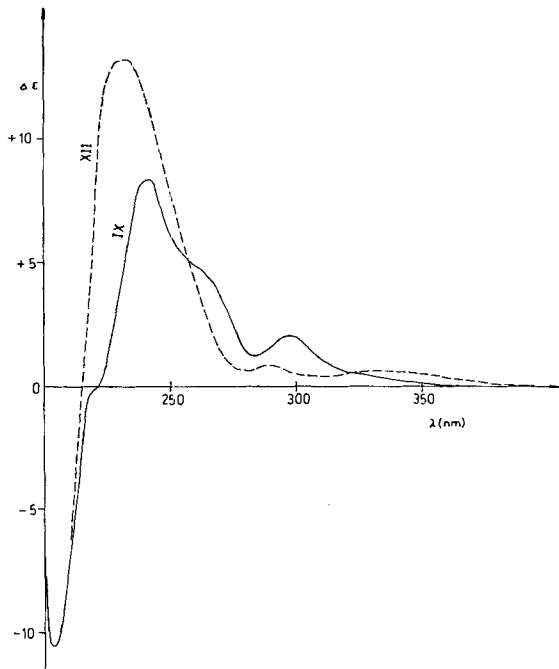


Fig. 5. Circular dichroism in *Äthanol*¹³⁾

Ausgezogen (—) = (-)-Bulbocodin IX, gestrichelt (---) = (+)-Linearisin XII

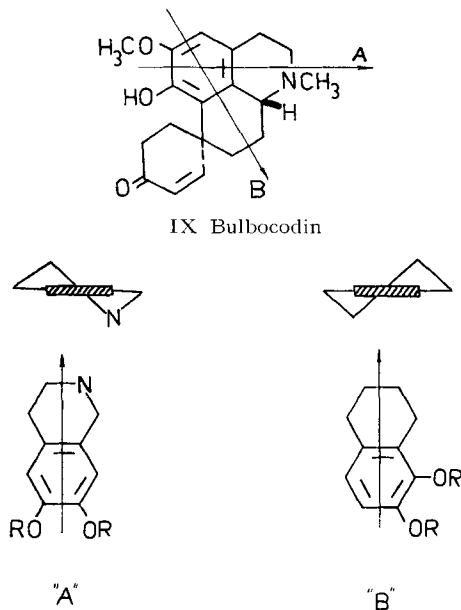


Fig. 6. Projektion von Chromophor «A» und Chromophor «B» des Bulbocodins (IX) von Aromaten gegen Ring B bzw. Ring C

¹³⁾ Gemessen mit einem *Roussel-Jouan* Dichrographen, Modell 185.

Experimentelles. - *Allgemeines.* Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze über $200^\circ \pm 3^\circ$. Zur Säulenchromatographie wurde Aluminiumoxid [36] oder Kieselgel (*Merck*) (Korngrösse 0,05-0,20 mm) verwendet. Für die Dünnschichtchromatographie [37] dienten Kieselgel G (*Merck*) und die nachstehenden Fließmittelsysteme: für Luteolin das System $S_1 = \text{Benzol-Äthanol}(98:2)$, zur Identifizierung der neutralen Colchicin-Alkaloide II-V, VII und VIII das System $S_2 = \text{Benzol-Äthylacetat-Diäthylamin-Methanol}(45:36:9:8)$ und zur Identifizierung der chloroformlöslichen Basen die Systeme $S_3 = \text{Benzol-Äthylacetat-Diäthylamin}(7:2:1)$, $S_4 = \text{Chloroform-Äthanol}(3:1)$ und $S_5 = 20 \text{ ml Benzol} + 5 \text{ ml Äthanol} + 0,2 \text{ ml konz. NH}_4\text{OH}$. Die PMR.-Spektren wurden mit den *Varian*-Geräten T-60 und HA-100 aufgenommen.

Extraktion der Pflanzen. Das am 4. Mai 1968 gesammelte Material (400 ganze Pflanzen, nach Waschen total 1,612 kg) wurde am folgenden Tag in Basel gründlich gewaschen, jede Pflanze in drei Teile (braune Häute; junge Austriebe mit Blüten, unentwickelten Blättern und Anlage junger Knollen; alte Knollen) getrennt, die alten Knollen einmal durchschnitten (Senfölggeruch, ähnlich wie Küchenzwiebel, tritt auf) und alles sofort auf Sieben bei $40\text{--}50^\circ$ getrocknet. Erhalten wurden 115 g getrocknete Knollen, 76,6 g getrocknete junge Austriebe und 68,3 g getrocknete braune Häute, total 260 g. Das ganze Material (260 g) wurde vermahlen und bei 20° mit total 7800 ml Methanol extrahiert. Die vereinigten Auszüge wurden im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 100 ml Wasser verdünnt, mit verd. H_2SO_4 auf pH 3,5 gebracht, 6mal mit je 250 ml Petroläther, 6mal mit je 250 ml Äther und 7mal mit je 250 ml Chloroform ausgeschüttelt. Diese Auszüge wurden mit etwas Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Die saure wässrige Phase wurde bei 0° mit Ammoniak alkalisch gemacht und 7mal mit je 250 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die über K_2CO_3 getrockneten Auszüge wurden im Vakuum eingedampft und lieferten die Basen. Total wurden erhalten: 3,2 g Petrolätherextrakt (nicht untersucht); 2,58 g (= 0,99%) Ätherextrakt; 2,56 (= 0,98%) basenfreier Chloroformextrakt sowie 0,61 g (= 0,23%) chloroformlösliche Basen.

Luteolin (I). Aus dem Ätherextrakt fiel beim Einengen eine gelbe Substanz aus. Umkristallisieren aus Methanol gab 1,38 g feine gelbe Nadeln, Smp. $332\text{--}335^\circ$, optisch inaktiv (in Methanol). Bei $200^\circ/0,01$ Torr sublimierbar. Nach UV.- [8], IR.-Spektrum und DC. ($\text{hRf} = 36$ im System S_1 , Sichtbarmachung durch UV.-Licht und mit FeCl_3) identisch mit authentischem Material aus *Reseda luteola*. Zur weiteren Charakterisierung wurden 100 mg Luteolin (I) aus *B. vernum* mit Essigsäureanhydrid und wasserfreiem K-Acetat acetyliert (48 Std. bei 60°). Übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Methanol oder Aceton gab fast farblose Nadeln vom Smp. $218\text{--}222^\circ$ (vgl. [38]). Nach Misch-Smp. UV.-, IR.-Spektrum und DC. identisch mit authentischem Tetra-O-acetyl-luteolin aus *Reseda luteola*.

Alkaloide aus basenfreiem Chloroformextrakt. Das Material (2,5 g) wurde an einer Säule von 75 g Al_2O_3 chromatographisch getrennt. Die folgenden Stoffe wurden in Kristallen erhalten: Die mit Äther-Chloroform-(2:1) eluierten Anteile gaben aus Äthylacetat 753 mg Colchicin (II), Smp. $155\text{--}157^\circ$, $\text{hRf} = 56$ (S_2). Die mit Äther-Chloroform-(1:4) eluierten Anteile gaben aus Äthylacetat 32 mg N-Formyl-N-desacetyl-colchicin (III), Smp. $263\text{--}265^\circ$, $\text{hRf} = 44$ (S_2). Die mit Chloroform eluierten Anteile gaben aus Aceton 74 mg 3-Demethylcolchicin (V) vom Smp. $176\text{--}179^\circ$, $\text{hRf} = 22$ (S_2). In DC. (S_2) konnten ausserdem noch die folgenden vier Stoffe nachgewiesen werden: β -Lumicolchicin (VII), $\text{hRf} = 82$; γ -Lumicolchicin (VIII), $\text{hRf} = 70$; eine unbekannte Base mit $\text{hRf} = 46$ und 2-Demethylcolchicin (IV) mit $\text{hRf} = 32$.

Chloroformlösliche Basen. Das Material (0,60 g) wurde an Silicagel chromatographiert. Die mit Chloroform-Äthanol eluierten Anteile gaben aus Äthylacetat sowie aus Äther-Petroläther 2,5 mg (-)-Kreysigin (XI) in farblosen Würfeln, Smp. $122\text{--}124^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = -65,4^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,31$ in Chloroform). Nach UV.-, IR.-Spektrum sowie DC. in 3 Systemen (S_3 , S_4 und S_5) identisch mit authentischem (-)-Kreysigin aus *Colchicum cornigerum*. Färbung beim Besprühen mit Kaliumjodoplatinat: braunrot. CD. in Äthanol; in nm ($\Delta\epsilon$ in Klammern): $\lambda_{\text{max}} 295 (+1,77)$; $258 (+15,59)$; 235 Schulter ($-1,01$) und $210 (-21,1)$.

Die mit Chloroform-Äthanol-(96:4) eluierten Anteile (110 mg) gaben aus Aceton 30 mg Bulbocodin (IX), Smp. $262\text{--}265^\circ$, $\text{hRf} = 76$ (System S_3), Färbung beim Besprühen mit Kaliumjodoplatinat violett-rosa-beige. Nach Sublimation bei $0,01$ Torr zeigt Bulbocodin immer den Smp. $220\text{--}222^\circ$, der nach Kristallisation aus Aceton wieder auf 262° steigt. Nach Misch-Smp., DC. und IR.-Spektrum identisch mit dem früher beschriebenen Präparat [1]. $\lambda_{\text{max}}^{\text{Alk.}}$: 232 nm ($\log \epsilon = 4,12$)

und 285 (3,45); λ_{\min} : 224 nm (4,10) und 277 (3,40). CD. (Äthanol): λ_{\max} : 333 nm Schulter ($\Delta\epsilon = +0,34$), 296 (+2,08), 260 Schulter (+4,81), 241 (+8,37), 203 (–10,4); CD. (Dioxan): λ_{\max} : 376 nm (–0,02), 363 (+0,14), 346 (+0,34), 333 (+0,37), 319 (+0,31), 294 (+1,41), 240 (+7,70) und 221 Schulter (+1,10).

Das DC. des Rohextraktes zeigte im System S_3 (in Klammern Färbung mit Kaliumjodoplatinat) ausser Kreyisigin, hRf = 84 (braun-rot) und Bulbocodin, hRf = 76 (violett-rosa-beige) noch die folgenden vier Flecke: unbekannte Base mit hRf = 89 (violett); unbekannte Base mit hRf = 66 (braun); Demecolcin (VI) mit hRf = 56 (beige) und unbekannte Base mit hRf = 52 (hellrosa). Die drei letztgenannten waren nur in Spuren vorhanden. Sichtbarmachung auch im UV. sowie mit *Dragendorff*-Reagens.

Frau *H. Potěšilová* danken wir für ihre Hilfe bei der Durchführung der chromatographischen Trennung der Extrakte, Herrn Professor *A. R. Battersby*, Liverpool, England, für das Massenspektrum des Bulbocodins, Herrn Dr. *L. Hruban* für die Messung der CD.-Spektren und Frau Dr. *L. Pijewska*, Pharmazeutische Fakultät Łódź, Polen, für das authentische Muster von Luteolin. Einer von uns (*G. S.*) dankt der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für finanzielle Unterstützung.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *T. Reichstein, G. Snatzke & F. Šantavý*, *Planta med.* **16**, 357 (1968).
- [2] *F. Šantavý*, *Collection czechoslov. chem. Commun.* **35**, 2857 (1970).
- [3] *F. Buxbaum*, *Botan. Arch.* **38**, 213 (1937).
- [4] *B. Stefanoff*, «Monographie der Gattung *Colchicum L.*», Akademie der Wissenschaften, Bd. 22, Sofia 1926.
- [5] *H. Suessenguth* in *G. Hegi*, «Illustrierte Flora von Mittel-Europa», II, S. 244–245, 2. Aufl., C. Hanser-Verlag, München 1939.
- [6] a) *F. Šantavý & E. Coufalík*, *Collection czechoslov. chem. Commun.* **16**, 198 (1951); b) *J. Hrbek jun. & F. Šantavý*, *ibid.* **27**, 255 (1962).
- [7] *B. K. Moza, H. Potěšilová & F. Šantavý*, *Planta med.* **10**, 152 (1962).
- [8] *T. A. Geissman*, «The Chemistry of Flavonoid Compounds», S. 421. Pergamon Press, Oxford 1962.
- [9] *K. J. Kühn, O.-A. Neumüller & G. O. Schenck*, «Photochemische und thermische Umwandlungen einiger *Colchicum*-Alkaloide und ihrer Lumiverbindungen», Forschungsberichte des Landes Nordrhein-Westfalen, No. 1624. Westdeutscher Verlag, Köln und Opladen 1966.
- [10] *A. R. Battersby, R. B. Bradbury, R. B. Herbert, M. H. G. Munro & R. Ramage*, *Chem. Commun.* **1967**, 450.
- [11] *G. M. Badger & R. B. Bradbury*, *J. Chem. Soc.* **1960**, 445.
- [12] a) *F. Šantavý*, *Experientia* **23**, 273 (1967); b) *L. Pijewska, J. L. Kaul, R. K. Joshi & F. Šantavý*, *Collection czechosl. chem. Commun.* **32**, 158 (1967); c) *H. Potěšilová, C. Alcaraz & F. Šantavý*, *ibid.* **34**, 2128 (1969).
- [13] *H. Potěšilová, J. Šantavý, A. El. Hamidi & F. Šantavý*, *Collection czechoslov. chem. Commun.* **34**, 3540 (1969).
- [14] *H. Flentje, W. Döpke & P. W. Jeffs*, *Die Pharmazie* **21**, 379 (1966); *J. Holubek, O. Štrouf*, «Spectral Data and Physical Constants of Alkaloids», Bd. I, Tab. 19, Czechoslovak Acad. Sci., Prag 1965.
- [15] *L. J. Haynes, K. L. Stuart, D. H. R. Barton & G. W. Kirby*, *J. chem. Soc. (C)* **1966**, 1676.
- [16] *G. Snatzke & G. Wollenberg*, *J. chem. Soc. (C)* **1966**, 1681.
- [17] *F. Šantavý*, «Papaveraceae Alkaloids», in *R. H. F. Manske* (Herausgeb.): «The Alkaloids», XII, 333–354. Academic Press, New York 1970; *K. Bernauer & W. Hofheinz*, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* **26**, 245 (1968).
- [18] *A. R. Battersby, R. B. Herbert, L. Pijewska & F. Šantavý*, *Chem. Commun.* **1965**, 228.
- [19] *M. Ohashi, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, M. Shamma, W. A. Slusarchyk & C. Djerassi*, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 2807 (1963); *M. Tomita, A. Kato, T. Ibusa & H. Furukawa*, *Tetrahedron Letters* Nr. 32, **1965**, 2825; *M. Tomita, A. Kato, T. Ibusa, H. Furukawa, S. Asada & M. Kozuka*, *Shitsuryōbunseki (Quantitative Analyse)* **15**, 104 (1967).
- [20] *K. Bernauer*, *Helv.* **47**, 2122 (1964); *F. Šantavý & M. Maturová*, *Planta med.* **15**, 311 (1967).
- [21] *M. Baldwin, A. G. Loudon, A. Maccoll, L. J. Haynes & K. L. Stuart*, *J. chem. Soc. (C)* **1967**, 154.

- [22] F. Šantavý, unpubliziert.
 [23] T. Kametani, H. Yagi, F. Satoh & K. Fukumoto, J. chem. Soc. (C) 1968, 271; Chem. Commun. 1967, 878.
 [24] F. A. L. Anet & A. J. R. Bourn, J. Amer. chem. Soc. 87, 5250 (1965).
 [25] J. K. Saunders, R. A. Bell, C.-Y. Chen, D. B. MacLean & R. H. F. Manske, Canad. J. Chemistry 46, 2876 (1968); J. Lugtenburg & E. Havinga, Tetrahedron Letters 1969, 1505.
 [26] G. Snatzke, J. Wollenberg, J. Hrbek jr., F. Šantavý, K. Bláha, W. Klyne & R. J. Swan, Tetrahedron 25, 5059 (1969).
 [27] G. Snatzke, J. Hrbek jr., L. Hruban, A. Horeau & F. Šantavý, Tetrahedron 26, 5013 (1970).
 [28] E. Dornhege & G. Snatzke, Tetrahedron 26, 3059 (1970).
 [29] J. Barry, H.-B. Kagan & G. Snatzke, in Vorbereitung.
 [30] G. Snatzke, Tetrahedron 21, 413, 421 (1965).
 [31] T. Kametani, F. Satoh, H. Yagi & K. Fukumoto, J. chem. Soc. (C) 1970, 382.
 [32] A. Brossi, J. O'Brien & S. Teitel, Helv. 52, 678 (1969).
 [33] L. Velluz, M. Legrand & R. Viennet, C.r. hebd. Seances Acad. Sc. 261, 1687 (1965).
 [34] A. F. Beecham, N. K. Hart, R. S. Johns & J. A. Lambertson, Austr. J. Chemistry 21, 2829 (1968).
 [35] a) K. R. Fell & D. Ramaden, Lloydia 30, 123 (1967); F. Šantavý, Planta med., Supplement 1968, S.46; b) W. C. Wildman, «Colchicine and Related Compounds», in R. H. F. Manske (Herausg.), «The Alkaloids», VI, S.247–288, Academic Press, New York-London 1960; W. C. Wildman & B. A. Pursey, «Colchicine and Related Compounds», *ibid.* XI, 407–457 (1968).
 [36] T. Reichstein & C. W. Shoppee, Discussion Faraday Soc., No. 7, 305 (1949).
 [37] H. Potěšilová, J. Hrbek jr. & F. Šantavý, Collection czechoslov. chem. Commun. 32, 141 (1967).
 [38] T. A. Geissman, J. Amer. chem. Soc. 64, 1704 (1942) (bes. p. 1706–1707).

111. Synthese und Chiralität der stereoisomeren Achillene, Achillenole und Hymentherene

von K. H. Schulte-Elte und M. Gadola

Firmenich & Cie, Laboratoire de Recherches, Genève

(30. III. 71)

Summary. (+)-*cis*-Achillene (**10**) and (–)-*trans*-achillenol (**7**), two monoterpenes recently isolated [1] from the essential oil of *Achillea filipendulina*, were synthesized, together with their stereoisomers (–)-(**9**) and (+)-(**8**), starting from (S)-(+)-2,6-*trans*-dimethylocta-1,3,7-triene (**1**).

The isomeric β -hymentherenes ((–)-**3** and (+)-**4**), often quoted [2] [3] [4] but never isolated, were obtained as intermediates. The mode of synthesis chosen establishes (*R*)-chirality for naturally occurring (–)-*trans*-achillenol (**7**) and (+)-*cis*-achillene (**10**) as well as for the purely synthetic 4,7-diene derivatives described in this paper.

Die Titelverbindungen repräsentieren eine neue Gruppe acyclischer Monoterpene mit einem zweifach-allylständigen Chiralitätszentrum an C-6 als gemeinsamem Struk-

Formelschema 1



(R = substit. Isobutylrest)