

175. Indolalkaloide aus den Blättern von *Hedranthera barteri* (Hook.f.) Pichon¹⁾

146. Mitteilung über Alkaloide²⁾

von J. Naranjo, M. Hesse und H. Schmid

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, CH-8001 Zürich, Rämistrasse 76

(16. V. 72)

Summary. From the leaves of the West African plant (*Apocynaceae Hedranthera barteri*) has been isolated the phenolic (–)-desmethyl-vobtusine (3), alongside the already known bisindole alkaloids (–)-goziline (1) and (–)-vobtusine (2). The new alkaloid 3 has been spectroscopically characterised and correlated with (–)-vobtusine (2).

Furthermore, the 'monomeric' alkaloids (–)-hedrantherine (4) and (–)-17-hydroxy-hedrantherine (5) were found in the leaves of *H. barteri*. Both of these alkaloids contain a cyclic semi-acetal group. These bases and their derivatives possessing an unchanged β -anilinoacrylester group show, in the mass spectrometer, the same characteristic fragmentation as vincadifformine (11), whilst their 2,3-dihydroderivatives bear more of a resemblance to aspidospermine. From the strongly negative Cotton effect of 4 and 22 at 300–350 nm follows the absolute configuration in these bases of centre 12.

Hedrantherine (4) represents the lower half of the bisindole type of vobtusine bases. The upper half has previously been encountered in form of the alkaloid beninine in the rootbark of *H. barteri*.

Von der westafrikanischen *Apocynaceae Hedranthera barteri* (Hook.f.) Pichon ist bisher nur die Wurzelrinde hinsichtlich ihres Alkaloidgehaltes eingehend untersucht worden. Die folgenden Indolalkaloide wurden bisher isoliert und charakterisiert:

Amatain³⁾ [2] [3] [4], Beninin [2] [4] [5], Callichilin [2] [4] [6] [7], Conoflorin [2] [4] [8], 1,2-Dehydrobeninin [2] [4] [5], Gozilin (1) [2] [4] [9], Lonicerin [10] [11], Owerrein³⁾ [2] [4], Vacamin [2] [4] [12], Voacangin [2] [4] [13] und Vobtusin³⁾ (2) [2] [4] [5] [14].

In den Blättern dieser Droge ist dünnschichtchromatographisch die Anwesenheit von fünf Alkaloiden wahrscheinlich gemacht worden, unter ihnen Vobtusin (2) und Callichilin (Farbreaktionen) [15].

Bei unseren Untersuchungen der Blätter von *H. barteri* konnten wir bisher drei neue Indolalkaloide, nämlich (–)-Demethylvobtusin (3), (–)-Hedrantherin (4) und

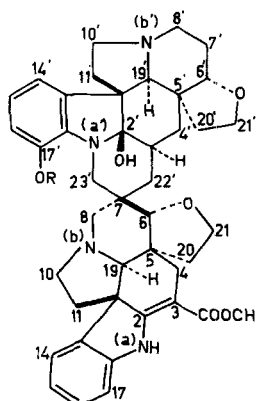
¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von J. Naranjo, Universität Zürich.

²⁾ 145. Mitteilung über Alkaloide, vgl. [1].

³⁾ Nach einer noch nicht völlig abgeschlossenen Röntgenstrukturuntersuchung von Madame Lefevre, Paris, von 15,15'-Dibromvobtusin haftet im Vobtusin die Hydroxylgruppe nicht an C(3) sondern an C(2') (Privatmitteilung von Prof. J. Poisson, Paris, vom 2. 9. 1971). In der Arbeit [5], in der zum ersten Mal die komplette Vobtusinformel aufgestellt wurde, hat man beide Positionen in Betracht gezogen; die Stereochemie des Spirozentrums 7 blieb unbestimmt. Nach der Röntgenstrukturuntersuchung kommt ihm die umgekehrte Konfiguration zu, wie sie in [2] angegeben ist. Die Konfiguration des Zentrums 7 im Owerrein [2] wäre dann auch umzukehren. Eine Korrektur ist auch für das Amatain anzubringen (Umkehrung der Konfiguration des Zentrums 7; Ätherbrücke zwischen C(2') und C(23') oder C(2') und C(8); vgl. [3]).

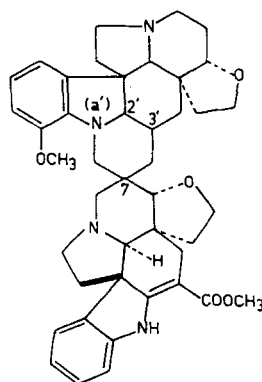
17-Hydroxy-hedrantherin (**5**) isolieren und in ihrer Konstitution bestimmen. Ferner wurden (-)-Vobtusin (**2**) und (-)-Gozilin (**1**) auch in den Blättern aufgefunden und eindeutig identifiziert.

Die Extraktion des Pflanzenmaterials (3 kg) geschah mit wässrigem Methanol, welches 3% Eisessig enthielt. Der Extrakt wurde in üblicher Weise weiterbehandelt. Nach mehreren chromatographischen Trennoperationen - vgl. Tabellen 4 bis 7 - erhielt man schliesslich die Alkaloide in Mengen von ca. 50-400 mg. Für die einzelnen Alkaloide ergeben sich die folgenden $\%$ -Werte: Demethylvobtusin 0,195, Vobtusin 0,160, 17-Hydroxy-hedrantherin 0,033, Hedrantherin⁴⁾ 0,031, Gozilin 0,021. Hauptalkaloid der Blätter von *H. barteri* sind also Vobtusin (**2**) und sein Demethylderivat **3**.



B-Teil

A-Teil



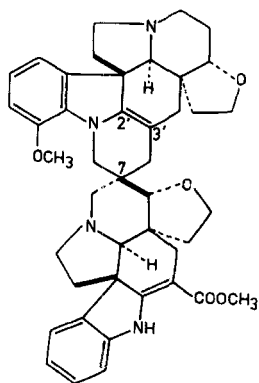
1: Gozilin

2: R = CH₃, Vobtusin

3: R = H, Demethylvobtusin

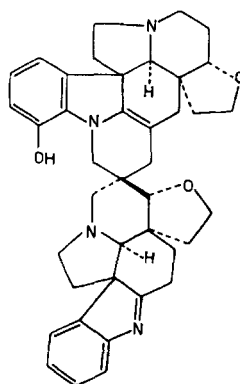
8: R = COCH₃

9: R = COC₆H₄-J(p)



6: Anhydrovobtusin

7: 2',3'-Dihydro-6



10: Demethyl-decarbomethoxy-anhydrovobtusin

⁴⁾ Das bisher nur in amorpher Form erhaltene Hedrantherin liess sich nicht von einem bis zu ca. 20% beigemengten aromat. Methoxyhedrantherin abtrennen. Die physikalischen Daten stammen von diesem Präparat; vgl. Fussnote 7.

Tab. 1. Alkaloide aus den Blättern von *Hedranthera barteri*

Name	Formel Nr.	Isolierte Menge ^{a)} in mg	Molekularformel	M ⁺	Smp.	[α] _D	UV. Maxima in nm (log ε) in 95,5proz. Äthanol S = Schulter	Cer(IV)-sulfat-Reaktion	R _v -Wert ^{g)}
Demethylvobtusin	3	390	C ₄₂ H ₄₈ N ₄ O ₆	704	295° b)	-273° c)	237 S (4,10), 263 (4,01), 300 (4,14), 326 (4,22)	violett	0,73
Vobtusin	2	320	C ₄₃ H ₅₀ N ₄ O ₆	718	290° b)	-319° d)	236 S (4,03), 265 (4,05), 301 (4,11), 327 (4,19)	blau	1,00
17-Hydroxyhedrantherin	5	67	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₅	384	245°	e)	235 (4,14), 290 (3,82), 336 (4,21)	gelb→violett	1,10
Hedrantherin	4	62	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄	368	amorph	-458,5° f)	227 (3,98), 298 (3,97), 327 (4,13)	hellviolett→gelb-braun	1,62
Gozilin	1	46	C ₄₃ H ₅₀ N ₄ O ₅	702	270° b)	-301° d)	235 (4,08), 268 (4,09), 300 (4,14)	blau	1,60

a) Diese Mengen stammen aus 14 g der Fraktion der «schwach basischen» Alkaloide.

b) Zersetzungsbeginn.

c) In Methanol.

d) In Chloroform.

e) 17-Methoxy-hedrantherin (22) besitzt [α]_D = -503° (in Dimethylsulfoxid)

f) In Dimethylformamid.

g) R_v-Werte: Laufstrecke des Alkaloides/Laufstrecke von Vobtusin (2). Diese Werte wurden auf Kieselgel (*Mercel*)-Dünnschichtplatten mit Äther/Hexan/Methanol 2:2:0,1 bestimmt.

Vobtusin (**2**) hat man mit einem authentischen Präparat an Hand der physikalischen Daten (inklusive $[\alpha]_D$ -Wert und ORD.) sowie der Farbreaktionen identifiziert.

Das gleiche gilt für Gozilin⁵⁾ (**1**). Von der Base konnte nun das 100-MHz-NMR.-Spektrum⁶⁾ aufgenommen werden. Die Lage der Signale für N(a)-H, für die sieben aromatischen Protonen und die CH₃O- sowie die CH₃OOC-Gruppen entsprechen weitgehend denjenigen des Vobtusins (**2**) [5]. Wie Vobtusin zeigt auch Gozilin ein d bei 5,36 ppm ($J = 14$ Hz) (δ für das entsprechende Vobtusinproton = 5,13 ppm; $J = 14$ Hz) mit dem Kopplungspartner bei ca. 2,95 ppm (Vobtusin: 3,1 ppm). Im Spektrum von Gozilin findet man noch zwei Ein-Protonen- s bei 3,19 und 2,48 ppm (C(19)-H und C(19')-H?). Durch katalytische Hydrierung von Anhydrovobtusin (**6**) erhält man ein 2',3'-Dihydroanhydrovobtusin (**7**) [2], das in vielen Eigenschaften zwar sehr ähnlich dem Gozilin (**1**) ist, sich aber namentlich im NMR.-Spektrum deutlich von **1** unterscheidet: So zeigt **7** das Ein-Protonen- d bei 5,26 ppm mit dem Kopplungspartner bei 2,4 ppm; es fehlt das s von **1** bei 2,48 ppm (siehe exp. Teil). Der Unterschied zwischen Gozilin (**1**) und **7** ist vermutlich auf verschiedene Konfiguration des Zentrums **7** und/oder der Zentren 2' und 3' zurückzuführen.

Das Hauptalkaloid (–)-Demethylvobtusin (**3**, $M = 704$) besitzt ein dem Vobtusin (**2**) sehr ähnliches UV.-Spektrum mit Maxima bei 263, 300 und 326 nm (Tab. 1). In 0,2*N* äthanolischer Kalilauge wird das vom Methoxyindolinteil stammende Maximum bei 263 nm bathochrom in die 280 nm-Region verschoben (Schulter bei 277 nm; $\log \epsilon = 3,93$), während das Spektrum des Vobtusins praktisch keine Veränderung erfährt; **3** enthält somit einen Hydroxyindolin-Teil. IR.-Spektrum und ORD.-Kurve der beiden Alkaloide sind ähnlich. Mit Essigsäureanhydrid/Pyridin resultierte aus **3** ein O-Acetylderivat **8** mit einer für die Gruppierung Ar-O-COCH₃ charakteristischen IR.-Bande bei 1760 cm⁻¹. Das *p*-Jodbenzoat **9** ist mikrokristallin. Mit Dimethylsulfat und Lauge liess sich **3** schliesslich in 60proz. Ausbeute in Vobtusin (**2**) umwandeln. Die beiden Präparate waren in jeder Hinsicht identisch. Auf der anderen Seite liess sich Vobtusin (**2**) mit BF₃/CH₂Cl₂ bei –75° in schlechter Ausbeute zum Demethylvobtusin (**3**) entmethylieren.

Im NMR.-Spektrum von Demethylvobtusin (**3**) fehlt neben einem CH₃O- s – das andere absorbiert bei 3,76 ppm – das «Vobtusin- d » bei ca. 5,15 ppm. Es ist in der Region 4,2–9 ppm nicht nachweisbar. Im O-Acetylderivat **8** tritt hingegen ein Ein-Protonen- d bei 4,83 ppm ($J = 14$ Hz) mit dem Kopplungspartner bei 3,1 ppm auf. Auch Demethylvobtusin (**3**) selbst in d₆-DMSO lässt bei ca. 5,1 ppm ein d ($J = 14$ Hz) erkennen. Die Verschiebung des «Vobtusin- d » im NMR.-Spektrum der Demethylverbindung **3** könnte auf Ausbildung einer betainartigen Struktur (Verschiebung des phenolischen Protons zum N(b)) in Deuteriochloroform zurückzuführen sein. Erwähnt sei hier, dass das NMR.-Spektrum von Vobtusin (**2**) bei Zusatz von Trifluoressigsäure unscharf wird und das «Vobtusindublett» ebenfalls «verschwindet».

⁵⁾ Die ORD.-Kurven für die aus der Wurzelrinde und den Blättern von *H. barteri* isolierten Gozilin-Präparate stimmen im Verlauf weitgehend überein, einzig im Bereich von 280 nm ist das tiefe Tal ($[\Phi] = -35000^\circ$) in der Kurve der aus den Blättern isolierten Base in der Kurve des Wurzelrindenpräparates, von dem seinerzeit [2] nur ca. 2,8 mg isoliert werden konnten, durch eine Verunreinigung teilweise ausgefüllt ($[\Phi] = +14000^\circ$).

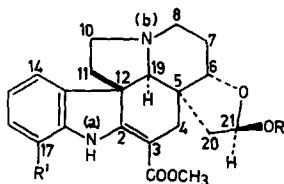
⁶⁾ Falls nicht anders angegeben, wurden die Spektren in CDCl₃ mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen.

Durch Behandlung von Demethylvobtusin (**3**) mit 48proz. Bromwasserstoffsäure (36 Std., 20°, Bombenrohr) hat man das bekannte Demethyl-decarbomethoxy-anhydrovobtusin (**10**, $M = 628$) [5] erhalten. Beide Präparate wiesen dieselben chemischen und spektroskopischen Eigenschaften auf.

Das massenspektrometrische Verhalten der Verbindungen **3**, **8** und **9** entspricht demjenigen von Vobtusin (**2**) [5] [14] (vgl. exp. Teil).

Das amorphe Alkaloid Hedrantherin (**4**) ($M = 368$) enthält, wie unter Fussnote ⁴) ausgeführt, stets als Begleitsubstanz ein aromat. Methoxy-hedrantherin ($M = 398$; Fragment-Ion $c + 30$ m.u.; Schema 1). Auch bei den gleichfalls amorphen Derivaten von Hedrantherin liess sich der entsprechend derivatisierte Begleiter nicht entfernen. Die Ableitung der Struktur **4** für Hedrantherin wurde dadurch aber nicht beeinträchtigt. Das Alkaloid enthält einen β -Anilinoacrylsäureester-Chromophor (Tab. 1; IR.-Banden (CHCl_3) bei 1672 und 1608 cm^{-1} , vgl. [5]).

Das Massenspektrum von Hedrantherin (**4**) weist in seinem Charakter sehr grosse Ähnlichkeit mit dem Spektrum von Vincadifformin (**11**) auf. Letzteres ist gekennzeichnet durch Signale bei M^+ , m/e 214 und 124, vgl. [16]. Im Spektrum von **4** tritt der Pik bei m/e 214 ebenfalls auf. Der Basispik bei m/e 124 ist hingegen um 30 m.u. verschoben; zusätzlich gibt es ein Signal bei m/e 154 - $\text{H}_2\text{O} = m/e$ 136. Im Schema 1 ist das Fragmentierungsmuster von **4** in Analogie zu dem von **11** aufgeschrieben. Der strukturelle Unterschied zwischen **4** und **11** liegt somit im aliphatischen Teil.



4: Hedrantherin, $R = \text{H}$, $R' = \text{H}$

5: 17-Hydroxy-hedrantherin, $R = \text{H}$, $R' = \text{OH}$

12: $R = \text{COCH}_3$, $R' = \text{H}$

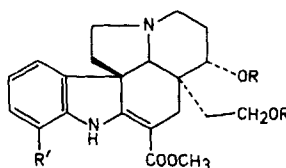
13: 21-*epi*-**12**

14: $R = \text{CH}_3$, $R' = \text{H}$

15: 21-*epi*-**14**

21: $R = \text{COCH}_3$, $R' = \text{OCOCH}_3$

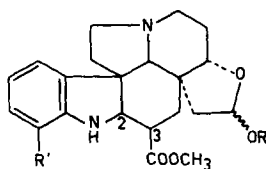
22: $R = \text{H}$, $R' = \text{OCH}_3$



16: $R = R' = \text{H}$

17: $R = \text{COCH}_3$, $R' = \text{H}$

25: $R = \text{H}$, $R' = \text{OCH}_3$



18: $R = \text{CH}_3$, $R' = \text{H}$

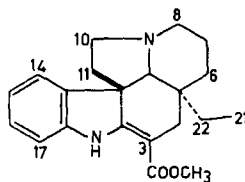
18a: 21-*epi*-**18**

19: $R = R' = \text{H}$

20: $R = \text{COCH}_3$, $R' = \text{H}$

23, 23a: $R = \text{CH}_3$, $R' = \text{OCH}_3$

24: $R = \text{H}$, $R' = \text{OCH}_3$



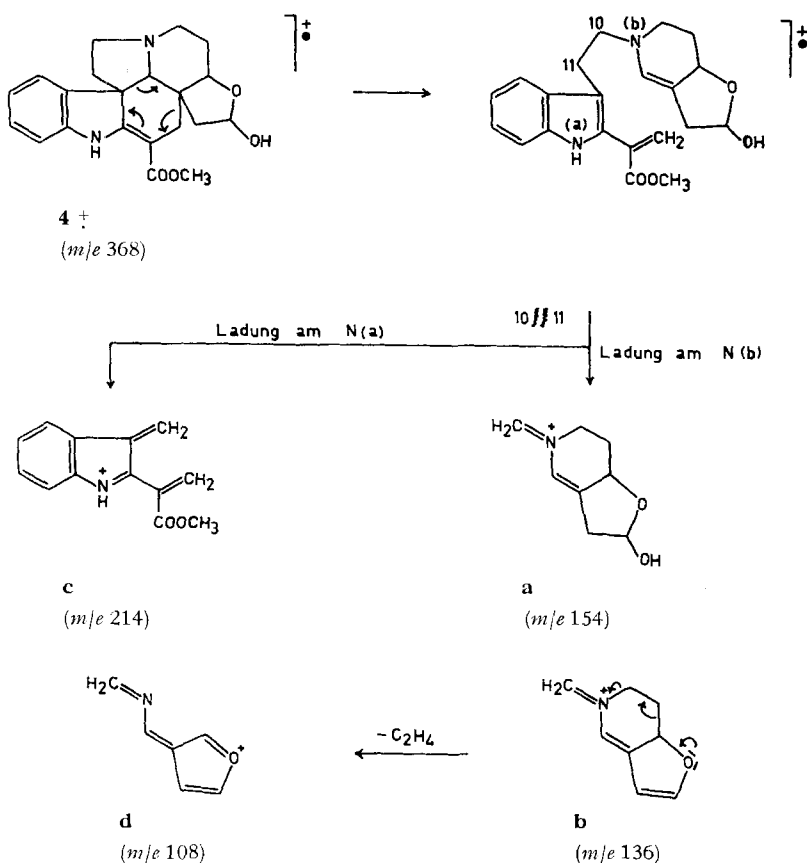
11: (-)-Vincadifformin

Im NMR.-Spektrum zeigt Hedrantherin (**4**) u. a. folgende Signale: *s* des N(a)-H bei 9,0 ppm; Aromaten-*m* für vier Protonen bei 6,6–7,5 ppm; $d \times d$ ($J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 4$ Hz) für das acetalische Proton an C(21) bei 5,34 ppm; *t* ($J = 2,5$ Hz) bei 4,16 ppm für das H an C(6); Methoxyl-*s* bei 3,75 ppm.

Mit Acetanhydrid/Pyridin entstand aus **4** das amorphe O-Acetylhedrantherin (**12**) IR.-Banden bei 1737 (OCOCH₃) und 1676 und 1610 cm⁻¹ (β -Anilinoacrylester) mit folgenden charakteristischen NMR.-Signalen: $d \times d$ ($J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 4$ Hz) für das acetalische Proton bei 6,05 ppm. Die Verschiebung um $\Delta\delta = 0,7$ ppm beweist die sekundäre Natur dieses Protons. Zwei *d* ($J = 15$ Hz) für die beiden Methylenprotonen an C(4) bei 2,75 und 2,40 ppm, letzteres mit Feinaufspaltung; zwei $d \times d$ mit $J_1 = 14$ Hz und $J_2 = 6$ Hz, bzw. $J_1 = 14$ Hz und $J_2 = 4$ Hz bei 1,73 bzw. 1,48 ppm für die beiden Methylenprotonen an C(20); *s* für O-Acetyl bei 1,98 ppm. Die Zuordnungen wurden durch Entkopplungs- und INDOR-Experimente (siehe exp. Teil) bestätigt.

Bei der Methanolyse (methanolische Kalilauge) von **12** erhielt man unverändertes **4** zurück.

Schema 1. Massenspektrometrische Fragmentierung von Hedrantherin (**4**)



Wurde Hedrantherin (**4**) mit Essigsäureanhydrid in Dimethylsulfoxid acetyliert, so entstanden zwei Mono-O-acetylverbindungen, nämlich **12** als Hauptprodukt neben der am C(21) epimeren Verbindung **13** ($M = 410$). Beide Verbindungen liessen sich chromatographisch voneinander trennen und zeigten verschiedene Drehungen (Methanol): **12**: $[\alpha]_D = -526^\circ$, **13**: -294° .

Bei der Behandlung von Hedrantherin (**4**) mit 48proz. Bortrifluorid-äthylätherat und Methanol bei 20° resultierte ein Gemisch der beiden epimeren Methyläther **14** und **15**. Beide Verbindungen konnten wiederum voneinander getrennt werden; sie geben praktisch identische Massenspektren.

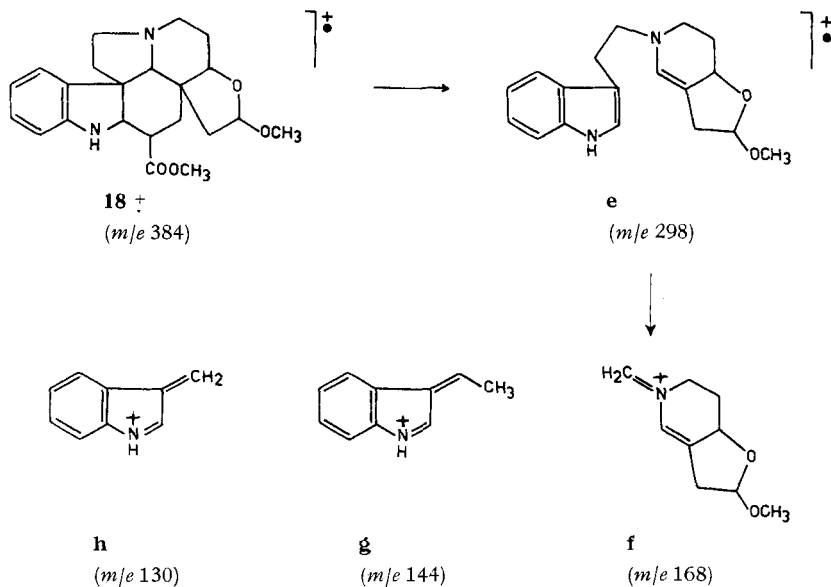
Natriumborhydrid-Reduktion von Hedrantherin (**4**) in Methanol lieferte das Diol **16** ($M = 370$; fast gleiches UV.- und IR.-Spektrum wie **4**). Im Massenspektrum dieser Verbindung (Tab. 1) wird die gleiche Skelettfragmentierung beobachtet wie bei **4**, jedoch ist der Pik für **b** um 2 m.u. nach m/e 138 verschoben. Reduziert wurde also eine potentielle Aldehydfunktion.

Mit Pyridin/Essigsäureanhydrid wurde aus **16** erwartungsgemäss eine O,O-Diacetylverbindung (**17**; $M = 454$) gebildet mit intensiven IR.-Banden bei 1728, 1673 und 1608 cm^{-1} .

Das in Schema 1 für Hedrantherin (**4**) angeführte Fragmentierungsverhalten wird durch die Massenspektren der Hedrantherinderivate mit intakter 2,3-ständiger Doppelbindung (Tab. 2) bestätigt. Der Übergang **b** \rightarrow **d** findet im Massenspektrum von Beninin (m/e 138 \rightarrow m/e 110, [5]) eine Parallele.

Mit Zink in methanolischer Schwefelsäure wurde in **4** die 2,3-ständige Doppelbindung reduziert und gleichzeitig die Halbacetalgruppierung methyliert. Man erhielt wiederum ein trennbares Epimerengemisch **18** und **18a** von 2,3-Dihydrohedrantherin-

Schema 2. Massenspektrometrische Fragmentierung von 2,3-Dihydro-hedrantherin-O-methyläther (**18**)



methyläther. Beide Stoffe zeigen im Massenspektrometer nun die für Aspidosperma-Alkaloide typische Fragmentierung mit den wichtigsten Piken bei m/e 298 (**e**), 168 (**f**), 144 (**g**) und 130 (**h**); siehe Schema 2. Durch säurekatalysierte Hydrolyse liess sich das Methyläthergemisch in das entsprechende Halbacetal **19** ($M = 370$) mit massenspektrometrischen Hauptfragment-Ionen bei m/e 284, 154, 144 und 130 und IR.-Banden bei 1725 (gesättigter Ester) und 1607 (Indolin) überführen, das – abgesehen von der früher erwähnten Begleitsubstanz – einheitlich zu sein schien.

Acetylierung (Essigsäureanhydrid/Pyridin) von **18** gab die Monoacetylverbindung **20** ($M = 412$) mit den erwarteten spektroskopischen Eigenschaften.

Tabelle 2. Wichtige Fragmentionen von Hedrantherin (**4**) und Derivaten mit 2,3-ständiger Doppelbindung (Die Werte in () sind rel. Prozentwerte)

Verbindungs- Nr.	M^+	a	b	c	d m/e 108
4	368 (17)	154 (100)	136 (8)	214 (3)	(4)
12 ^{a)}	410 (8)	196 (16) 154 (25)	136 (100)	214 (3)	(6)
13 ^{a)}	410 (31)	196 (100) 154 (35)	136 (90)	214 (6)	(13)
16	370 (15)	156 (100)	138 (4)	214 (2)	–
17	454 (27)	240 (100)	180 (8)	214 (3)	(5)
14	382 (38)	168 (100)	136 (0)	214 (3)	–
5	384 (17)	154 (100)	136 (6)	230 (4)	(6)
21 ^{a)}	468 (19)	196 (46) 154 (8)	136 (100)	272 (4) 230 (2)	(8)
22	398 (24)	154 (100)	136 (2)	244 (7)	(4)

a) Neben der Hedrantherin-Fragmentierung wird noch die für O-Acetylverbindungen typische Abspaltung von Keten beobachtet.

Aus den angeführten Befunden geht eindeutig für Hedrantherin die Konstitution **4** hervor. Mit **4** ist nun auch das «monomere» Alkaloid aufgefunden worden, das zusammen mit Beninin Baustein des Bisindolalkaloids Vobtusin (**2**) [5] darstellt (A-Teil). Wir nehmen an, dass es in seiner relativen Konfiguration der unteren Hälfte von Vobtusin entspricht, d. h. die übliche Aspidospermin-Stereochemie besitzt. Die absolute Konfiguration des Zentrums 12 ergibt sich einmal aus den stark negativen $[\alpha]_D$ -Werten, die Hedrantherin (**4**) und seine Derivate aufweisen [17], und aus dem Vergleich der ORD.-Kurven von **4** und (–)-Vincadifformin (**11**) (Tab. 3), die beide bei 350–300 nm einen stark negativen Cotton-Effekt besitzen [18]. Dies gilt unter der Voraussetzung, dass die erwähnte Beimengung die chiroptischen Eigenschaften des Hedrantherinpräparates nicht wesentlich beeinflusst.

Im Dimethylsulfoxid (vgl. [19]) zeigt Hedrantherin (**4**) eine deutliche Mutarotation, was – mit Vorbehalt – für *R*-Konfiguration des Zentrums 21 in **4** spricht (vgl. [19]): Anstieg von $[M]_D = -1780^\circ$ auf -1200° nach 21 Tagen bei 24° . Das danach zurückisolierte und gereinigte Alkaloid gab ein $[M]_D = -1330^\circ$. ΔM_D (Methanol) der Acetylderivate **12** und **13** beträgt -1120° . Hinsichtlich der Konfiguration des Zen-

trums 21 dürften sich somit **4** und **12** entsprechen; die absolute Konfiguration ist wahrscheinlich die in den Formeln angegebene.

Die fünfte aus den Blättern von *H. barteri* isolierte Base ist das kristallisierte 17-Hydroxyhedrantherin (**5**, $M = 384$). Es zeigt im UV.-Spektrum (Äthanol) Maxima bei 234 nm ($\log \epsilon = 4,14$), 290 (3,82) und 336 (4,21), welche in 0,5N äthanolischer Kalilauge nach 246 (4,09), 294 (3,57) und 366 (4,09) verschoben werden. Im IR.-Spektrum erkennt man Absorptionen bei 3570 und 3220 cm^{-1} (OH, NH), 1670 und 1605 cm^{-1} (β -Anilinoacrylester). Daraus, aus der Bildung eines O,O-Diacetylderivates **21** ($M = 468$) (IR.-Banden bei 1760 und 1736 cm^{-1}) und aus den NMR.- und Massen-Spektren (vgl. exp. Teil) geht hervor, dass es sich bei diesem Alkaloid um ein aromatisches Hydroxy-hedrantherin handeln muss. Mit Diazomethan in Dimethylformamid entstand der (amorphe), stark links drehende O-Methyläther **22**⁷⁾ ($M = 398$; UV.-Spektrum ähnlich dem von **5**; keine Veränderung auf Laugezusatz), der nach Reduktion mit Zink in methanolischer Schwefelsäure - wie **4** - ein Gemisch der beiden Methyläther **23** und **23a** ($M = 414$), Rf-Wert = 0,4 bzw. 0,5 (SiO_2 ; Äther/Hexan/Methanol 4:4:1), gab. Diese Äther besitzen mit λ_{max} 251-255 nm ($\log \epsilon = 3,87$) und 293-295 ($\log \epsilon = 3,35$) einen 8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-Chromophor [20], womit die aromatische Methoxygruppe lokalisiert ist. Säurekatalysierte Hydrolyse gab **24** ($M = 400$).

Tabelle 3. *Optische Rotationsdispersion* (Methanol)
G = Gipfel, T = Tal, S = Schulter

Alkaloid	Extrema				Amplitude des ersten <i>Cotton-</i> Effektes $10^{-2}a$
	λ (nm)	$[\Phi]$	λ (nm)	$[\Phi]$	
(-)-Vincadifformin (11)	338	- 39800 T	297	+ 61000 G	- 1008
	245	+ 37300 G			
(-)-Hedrantherin (4)	347	- 45710 T	302	+ 64110 G	- 1098
	270	+ 30600 T			
(-)-17-Methoxy-hedrantherin (22)	353	- 42380 T	300	+ 123300 G	- 1657
	342	+ 76060 S			
	277	+ 21750 T			

Der arom. Methyläther **22** lässt im NMR.-Spektrum neben den Signalen für H-(N_a), den drei aromatischen Protonen, den zwei Methoxygruppen (3,83 und 3,73 ppm), die Absorption für H-C(21) ($d \times d$, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 4$ Hz) bei 5,31 ppm, H-C(6) (t , $J = 2$ Hz) bei 4,13 ppm und eines der Protonen an C(4) als d ($J = 14$ Hz) bei 2,40 ppm erkennen. Bei 1,61 ppm absorbiert eines der Protonen an C(20) als $d \times d$ ($J_1 = 14$ Hz, $J_2 = 6$ Hz), das andere bei 1,33 ppm ($d \times d$; $J_1 \approx 14$ Hz, $J_2 \approx 4$ Hz). Einstrahlung bei 5,3 ppm (H-C(21)) bringt die kleinen Kopplungen zum Verschwinden, während Einstrahlung bei ca. 2 ppm das Dublett eines H an C(4) in ein s umwandelt.

Schliesslich gab **22** mit Kaliumborhydrid in Methanol die *seco*-Verbindung **25** ($M = 400$).

⁷⁾ Die Beimengung von Hedrantherin (**4**) stellt vermutlich 17-Methoxy-hedrantherin dar; beide Verbindungen besitzen im Dünnschichtchromatogramm die gleichen Rf-Werte.

Auch 17-Methoxy-hedrantherin (**22**) besitzt einen stark negativen $[\alpha]_D$ -Wert (vgl. [17]) und zeigt im ORD. einen stark negativen Cotton-Effekt bei 300–350 nm, der, wie erwähnt, charakteristisch für die angegebene absolute Konfiguration des Zentrums 12 ist [18] (Tab. 3). Damit folgt auch die Stereochemie dieses Zentrums in 17-Hydroxy-hedrantherin (**5**). Auf Grund der sehr ähnlichen NMR.-Spektren von Hedrantherin (**4**) und seinem 17-Methoxyderivat ergibt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit, dass auch die anderen Zentren in beiden Alkaloiden dieselbe Konfiguration besitzen.

Es ist interessant, dass sowohl Wurzelrinde wie Blätter die gleichen Bisindolalkaloide enthalten, und dass in der Wurzelrinde (zumindest bisher) nur monomere Vertreter der «oberen» (B)-Hälfte (Beninin, 1,2-Dehydro-beninin), in den Blättern solche (Hedrantherin, **4**; 17-Hydroxy-hedrantherin, **5**) der «unteren» (A)-Hälfte der Bisindolalkaloide vom Vobtusintyp angetroffen worden sind.

Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützt. J. N. dankt der Eidgenössischen Stipendienkommission für ein Bundesstipendium, sowie der Ford Foundation, dem Institute of International Education und der Universidad Católica de Chile für finanzielle Hilfe. Ferner gilt unser Dank Herrn Prof. Dr. M. B. Patel, University of Khartoum, Sudan, für Pflanzenmaterial, Herrn Dr. K. Noack, Hoffmann-La Roche, Basel, für ORD.-Messungen und Dipl.-chem. R. Wagner und P. Hamm, Zürich, für NMR.-Spektren. Die IR.-Spektren stammen aus dem Mikroanalytischen Labor unseres Institutes, Leitung H. Frohofer.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: Smp. auf dem Kofler-Block. Für die analytischen Messungen wurden die Substanzen mehrere Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet. UV.-Spektren in 95,5proz. Äthanol; Angaben in nm (log ϵ). IR.-Spektren, falls nicht anders angegeben, in CHCl₃; Angaben in cm⁻¹. $[\alpha]_D$ -Werte, wenn nicht anders angegeben, in CH₃OH. Angaben bei ORD.-Kurven: T = Tal, G = Gipfel, S = Schulter. Sprühreagentien: Cer(IV)-sulfat-(CR.) [21] und Kaliumjodoplatinat-Lösung [22]; Dünnschichtchromatogramme (DC.) und präparative Schichtchromatographie an Kieselgel HF₂₅₄ (Merck); präparative Säulenchromatographie mit Kieselgel (Merck) 0,05–0,2 mm. NMR.-Spektren, falls nicht anders vermerkt, in CDCl₃ bei 100 MHz mit Tetramethylsilan als internen Standard (*s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *m* = Multiplett); Angaben in ppm. Massenspektren mit CEC-Gerät 21–110 B (70 eV, 8 KV, Direkteinlass); Angaben in *m/e* (rel. %).

1. *Extraktion der Droge und Isolierung der Alkaloide.* – 3 kg fein gepulverte Blätter von *Hedranthera barteri* (Hook f.) Pichon (Westafrika) wurden erschöpfend mit wässrigem Methanol (90proz.), das 3% Eisessig enthielt, bei 20° ausgezogen. Den Extrakt (24 l) hat man auf 2 l eingengt und anschliessend filtriert. Das methanolfreie, wässrige Filtrat schüttelte man zur Entfernung von Fett und Chlorophyll mehrmals mit Äther aus. Der Ätherauszug war alkaloidfrei. Die wässrige Lösung wurde mit Ammoniak auf pH \approx 8 gestellt und viermal mit je 0,7 l Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden unter Wasserstrahlvakuum bei 40° auf 1 l eingengt, anschliessend mit Wasser gewaschen und zur Trocknung über eine Säule von Kochsalz filtriert. Das Eluat hat man im Vakuum bis zur Trockne eingedampft (18,3 g schwache Basen). Die Extraktion der ammoniakalischen Lösung mit Chloroform/Äthanol 2:1 ergab nach der Trocknung weitere 2,7 g «schwache Basen».

Die wässrige Lösung hat man mit Natronlauge auf pH \approx 12 gebracht und dreimal mit je 600 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge hat man mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne gebracht (3,7 g «starke Basen»). Wegen der Schwerlöslichkeit und der grossen Polarität dieser Fraktion erfolgte bisher keine weitere Untersuchung.

14 g «schwache Basen» wurden an einer Kieselgel-Säule (400 g) mit CHCl₃⁸⁾, welches steigende

⁸⁾ Alle im folgenden beschriebenen CHCl₃-Chromatographien wurden mit Chloroform ausgeführt, welches zur Stabilisierung ca. 1% C₂H₅OH enthielt.

Mengen CH₃OH enthält, chromatographisch aufgetrennt. Die Fraktionen (je ca. 5 ml) wurden entsprechend ihrem Gehalt an Alkaloiden vereinigt, vgl. Tab. 4; man erhielt die Fraktionen I, II und III. Die Weiterverarbeitung der Fraktion II (Chromatographie an 53 g Kieselgel) ist in Tab. 5 zusammengefasst. Die ersten Fraktionen aus diesem Chromatogramm wurden mit Fraktion I, die letzten mit Fraktion III vereinigt. Die mittleren Fraktionen enthielten ziemlich reines Vobtusin (2). –

Tabelle 4. *Chromatographie von 14 g «schwachen Basen» aus H. barteri*

Fraktion	Elutionsmittel CHCl ₃ /CH ₃ OH	Alkaloidmenge g	Bemerkung
1– 55	100:0	0	} da alkaloidfrei verworfen
56–140	100:1	0	
141–216	100:2	0	
217–240	100:2	} 1,62	Fraktion I (siehe Tab. 6)
241–265	100:3		
266–286	100:3	} 1,52	Fraktion II (siehe Tab. 5)
287–342	100:4		
343–554	100:4	4,35	Fraktion III (siehe Tab. 7)
555–563	1:1		nicht weiter verarbeitet

Tabelle 5. *Chromatographie der Fraktion II (1,52 g)*
(Fraktionen zu je ca. 5 ml)

Fraktion	Elutionsmittel CHCl ₃ /CH ₃ OH	Alkaloidmenge g	Bemerkung
1– 26	100:1	0,7	Vereinigung mit Fraktion I
27– 99	100:1	0,5	Vobtusin (2)
100–150	100:5	0,3	Vereinigung mit Fraktion III

Tabelle 6. *Chromatographie (20 g Kieselgel) der Fraktion I*
(1,62 + 0,7 g) (Fraktionen zu je ca. 2,5 ml)

Fraktion	Elutionsmittel Äther/Hexan/Methanol	Alkaloidmenge g	Bemerkung
1–126	3:5:0	0	} alkaloidfrei, verworfen
127–176	5:5:0,1	0	
177–225	5:5:0,3	0	
226–284	4:4:0,5	0	
285–329	4:4:0,5	0,5	Hedrantherin (4)
330–394	4:4:0,5	0,196	komplexes Alkaloidge- misch
395–472	4:4:0,5	0,390	Gozilin (1)
473–650	4:4:0,5	0,613	komplexes Alkaloidge- misch
651 usw.	0:0:1	0,240	

Die Feinauftrennung der Fraktion I, vgl. Tab. 6, lieferte die Alkaloide Hedrantherin (**4**) und Gozilin (**1**) in chromatographisch einheitlicher Form. Die Fraktion III (4,35 + 0,3 g) wurde zunächst über eine kurze Kieselgelsäule (60 g) mit Aceton/Hexan 4:1 filtriert. Nach dem Abdampfen erhielt man 4,0 g (Fraktion III-A). Die Feinauftrennung lieferte neben 17-Hydroxy-hedrantherin (**5**) zur Hauptsache Demethylvobtusin (**3**), vgl. Tab. 7.

Tabelle 7. *Chromatographie* (115 g Kieselgel) *der Fraktion III-A* (4,0 g)

Fraktion	Elutionsmittel Äther/Hexan/ Methanol	Alkaloidmenge g	Bemerkung
1–42	5:2:0,5	0	verworfen
43–72	5:2:0,5	0,36	17-Hydroxy-hedrantherin (5)
73–129	5:2:0,5	0,517	nicht näher untersucht
130–300	5:2:0,5	1,14	Demethylvobtusin (3)
301–390	5:2:1	} 0,45	komplexes Alkaloidgemisch
391 usw.	0:0:1		

2. *Vobtusin* (**2**). – Die 500 mg rohes Vobtusin aus Fraktion II/27–99 (Tab. 5) hat man durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt (Lösungsmittel: Aceton/Hexan 1:1). Die Bande mit $R_f = 0,61$ hat man extrahiert; daraus erhielt man 430 mg eines schwach gelben Lakkes. Die Kristallisation erfolgte aus Chloroform/Methanol: 320 mg reines Vobtusin (**2**), Smp. ca. 295° (Zers.). CR.: stabiles dunkelblau. $[\alpha]_D^{25} = -319^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 1,841$; CHCl_3), $[\alpha]_D = -280^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,093$; $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ 5:2, aus ORD.). ORD. in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ 5:2 ($c = 0,093$). Extrema: 245 ($[\Phi] = +50300^\circ$, G), 274 ($[\Phi] = +8620^\circ$, T), 300 ($[\Phi] = +75500^\circ$, G), 346 ($[\Phi] = -41600^\circ$, T); 0° bei 328, vgl. [5]. UV.: λ_{max} 265 (4,05), 301 (4,11), 327 (4,19); λ_{min} 248 (3,84), 278 (3,83), 306 (4,10);

$\lambda_{\text{Schulter}}$ 236 (4,03); vgl. [5]. IR.: 3380 (NH, OH), 2801 (CH), 1672 und 1606 ($\text{Ar} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \text{---} \text{C} = \text{C} \text{---} \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{---} \text{OCH}_3$).

NMR.: 8,97 (s; NH), 6,3–7,25 (m; 7 arom. H), 5,12 (d, $J \approx 14$ Hz; C(8)–H (?)), vgl. [3], 0,5–4,3 (43,5 H); in dieser Region erkennt man die zwei $-\text{COOCH}_3$ - und $\text{Ar}-\text{OCH}_3$ -Singulets bei 3,79 und 3,71. MS.: 718 (M^+ , 7), 690 (1), 660 (14), 642 (14), 504 (37), 393 (9), 377 (2), 363 (3), 305 (22), 149 (17), 138 (100).

3. *Gozilin* (**1**). – Die Fraktionen 395–472 der Chromatographie der Fraktion I lieferten 390 mg einer Gozilin enthaltenden Fraktion. Nach Kristallisation aus Methanol, präparativer Schichtchromatographie (Lösungsmittel: Aceton/Hexan 2:3; $R_f = 0,6$) und Umkristallisation aus Chloroform/Methanol hat man 46 mg reines Gozilin (**1**) gewonnen. Smp. 270° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = -301^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,101$, CHCl_3 aus ORD.). ORD. ($c = 0,101$, Chloroform): Extrema: 230 ($[\Phi] = -35000^\circ$, T), 255 ($[\Phi] = +49100^\circ$, G), 280 ($[\Phi] = -35000^\circ$, T), 305 ($[\Phi] = +84200^\circ$, G), 350 ($[\Phi] = -51240^\circ$, T); 0° bei 240, 270, 292, 330. UV.: λ_{max} 268 (4,09), 300 (4,15), 324 (4,21); λ_{min} 248 (3,79), 281 (3,92), 305 (4,12); $\lambda_{\text{Schulter}}$ 235 (4,08). IR. (KBr): 3360 (NH), 1679 und 1606 (β -Anilinoacrylester + Indolin). NMR.: 8,95 (s; N(a)–H), 7,25–6,4 (m; 7 arom. H), 5,36 (d, $J = 14$ Hz; C(8)–H (?)), die Region 4,2–3,3 integriert für 11 Protonen, darin 3,79 und 3,73 (s; COOCH_3 und $\text{Ar}-\text{OCH}_3$), die Region 3,3–1,1 integriert für 30 Protonen, darin 3,19 (s, 1H), 2,48 (s, 1H), 0,88 (d, $J = 10$ Hz, 1H). Entkopplungsexperiment: 2,95 \rightarrow 5,36 (s). MS.: 702 (M^+ , 73), 670 (6), 644 (25), 488 (47), 473 (4), 377 (42), 363 (7), 252 (11), 214 (14), 188 (15), 174 (30), 138 (100), 110 (18).

4. *2',3'-Dihydro-anhydrovobtusin* (**7**). – Von dem früher [2] aus Vobtusin (**2**) hergestellten 2',3'-Dihydro-anhydro-derivat **7** wurde noch das NMR.-Spektrum aufgenommen: 8,96 (s; NH), 7,32–7,02 (m; 2 arom. H), 7,02–6,50 (m; 5 arom. H), 5,26 (d, $J = 12$ Hz; C(8)–H (?)), 3,78 und 3,72 (2s; 2OCH_3), 3,21 (s, 1H), 2,40 (d, $J = 12$ Hz; C(8)–H (?)). Entkopplungsexperimente: 5,26 \rightarrow 2,40 (s); 2,40 \rightarrow 5,26 (s), vgl. [2].

5. *Demethylvobtusin* (**3**). – Die Fraktionen 130–300 aus der Chromatographie der Fraktion III-A (1,14 g) wurden durch präparative Schichtchromatographie weiter gereinigt (Lösungsmittel: Äther/Methanol 2:0,1; $R_f = 0,5$) und anschliessend die Hauptmenge aus Aceton/Hexan/Methanol umkristallisiert. Ausbeute 390 mg. Smp. Zersetzungsbeginn ca. 295° . CR.: violett. $[\alpha]_D^{25} = -273^\circ$

$\pm 14^\circ$ ($c = 0,035$; aus ORD.). ORD. ($c = 0,035$; Methanol). Extrema: 246 ($[\Phi] = +38310^\circ$, S), 251 ($[\Phi] = +43480^\circ$, G), 273 ($[\Phi] = +2450^\circ$, T), 303 ($[\Phi] = +65490^\circ$, G), 349 ($[\Phi] = -48020^\circ$, T); 0° bei 326. UV.: λ_{\max} 263 (4,01), 300 (4,14), 326 (4,22); λ_{\min} 249 (3,90), 276 (3,76), 303 (4,13); $\lambda_{\text{Schulter}}$ 237 (4,1), 310 (4,14); in 0,2 N äthanolischer Kalilauge: λ_{\max} 324–330 (4,31); λ_{\min} 255 (3,84); $\lambda_{\text{Schulter}}$ 277 (3,93), 300 (4,18). IR.: 3380 (OH und NH), 2808 (C–H), 1675 und 1606 (β -Anilinoacrylester + Indolin). NMR.: 8,91 (s; N(a)–H), 7,35–7,00 (*t*-artiges *m*), 7,0–6,6 (*t*-artiges *m*). Die beiden *t*-artigen Multipletts stehen in einem Integrationsverhältnis von 4,2:3,3; das erstere enthält noch das CHCl_3 -Signal. Die Region 4,2–1,0 integriert für 48 H, darin bei 3,76 (s; COOCH_3). Das Vobtusin-*d* bei 5,13 ist nicht zu erkennen. NMR. (220 MHz) (d_6 -DMSO, Hexamethyl-disiloxan als externer Standard, Korrektur = +0,26 ppm für internen Tetramethylsilan-Standard): 9,37 und 8,62 (2s; N(a)–H und OH), 7,0 (*d*, $J = 7,5$ Hz; 1 arom. H), 6,89 (*t*, $J = 7,5$ Hz; 1 arom. H), 6,83 (*d*, $J = 7,5$ Hz; 1 arom. H), 6,59 (*t*, $J = 7,5$ Hz; 1 arom. H), 6,42 (*d*, $J = 7,5$ Hz; 1 arom. H), 6,33 (*d*, $J = 7,5$ Hz; 1 arom. H), 6,22 (*d*, $J = 7,5$ Hz; 1 arom. H), 4,83 (*d*, $J = 14$ Hz), 3,47 (s; COOCH_3). MS.: 704 (M^+ , 12), 646 (14), 628 (5), 490 (23), 214 (10), 174 (19), 168 (18), 138 (100), 110 (18).

6. *O*-Acetyldemethylvobtusin (8). – 32 mg Demethylvobtusin (3) wurden mit 2 ml Pyridin/Acetanhydrid 1:1 38 Std. bei 20° acetyliert. Nach Eindampfen der Lösung wurde Wasser zugesetzt, mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase mit Natriumsulfat getrocknet und anschliessend das Chloroform verdampft. Der gelbe lackartige Rückstand ergab nach chromatographischer Reinigung (präparat. Schichtchromatographie, Äther/Methanol 8:0,5; $R_f = 0,5$) 29 mg farblose Kristalle (aus Methanol/Chloroform). Smp. Zersetzungsbereich ca. 290° . CR.: rotviolett. $[\alpha]_D = -270^\circ \pm 23^\circ$ (0,022; Methanol/Chloroform 5:2, aus ORD.). ORD. ($c = 0,022$; Chloroform/Methanol 5:2). Extrema: 247 ($[\Phi] = +55550^\circ$, G), 273 ($[\Phi] = -17290^\circ$, T), 307 ($[\Phi] = +63730^\circ$, G), 350 ($[\Phi] = -54340^\circ$, T); 0° bei 265, 283, 329. UV.: λ_{\max} 259 (4,08), 301 (4,14), 324 (4,21); λ_{\min} 246 (3,95), 276 (3,74), 305 (4,12); $\lambda_{\text{Schulter}}$ 230–235 (4,12). IR.: 3380 (NH), 2825 (C–H), 1760 (Ar– COOCH_3), 1672 und 1606 (β -Anilinoacrylester + Indolin). NMR.: 8,97 (s; N(a)–H), 7,16 (*t*-artiges *m*; 2 arom. H), 7,0–6,50 (*m*; arom. H), 4,63 (*d*, $J = 14$ Hz; C(8)–H(?)), die Region 4,30–1,10 integriert für 41 H, darin 3,79 (s; $-\text{COOCH}_3$) und 2,24 (s; CH_3-COOAr), 0,90 (*d*, $J = 10$ Hz; 1 H). Entkopplungsexperiment: 3,13 \rightarrow 4,63 (s). MS.: 746 (M^+ , 0,5), 688 (1), 670 (3), 646 (1), 628 (2), 614 (3), 532 (10), 490 (4), 421 (1), 379 (2), 305 (12), 138 (100), 110 (11).

7. *O*-(*p*-Jod-)benzoyl-demethylvobtusin (9). – 4,7 mg Demethylvobtusin (3) wurden in 0,3 ml Pyridin gelöst. Man gab 15 mg *p*-Jod-benzoylchlorid hinzu und liess 16 Std. bei 20° stehen. Danach dampfte man ab, fügte wenig Wasser hinzu, stellte mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch und extrahierte mit Äther. Der Ätherauszug wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Danach dampfte man das Lösungsmittel ab und reinigte weiter durch präparative Schichtchromatographie (Äther/Methanol 4:0,1; $R_f = 0,75$). Man löste aus Chloroform/Äther um (Ausbeute ca. 4 mg). Smp. 270° (Zers.). CR.: weinrot, langsam nach violettbraun verblassend. MS.: 934 (M^+ , 0,01), 916 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$, 1), 876 ($M^+ - \text{CH}_2\text{COO}$, 1), 858 ($M^+ - \text{CH}_2\text{COO} - \text{H}_2\text{O}$, 9), 802 (2), 758 (1), 732 (3), 720 (7), 646 (1), 628 (4), 594 (2), 490 (4), 305 (15), 248 (4), 231 (17), 207 (6), 194 (5), 180 (4), 168 (4), 149 (3), 138 (100), 128 (9), 110 (9), 105 (15).

8. Vobtusin (2) aus Demethylvobtusin (3). – 50 mg Demethylvobtusin (3) wurden in 9 ml 12proz. wässriger Salzsäure gelöst, anschliessend die Lösung mit 20proz. Natronlauge stark alkalisch gestellt und drei Tropfen Dimethylsulfat zugegeben. Man rührte 1 Std. bei 20° . Danach fügte man nochmals etwas 20proz. Natronlauge und vier Tropfen Dimethylsulfat zu. Nach 10 Std. hat man mit Salzsäure angesäuert und dann mit Ammoniak basisch gestellt. Nun wurde mit Chloroform extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und anschliessend das Lösungsmittel abgedampft. Der gelbliche lackartige Rückstand wurde chromatographiert (präparative Schichtchromatographie, Lösungsmittel Äther/Methanol 8:0,75; $R_f = 0,7$). Man erhielt 30 mg (ca. 60%) Vobtusin (2). Die Bande mit $R_f = 0,6$ lieferte 10 mg Ausgangsmaterial. Das aus 3 gewonnene Vobtusin wurde in folgenden Eigenschaften als identisch mit dem natürlichen Produkt gefunden: Smp., CR., ORD., UV., IR., NMR.- und Massenspektrum. $[\alpha]_D = -286^\circ \pm 19^\circ$ ($c = 0,026$; Methanol/Chloroform 5:2, aus ORD.), sowie dünnschichtchromatographisches Verhalten.

9. Demethylierung von Vobtusin (2). – 100 mg Vobtusin (2) wurden in 15 ml Methylenchlorid gelöst und bei -75° mit einer Lösung von 2,3 ml Bortrifluorid in 4 ml Methylenchlorid versetzt. Man liess 20 Min. bei dieser Temperatur und anschliessend 6 Std. bei 20° rühren. Danach goss man auf

Eis und neutralisierte mit Natriumhydrogencarbonat. Man trennte die organische Phase ab und verdampfte das Lösungsmittel. Den gelben lackartigen Rückstand nahm man in wenig 1N Salzsäure auf, neutralisierte mit Natriumhydrogencarbonat und extrahierte mit Chloroform und Äther. Die vereinigten Auszüge trocknete man mit Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Präparative Schichtchromatographie (Aceton/Hexan 1:2) lieferte neben 50 mg Ausgangsmaterial ($R_f = 0,45$) 9 mg Demethylvobtusin (**3**, $R_f = 0,25$). Letzteres wurde aus Aceton/Hexan/Methanol kristallisiert. Das nicht ganz reine Präparat erwies sich bezüglich des Smp., der CR., des IR- und MS-Spektrums als identisch mit Demethylvobtusin (**3**). $[\alpha]_D = -194^\circ \pm 23^\circ$ ($c = 0,022$, aus ORD.). ORD. ($c = 0,022$; Methanol): Extrema 252 ($[\Phi] = +19610^\circ$, G), 273 ($[\Phi] = -9440^\circ$, T), 303 ($[\Phi] = +40220^\circ$, G), 347 ($[\Phi] = -30550^\circ$, T); 0° bei 241, 266, 280, 322. UV.: λ_{\max} 262 (4,03), 302 (4,03), 321 (4,04); λ_{\min} 247 (3,91), 278 (3,74), 318 (4,02).

10. *Demethyl-decarbomethoxy-anhydrovobtusin* (**10**) (nach [5]). - 5 mg Demethylvobtusin (**3**) wurden in 4 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure in einem Pyrex-Bombenrohr 36 Std. bei 20° stehengelassen. Danach neutralisierte man mit Kaliumcarbonat und extrahierte mit CHCl_3 . Der Chloroformauszug wurde mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Präparative Schichtchromatographie (Aceton/Hexan 1:1; $R_f = 0,65$) lieferte 0,4 mg Demethyl-decarbomethoxy-anhydrovobtusin (**10**) als farblosen Lack. Bezüglich der CR., des dünnstschichtchromatographischen Verhaltens (direkter Vergleich) und des MS- und IR-Spektrums erwies sich dieses Präparat als identisch mit dem aus Vobtusin (**2**) bereiteten **10**, vgl. [5].

11. *Hedrantherin* (**4**)⁹⁾. - Die Fraktionen I/285-329 (vgl. Tab. 6) lieferten 500 mg eines Hedrantherin (**4**) enthaltenden Präparates. Man reinigte weiter auf präparativen Schichtplatten mit folgenden Lösungsmittelgemischen: Aceton/Hexan 1:4, 1:9 und schliesslich 1:3. Man erhielt 62 mg¹⁰⁾ farbloses Glas, das sich nicht kristallisieren liess. CR.: hellviolett, langsam nach gelb bis braun verblassend. $[\alpha]_D^{24} = -459^\circ$ ($c = 1,0028$; Dimethylformamid); $[\alpha]_D^{24} = -484^\circ$ ($c = 0,8106$; Dimethylsulfoxid); $[M]_D^{24}$ ($d = \text{Tag}$): -1780° (0 d), -1750° (1 d), -1743° (2 d), -1733° (3 d), -1681° (4 d), -1609° (5 d), -1490° (7 d), -1440° (8 d), -1420° (9 d), -1381° (10 d), -1362° (11 d), -1350° (12 d), -1340° (14 d), -1332° (15 d), -1307° (17 d), -1300° (18 d), -1200° (21 d). Nach diesen Messungen hat man die Substanz zurückgewonnen, dünnstschichtchromatographisch gereinigt und wieder die Drehung bestimmt: $[M]_D^{24} = -1332^\circ$; $[\alpha]_D^{24} = -362^\circ$ ($c = 0,392$; Dimethylsulfoxid). Die Mutarotation in Dimethylformamid war weniger ausgeprägt: $[M]_D^{24} = -1689^\circ$ ($c = 1,0028$; 0 d), $[M]_D^{24} = -1604^\circ$ (12 d). ORD. ($c = 0,032$; Methanol): Extrema 250 ($[\Phi] = +41370^\circ$, G), 270 ($[\Phi] = +30600^\circ$, T), 302 ($[\Phi] = +64110^\circ$, G), 347 ($[\Phi] = -45710^\circ$, T); 0° bei 326. UV.: λ_{\max} 227 (3,98), 298 (3,97), 327 (4,13); λ_{\min} 259 (3,10), 316 (3,95). IR.: 3575 (OH), 3368 (NH), 2795 (C-H), 1672 und 1608 (β -Anilino-acrylester). NMR.: 9,00 (s; N(a)-H), 7,5-6,6 (m; 4 arom. H), 5,34 ($d \times d$, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 4$ Hz; C(21)-H), 4,16 (t, $J = 2,5$ Hz; C(6)-H), 3,86 (s) + 3,75 (s; COOCH_3). Einer der Kopplungspartner von C(21)-H ($J = 6$ Hz) befindet sich ungefähr bei 1,6 ppm (Entkopplungsexperiment). Bei 8,83 und 3,86 erscheinen Singulets kleiner Intensität, die von der NH- bzw. OCH_3 -Absorption der nicht abtrennbaren Verbindung herrühren⁹⁾. MS.: 368 (M^+ , 17), 350 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$, 3), 337 ($M^+ - \text{OCH}_3$, 2) 214 (3), 180 (5), 168 (5), 167 (5), 154 (100), 136 (8), 130 (3), 108 (4), 101 (4). Ferner treten bei 398 (1) und 380 (0,2) Pike auf, die von einem aromatischen Methoxyhedrantherin⁹⁾ stammen (vgl. Versuch 12). Bezüglich des Massenspektrums eines weitgehend von der methoxylhaltigen Verbindung freien Hedrantherins, vgl. **12**.

12. *O-Acetyl-hedrantherin* (**12**). - 28 mg Hedrantherin (**4**) wurden in 0,6 ml Pyridin gelöst, mit 0,4 ml Essigsäureanhydrid versetzt und nach 20 Std. bei 20° wie üblich aufgearbeitet.

Nach präparativer Schichtchromatographie (Äther/Hexan/Methanol 5:3:0,25; $R_f = 0,5$) erhielt man 17 mg **12**. Kristallisationsversuche blieben erfolglos. CR.: bläulichviolett, nach hellbraun verblassend. $[\alpha]_D = -526^\circ \pm 13^\circ$ ($c = 0,039$; aus ORD.). ORD. ($c = 0,039$; Methanol). Extrema: 251 ($[\Phi] = +44810^\circ$, G), 268 ($[\Phi] = 27390^\circ$, T), 302 ($[\Phi] = +74810^\circ$, G), 345 ($[\Phi] = -52100^\circ$,

⁹⁾ Alle Versuche, Hedrantherin (**4**) und dessen Begleitsubstanz - vermutlich 17-Methoxyhedrantherin - chromatographisch oder durch chemische Reaktionen vollständig voneinander zu trennen, verliefen ergebnislos. Alle im Folgenden beschriebenen Derivate von **4** enthalten diese Begleitsubstanz in entsprechend abgewandelter Form; vgl. Fussnote 7.

¹⁰⁾ Durch eine weitere Extraktion erhielt man zusätzlich noch 50 mg eines chromatographisch weitgehend reinen Präparates.

T); 0° bei 326. UV.: λ_{\max} 229 (3,98), 298 (3,96), 328 (4,15), λ_{\min} 216 (3,90), 260 (3,00), 306 (3,93).

IR. (CH₂Cl₂): 3380 (NH), 2801 (C–H), 1737 (CH₃–C–O), 1676 und 1610 (β -Anilinoacrylester).
 NMR.: 8,86 (s; N(a)–H), 7,3–6,7 (m; 4 arom. H), 6,05 ($d \times d$, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 4$ Hz; C(21)–H),
 4,09 (t, $J = 3$ Hz; C(6)–H), 3,85 (s), 3,76 (s; –COOCH₃), die Region 3,15–2,25 integriert für 8 Pro-
 tonen, davon 2,75 (d , $J = 15$ Hz; C(4)–H) und 2,40 (d mit Feinaufspaltung, $J = 15$ Hz; C(4)–H'),

2,16 (s; C(19)–H), die Region 2,12–1,3 integriert für 9 Protonen, darin 1,98 (s; O–C–CH₃), 1,73
 ($d \times d$, $J_1 = 14$ Hz, $J_2 = 6$ Hz; C(20)–H) und 1,48 ($d \times d$, $J_1 = 14$ Hz, $J_2 = 4$ Hz; C(20)–H'). Ent-
 kopplungen: 6,05 \rightarrow 1,73 (d , $J = 14$ Hz) + 1,48 (d , $J = 14$ Hz); 4,09 \rightarrow ca. 2,0 (Veränderung);
 2,05 \rightarrow 4,09 (s mit Feinaufspaltung). INDOR-Experimente vgl. [23]: Einstrahlung bei 6,02 \rightarrow
 INDOR-Signale bei 1,79 ($J = 6$ Hz) + 1,54 ($J = 4$ Hz); 6,12 \rightarrow INDOR-Signale bei 1,65 ($J = 6$ Hz)
 + 1,40 ($J = 4$ Hz). Die Zuordnung der Signale (C(4)H₂) bei 2,75 und 2,40 wurde durch INDOR-
 Experimente getroffen: Einstrahlung bei der Linie 2,33 \rightarrow INDOR-Signal 2,76 ($J = 15$ Hz); Ein-
 strahlung bei der Linie 2,48 \rightarrow 2,77 (nicht gut aufgelöstes Signal, da die Linie bei 2,48 von anderem
 Signal überlagert ist). MS.: 410 (M^+ , 8), 367 ($M^+ - \text{COCH}_3$, 3), 351 (10), 350 (27), 214 (3), 196 (16),
 180 (4), 168 (9), 167 (5), 154 (25), 136 (100), 108 (6). Die Spitzen m/e 440 (M^+ , 0,5) und 380
 ($M^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$, 3) der methoxylhaltigen Begleitsubstanz entsprechen den Spitzen m/e 410
 und 350 des dem Hedrantherin beigemengten Methoxyhedrantherins.

Die Hydrolyse der O-Acetylverbindung **12** mit 5proz. Kalilauge in 80proz. wässrigem Metha-
 nol hat ein Hedrantherin (**4**) zurückgeliefert, das nur sehr wenig der methoxylhaltigen Verunrei-
 gung enthielt. MS.: 368 (M^+ , 17), 350 (3), 307 (2), 214 (4), 180 (3), 168 (3), 167 (3), 154 (100).

13. *Acetylierung von Hedrantherin (4) zu O-Acetylhedrantherin (12) und 21-epi-O-Acetylhedran-
 thevin (13)*. – 40 mg Hedrantherin (**4**) liess man in 1,0 ml Dimethylsulfoxid und 0,5 ml Essigsäure-
 anhydrid während 26 Std. bei 20° unter Lichtausschluss reagieren. Danach dampfte man bei 40°
 im Hochvakuum ein, nahm den Rückstand in Wasser auf und extrahierte mit Chloroform. Der
 Chloroform-Extrakt wurde mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand durch
 präparative Schichtchromatographie (Äther/Hexan/Methanol 5:3:0,25) getrennt. Neben 8 mg
 Ausgangsmaterial (Rf = 0,25) gewann man 15,5 mg O-Acetylhedrantherin (**12**, Rf = 0,5) und
 8,3 mg 21-*epi*-O-Acetylhedrantherin (**13**, Rf = 0,4). Die amorphe Verbindung **13** zeigt folgende
 Eigenschaften: CR.: blauviolett, nach hellbraun verblassend. $[\alpha]_D = -294 \pm 16^\circ$ ($c = 0,031$; aus
 ORD). ORD. ($c = 0,031$; Methanol); Extrema: 249 ($[\Phi] = +34340^\circ$, G), 272 ($[\Phi] = +13520^\circ$, T),
 300 ($[\Phi] = +51820^\circ$, G), 347 ($[\Phi] = -39280^\circ$, T); 0° bei 325. UV.: λ_{\max} 227 (4,07), 295 (4,03), 326
 (4,20); λ_{\min} 215 (4,03), 257 (3,21), 304 (4,00). IR. (CH₂Cl₂): 3380 (N–H), 2803 (C–H), 1738

(CH₃C–O–), 1678 und 1609 (β -Anilino-acrylester). MS.: 410 (M^+ , 31), 351 (14), 350 (26), 307 (7),
 236 (7), 214 (6), 196 (100), 178 (33), 154 (35), 136 (90), 124 (6), 108 (13). Spitzen bei 440 (4) und
 381 (6) stammen von der entsprechend umgewandelten Begleitsubstanz.

14. *21,0-seco-21,0-dihydro-hedrantherin (16)*. – 17 mg Hedrantherin (**4**) wurden in 2 ml Metha-
 nol gelöst und portionsweise 200 mg Natriumborhydrid während 3 Std. zugegeben. Anschliessend
 fügte man noch 50 mg des Reduktionsmittels hinzu und liess 12 Std. bei 20° stehen. Man dampfte
 ab, nahm den Rückstand in 5 ml Wasser auf und säuerte mit Salzsäure bei 0° an; danach stellte
 man mit Kaliumcarbonat alkalisch und extrahierte mit Chloroform. Der Chloroformauszug wurde
 mit Natriumsulfat getrocknet und danach abgedampft. Man reinigte das Reaktionsprodukt durch
 präparative Schichtchromatographie (Äther/Hexan/Methanol 5:3:0,35; Rf = 0,12). Smp. des
 aus Chloroform/Hexan/Äther zweimal umkristallisierten Präparates (5,8 mg) 80°. CR.: violettblau,
 nach hellbraun verblassend. UV.: λ_{\max} 227 (4,03), 296 (3,94), 327 (4,12); λ_{\min} 216 (3,98), 258 (3,08),
 304 (3,93). IR.: 3600, 3428 und 3375 (OH und NH), 2800 (C–H), 1670 und 1608 (β -Anilino-
 acrylester). MS.: 370 (M^+ , 15), 339 ($M^+ - \text{OCH}_3$, 7), 269 (2), 238 (6), 214 (2), 180 (5), 168 (7), 167
 (6), 156 (100), 138 (4), 101 (5). Eine Spitze bei 400 (2) stammt vom reduzierten Begleiter.

15. *0,0'-Diacetyl-21,0-seco-21,0-dihydro-hedrantherin (17)*. – 5 mg **16** wurden mit 1 ml Pyridin/
 Essigsäureanhydrid 1:1 bei 20°/24 Std. acetyliert und die Reaktionsmischung wie üblich aufge-
 arbeitet. Präparative Schichtchromatographie (Äther/Hexan/Methanol 4:4:1, Rf = 0,5) lieferte

3,5 mg der 0,0'-Diacetylverbindung **17**. CR.: blau, nach braun verblassend. UV.: λ_{\max} 227 (4,05), 295 (3,97), 327 (4,16); λ_{\min} 214 (3,98), 258 (3,09), 304 (3,94). IR.: 3379 (NH), 2800 (C—H), 1728

O
||
(CH₃—C—O),

1673 und 1608 (β -Anilinoacrylester). MS.: 454 (M^+ , 27), 423 (2), 411 (1), 394 (7), 380 (3), 252 (5), 240 (100), 214 (3), 180 (8), 168 (13), 167 (9), 154 (7), 108 (5). Auch dieses Präparat enthielt wieder das entsprechend umgeformte Methoxyhedrantherin ($M^+ = 484$ (2)).

16. *Hedrantherin-methyläther (14) und 21-epi-Hedrantherin-methyläther (15)*. – 2 mg Hedrantherin (**4**) wurden in 1 ml Methanol gelöst, dazu wurde 1 Tropfen 48proz. Bortrifluorid-äthylätherat gegeben. Nach 3 Std. Stehen gab man 1 ml konz. Ammoniak hinzu und engte im Vakuum ein. Das Konzentrat versetzte man mit 5 ml Wasser, extrahierte mit Äther, trocknete den Ätherauszug mit Natriumsulfat, dampfte ein und chromatographierte den Rückstand an Schichtplatten (Methanol/Hexan/Äther 0,25:3:5). Die Bande mit $R_f = 0,4$ bis 0,5 (ca. 1,5 mg) lieferte ein Gemisch von zwei Substanzen. IR. (CH₂Cl₂): 3330 (NH), 2800 (CH), 1675 und 1609 (β -Anilinoacrylester). Die Trennung des Gemisches gelang dünn-schichtchromatographisch (Methanol/Hexan/Äther 0,25:3:5). Mit $R_f = 0,40$ lieferte eine (**14**), mit $R_f = 0,47$ der andere Methyläther (**15**). Ausbeute je ca. 0,5 mg. Die CR. (blauviolett, nach hellbraun verblassend) und MS. beider Substanzen sind gleich. MS. von **14**: 382 (M^+ , 38), 351 (5), 307 (6), 282 (11), 263 (4), 214 (3), 168 (100); MS. von **15**: 382 (M^+ , 51), 351 (12), 307 (3), 282 (9), 263 (6), 168 (100). Begleiter: $M^+ 412$ (1).

17. *2,3-Dihydro-hedrantherin-methyläther (18)*. – 3 mg Hedrantherin (**4**) wurden in 5 ml 10proz. methanolischer Schwefelsäure gelöst. Man gab 50 mg Zinkstaub dazu und liess 30 Min. unter Rückfluss rühren. Danach filtrierte man ab, engte das Filtrat ein, gab Wasser hinzu und neutralisierte mit einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat. Nun wurde ammoniakalisch gestellt, mit Äther extrahiert, der Ätherauszug mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach dünn-schichtchromatographischer Trennung (Äther/Hexan/Methanol 4:4:1) isolierte man zwei mit CR. orange anspringende Substanzen mit $R_f = 0,76$ und 0,83. Beide Substanzen geben gleiche Massenspektren. MS.: 384 (M^+ , 12), 353 (9), 298 (12), 268 (2), 254 (3), 238 (21), 180 (3), 194 (3), 168 (100), 144 (14), 130 (10), 108 (9), Begleiter: $M^+ = 414$ (2); bzw. 384 (M^+ , 18), 353 (6), 309 (34), 298 (21), 268 (2), 254 (6), 238 (17), 194 (3), 180 (4), 168 (100), 144 (12), 130 (12), 108 (8). Begleiter: $M^+ = 414$ (3).

18. *2,3-Dihydrohedrantherin (19)*. – 25 mg Hedrantherin (**4**) wurden analog dem Versuch 17 mit 200 mg Zink in 10 ml 10proz. methanolischer Schwefelsäure reduziert. Das entstandene Gemisch der zwei isomeren Methyläther hat man mit 2N wässriger Salzsäure während 3,5 Std. bei 90° hydrolysiert. Danach neutralisierte man mit Natriumhydrogencarbonat, extrahierte mit Chloroform, trocknete den Extrakt mit Natriumsulfat und reinigte dünn-schichtchromatographisch (Äther/Hexan/Methanol 4:4:1). Das erhaltene amorphe 2,3-Dihydrohedrantherin (14 mg, **19**) erwies sich als einheitlich. CR.: orange. UV.: λ_{\max} 244 (3,85), 299 (3,54); λ_{\min} 225 (3,57), 269 (2,80). IR.: 3390 (NH), 2805 (C—H), 1725 (COOCH₃), 1607 («Indolinbande»). NMR.: 7,2–6,85 (m ; 2 arom. H), 6,69 (t , $J = 7$ Hz; 1 arom. H), 6,55 (d , $J = 7$ Hz; 1 arom. H), 5,1 (t , $J = 5$ Hz; C(21)—H), 3,71 (s ; COOCH₃). MS.: 370 (M^+ , 14), 339 (3), 309 (3), 284 (18), 240 (4), 238 (5), 194 (3), 180 (3), 168 (4), 167 (3), 154 (100), 144 (6), 130 (11). Begleiter: $M^+ = 400$ (2).

19. *O-Acetyl-2,3-dihydrohedrantherin (20)*. – 6 mg 2,3-Dihydrohedrantherin (**19**) wurden wie üblich mit 1 ml Pyridin/Essigsäureanhydrid 1:1 bei 20° acetyliert und aufgearbeitet. Dünn-schichtchromatographisch (Äther/Hexan/Methanol 2:4:1, $R_f = 0,2$) erhielt man 3,5 mg **20**. CR.: orange. UV.: λ_{\max} 244, 297; λ_{\min} 225, 271; IR.: 3450 (NH), 2810 (C—H), 1735 (sehr intensiv, COOCH₃ + OCOCH₃), 1610 («Indolinbande»). MS.: 412 (M^+ , 35), 381 (6), 353 (27), 309 (6), 296 (6), 282 (10), 266 (94), 196 (56), 180 (9), 168 (13), 156 (11), 154 (13), 144 (30), 136 (100), 130 (30), 108 (13). Begleiter: $M^+ = 442$ (5).

20. *17-Hydroxy-hedrantherin (5)*. – Aus den Fraktionen III-A/43-72 (vgl. Tab. 7) erhielt man 360 mg eines Präparates, das 17-Hydroxy-hedrantherin (**5**) enthält. Nach präparativer Schichtchromatographie (Äther/Hexan 4:1, gefolgt von Äther/Hexan/Methanol 4:3:0,5) und Umkristallisation aus Chloroform/Aceton fielen 67 mg farblose Kristallplättchen an. Smp. 245° (Zers.). CR.: gelb, nach violett verblassend. UV.: λ_{\max} 235 (4,14), 290 (3,82), 336 (4,21); λ_{\min} 262 (3,38), 300 (3,60); $\lambda_{\text{Schwitzer}}$ 287 (3,81). In 0,5N äthanolischer Kalilauge: λ_{\max} 246 (4,09), 294 (3,57), 366 (4,09); λ_{\min} 281 (3,45), 311 (3,31). IR. (CH₂Cl₂): 3570 und 3220 (OH und NH), 2810 (C—H), 1670 und 1605

(β -Anilinoacrylester). In KBr: 3422, 3270, 1662, 1585. NMR. (aus Löslichkeitsgründen in d_5 -Pyridin): 9,57 (s; N(a)-H), 7,18-6,8 (m; 3 arom. H), 5,72 ($d \times d$, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 4$ Hz; C(21)-H), 4,43 (t, $J = 1,5$ Hz; C(6)-H), 3,68 (s; COOCH₃). Entkopplungsexperimente: 1,84 \rightarrow 5,72 (s); 2,07 \rightarrow 4,43 (s). MS.: 384 (M^+ , 17), 353 (4), 279 (3), 270 (4), 230 (4), 196 (6), 184 (7), 170 (5), 154 (100), 136 (6), 108 (6).

21. *0,0'-Diacetyl-17-hydroxy-hedrantherin (21)*. - 5,5 mg **5** wurden wie üblich mit Pyridin/Acetanhydrid 2:1 bei 20° acetyliert und aufgearbeitet. Der Rückstand wurde zweimal aus Hexan umkristallisiert. Man erhielt ca. 4 mg farblose Plättchen vom Smp. 75°. CR.: schwach blau, rasch verblassend. UV.: λ_{\max} 225 (4,10), 292 (4,00), 322 (4,16); λ_{\min} 256 (3,20), 300 (3,96). IR. (CH₂Cl₂): 3311 (NH), 2800 (C-H), 1760 (Ar-O-COCH₃), 1736 (C(21)-OCOCH₃), 1678 und 1612 (β -Anilinoacrylester). MS.: 468 (M^+ , 19), 437 (1), 426 (3), 425 (3), 409 (22), 408 (38), 379 (3), 366 (4), 294 (4), 283 (3), 272 (4), 196 (46), 184 (7), 170 (5), 167 (4), 154 (8), 136 (100), 108 (8).

22. *17-Methoxy-hedrantherin (22)*. - 35 mg **5** wurden in 1 ml Dimethylformamid gelöst und dazu ein starker Überschuss von Diazomethan in 5 ml Äther gegeben. Man liess 18 Std. bei 20° im Dunkeln stehen. Danach hat man abgedampft und den Rückstand mittels präparativer Schichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: Äther/Hexan/Methanol 4:4:1; Rf = 0,35). Man erhielt 32 mg farblosen Lack, der bisher nicht kristallisiert werden konnte. CR.: violett, nach braun verblassend. $[\alpha]_D^{25} = -502 \pm 3^\circ$ ($c = 1,26$; Dimethylsulfoxid); $[\alpha]_D = -466 \pm 7^\circ$ ($c = 0,067$; aus ORD.). ORD. ($c = 0,067$; Methanol): Extrema: 277 ($[\Phi] = +21750^\circ$, T), 300 ($[\Phi] = +123300^\circ$, G), 313 ($[\Phi] = +108430^\circ$, S), 324 ($[\Phi] = +76060^\circ$, S), 353 ($[\Phi] = -42380^\circ$, T); 0° bei 340. UV.: λ_{\max} 233 (4,07), 289 (3,77), 332 (4,15); λ_{\min} 221 (4,00), 260 (3,13), 298 (3,56); $\lambda_{\text{Schulter}}$ 281 (3,70). IR.: 3430 (Schulter) und 3387 (OH und NH), 2805 (C-H), 1674 und 1605 (β -Anilinoacrylester). NMR.: 8,83 (s; N(a)-H), 7,0-6,6 (m; 3 arom. H), 5,31 ($d \times d$, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 4$ Hz; C(21)-H), 4,13 (t, $J = 2$ Hz; C(6)-H), 3,83 und 3,73 (2s; 2 OCH₃), die Region 3,1-2,25 integriert für 8 H, darin bei 2,40 (d mit Feinaufspaltung, $J = 14$ Hz; C(4)-H), die Region 2,25-1,0 integriert für 8 H, darin bei 1,61 ($d \times d$, $J_1 = 14$ Hz, $J_2 = 6$ Hz; 1 H an C(20)), 1,33 ($d \times d$, nur der linke Signalteil ist sichtbar, $J_1 \approx 14$ Hz, $J_2 = 4$ Hz; 1 H an C(20)), 0,85 (m). Entkopplungsexperimente: 5,31 \rightarrow 1,61 (d , $J = 14$ Hz) + 1,33 (d , $J \approx 14$ Hz); $\approx 2,0 \rightarrow 4,13$ (s). MS.: 398 (M^+ , 24), 367 (1), 337 (2), 297 (2), 293 (2), 268 (3), 244 (7), 210 (3), 199 (3), 184 (4), 167 (3), 154 (100), 136 (2), 108 (4).

23. *2,3-Dihydro-17-methoxy-hedrantherin-methyläther (23 und 23a)*. - 13 mg 17-Methoxy-hedrantherin (**22**) wurden in 5 ml 10proz. methanolischer Schwefelsäure gelöst. Dazu gab man ca. 200 mg Zn-Staub und kochte 2 Std. unter Rückfluss. Danach dampfte man das Lösungsmittel ab, fügte Wasser hinzu und neutralisierte mit Natriumhydrogencarbonat. Dann stellte man mit Ammoniak alkalisch und extrahierte mit Chloroform. Nach dem Trocknen des Extraktes über Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels unterwarf man den Rückstand der präparativen Schichtchromatographie; Lösungsmittel: Äther/Hexan/Methanol 4:4:1. Man isolierte beide mit CR. weinrot anspritzenden epimeren Methyläther **23** und **23a** im Verhältnis ca. 1:1 und Rf = 0,42 bzw. 0,50. Substanz mit Rf = 0,42: UV.: λ_{\max} 251 (3,87), 293 (3,37); λ_{\min} 234 (3,64), 276 (3,18). MS.: 414 (M^+ , 32), 383 (7), 339 (27), 328 (11), 268 (23), 254 (6), 174 (13), 169,5 (12), 168 (100), 160 (11), 130 (4), 108 (11). Substanz mit Rf = 0,50: UV.: λ_{\max} 255 (3,87), 295 (3,33); λ_{\min} 235 (3,53), 279 (3,17). MS.: 414 (M^+ , 39), 383 (13), 370 (2), 328 (7), 268 (28), 254 (4), 174 (14), 168 (100), 160 (13), 145 (5), 134 (6), 130 (4), 108 (14). Zum Vergleich ist das UV.-Spektrum von Hexahydro-8-methoxy-carbazol (aus [20] angeführt): λ_{\max} 245 (3,89), 286 (3,36); λ_{\min} 226 (3,70), 268 (3,16).

24. *2,3-Dihydro-17-methoxy-hedrantherin (24)*. - 8 mg einer Mischung von **23** und **23a** wurden in 2 ml 2N wässriger Salzsäure gelöst und während 2 Std. auf 90° erhitzt. Danach neutralisierte man mit Natriumhydrogencarbonat, stellte mit Ammoniak alkalisch und schüttelte mit Chloroform aus. Der über Natriumsulfat getrocknete Chloroformauszug gab nach dem Eindampfen 3 mg einer mit CR. weinrot anspritzenden Substanz. UV.: λ_{\max} 246 (3,80), 291 (3,34); λ_{\min} 231 (3,60), 270 (2,95).

25. *21,0-seco-21,0-Dihydro-17-methoxy-hedrantherin (25)*. - 2 mg 17-Methoxy-hedrantherin (**22**) wurden in 0,5 ml Methanol gelöst und mit 20 mg Kaliumborhydrid reduziert. Man liess 10 Std. bei 20° stehen. Danach dampfte man das Lösungsmittel ab, gab Wasser hinzu und extrahierte mit Chloroform. Der Chloroformauszug wurde mit Natriumsulfat getrocknet, abgedampft und der Rückstand chromatographisch gereinigt. (DC., Lösungsmittel: Äther/Hexan/Methanol 4:4:1). Man erhielt ca. 0,5 mg eines Produktes, das gerade zur Aufnahme eines MS. ausreichte. CR.: hell-

violet. MS.: 400 (M^+ , 21), 369 (12), 299 (3), 268 (5), 258 (2), 244 (4), 210 (3), 198 (3), 184 (6), 182 (4), 167 (4), 156 (100), 138 (5), 125 (3), 101 (4).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *J. Naranjo, M. Pinar, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv.* **55**, 752 (1972).
- [2] *V. Agwada, M. B. Patel, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv.* **53**, 1567 (1970).
- [3] *M. Moquet, N. Kunesch, B. C. Das, J. Poisson, V. Agwada, J. Naranjo, M. Hesse & H. Schmid*, Publikation in Vorbereitung.
- [4] *V. Agwada*, Dissertation Universität Zürich, 1970.
- [5] *A. A. Gorman, V. Agwada, M. Hesse, U. Renner & H. Schmid*, *Helv.* **49**, 2072 (1966).
- [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] *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).
- [9] *N. Kunesch*, Dissertation Universität Paris, 1968.
- [10] *Ch. Kump*, Dissertation Universität Zürich, 1964.
- [11] *J. Naranjo, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv.* **53**, 749 (1970).
- [12] *G. Büchi, R. E. Manning & S. A. Monti*, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1893 (1963).
- [13] *M. Hesse*, «Indolalkaloide in Tabellen», Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg–New York, 1964; Ergänzungswerk 1968.
- [14] *J. Poisson, M. Plat, H. Budzikiewicz, L. J. Durham & C. Djerassi*, *Tetrahedron* **22**, 1075 (1966).
- [15] *M. B. Patel & J. M. Rowson*, *Planta Med.* **13**, 206 (1965).
- [16] *H. Budzikiewicz, C. Djerassi & D. H. Williams*, «Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry»: Vol. I «Alkaloids», Holden-Day Inc., San Francisco, 1964.
- [17] *D. Schumann, B. W. Bycroft & H. Schmid*, *Experientia* **20**, 202 (1964).
- [18] *W. Klyne, R. J. Swan, B. W. Bycroft, D. Schumann & H. Schmid*, *Helv.* **48**, 443 (1965).
- [19] *J. R. Hymon, H. Schmid, P. Karrer, A. Bolter, H. Els, P. Fahrni & A. Fürst*, *Helv.* **52**, 1564 (1969).
- [20] *J. R. Chalmer, H. T. Openshaw & G. F. Smith*, *J. chem. Soc.* **1957**, 1115.
- [21] *H. Schmid & P. Karrer*, *Helv.* **29**, 1853 (1946); **33**, 512 (1950).
- [22] *E. Schlittler & J. Hohl*, *Helv.* **35**, 29 (1952).
- [23] *W. v. Philipsborn*, *Angew. Chemie* **83**, 470 (1971).

176. A Chemical Study of *Burley* Tobacco Flavour (*Nicotiana tabacum* L.)

I. Volatile to medium-volatile constituents (b. p. $\leq 84^\circ/0.001$ Torr)

by **Edouard Demole** and **Dominique Berthet**

Firmenich & Cie, Research Laboratory, Geneva

(3. V. 72)

Summary. The fraction b. p. $\leq 84^\circ$ (0.001 Torr) from *Burley* tobacco condensate was carefully investigated using fractional distillation and preparative column and gas liquid chromatography aided by GLC/MS coupling. Among the 193 compounds thus separated and characterized by their spectral data, 81 were newly identified tobacco constituents.

Most of the compounds isolated in the course of this work display flavouring properties which make them highly suitable for improving the flavour and aroma of tobacco and tobacco smoke.

1. Introduction. – As is well known, the characteristic flavour components of dried tobacco leaves can be isolated either by direct extraction with a volatile solvent,