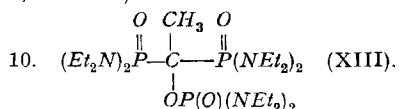


9. *Reaction of acid III with SOCl₂*. On heating 20.6 g (0.1 mol) of III monohydrate (m.p. 104–105°) with 119 g SOCl₂ for 10 h under reflux, the anhydrous acid III of m.p. 190–195° was obtained. It readily takes up one mol of water to form the monohydrate which titrates as a tetra-basic acid with inflection points at pH 5.12 (2 eq. Found 116.4, Calc. 112) and pH 9.1 (2 eq. Found 114.2, Calc. 112).



To 2.98 g (0.01 mol) of crystalline XI in 50 ml Et₂O is added 11.6 g of Et₂NH with ice cooling.

A white precipitate forms immediately. After 2 h at reflux, Et₂NH·HCl is filtered and the filtrate evaporated and kept under high vacuum to remove all volatile material. As a residue is obtained in low yield XIII, a brownish oil. ¹H-NMR. (in CDCl₃): CH₃ 1.20 (t, 36.9H); C—CH₃ 2.25 (t, J_{PCCH₃} = 21, 3.6H); and CH₂ 3.15 (m, 22.4H).

REFERENCES

- [1] L. Maier, *Helv. 56*, 1252 (1973).
- [2] L. Maier, *Chimia 23*, 323 (1969).
- [3] K. A. Petrov, F. L. Maklyayev & N. K. Bliznyuk, *J. Gen. Chem. USSR 29*, 587 (1959); *Chem. Abstr. 54*, 260e (1960).
- [4] S. J. Fitch & K. Moedritzer, *J. Amer. chem. Soc. 84*, 1876 (1962).
- [5] H. Cohen & J. D. Mier, *Chem. Ind. (London) 1965*, 349.
- [6] J. Preston & H. G. Clark, U.S. Pat. 2928859 (1960).
- [7] S. J. Fitch, *J. Amer. chem. Soc. 86*, 61 (1964).
- [8] D. A. Nicholson, W. A. Cilley & O. T. Quimby, *J. org. Chemistry 35*, 3149 (1970).
- [9] L. Maier, *Phosphorus 2*, 229 (1973).
- [10] L. Maier, *Helv. 48*, 133 (1965).
- [11] A. W. Frank, *Canad. J. Chemistry 46*, 3573 (1968).
- [12] L. Maier, *Helv. 52*, 1337 (1969).
- [13] T. Moeller & A. H. Westlake, *J. Inorg. Nucl. Chem. 29*, 957 (1967).
- [14] E. Fluck & P. Meiser, *Angew. Chem. 83*, 721 (1971).
- [15] K. Moedritzer & R. R. Irani, *J. org. Chemistry 31*, 1603 (1966).
- [16] K. Moedritzer & R. R. Irani, *J. Inorg. Nucl. Chem. 22*, 297 (1961).

128. Chaenorhin, ein macrocyclisches Spermin-Alkaloid¹⁾

149. Mitteilung über Alkaloide²⁾

von Heinz O. Bernhard, Ivan Kompíš, Siegfried Johné*, Detlef Gröger*,
Manfred Hesse und Hans Schmid

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

* Deutsche Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Institut für Biochemie der Pflanzen, Halle/Saale

(26. III. 73)

Summary. Structure **1** has been elucidated for chaenorbine, an alkaloid isolated from *Chaenorhinum origanifolium* (*Scrophulariaceae*). The key derivative for the structural elucidation is 13,14,21,22-tetrahydro-21,22-*seco*-chaenorhine (**21**). **21** gave upon hydrolysis spermine and 4-hydroxydihydrocinnamic acid characterized as the tetraacetyl derivative **18** and as the dimethyl derivative respectively.

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen an der Sommersammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 17. 10. 1970 in Basel [1].

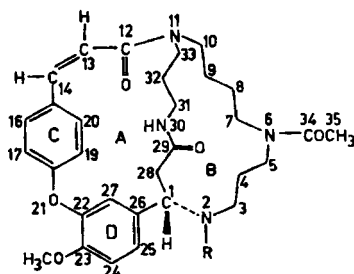
²⁾ 148. Mitt., vgl. [2].

Partial hydrolysis of 13,14,21,22-tetrahydro-21,22-*seco*-chaenorhine (**21**) gave the spermine derivative **29**. *Hofmann* degradation of **21** lead to the *Hofmann*-base **31** (Scheme 1) from which upon hydrolysis 4-methoxycinnamic acid (characterized as the methylester) was obtained. Further *Hofmann* degradation converted **31** into the spermidine derivative **32** (Scheme 1). Intensive mass spectrometric investigation of the acetyl derivatives **1**, **23** and especially of **29** and **32** allowed to propose structure **1** for chaenorhine. Formula **1** represents the absolut configuration ((S)-chirality of center 1) of the spermine alkaloid chaenorhine.

Chaenorhinum origanifolium (L.) WILLK. et LGE. ist eine ausdauernde Art der Untergattung von *Linaria* aus der Familie der Scrophulariaceen. Die krautartige Pflanze kommt in Tunesien, Algerien, Marokko, Spanien, Portugal, den Balearen und Südfrankreich, selten in Italien und Griechenland vor. Unseres Wissens wurde sie bisher nicht untersucht. Für unsere Arbeiten stand Pflanzenmaterial zur Verfügung, das während der Jahre 1967–1970 vom Institut für Biochemie der Pflanzen in Halle aufgezogen worden war. Die getrockneten oberirdischen Teile wurden mit Ammoniak angefeuchtet und anschliessend mit Chloroform extrahiert. Aus dem erhaltenen Basengemisch liess sich als Hauptalkaloid Chaenorhin in einer Ausbeute von 0,1–0,15% (bezogen auf das Trockengewicht der Droge) isolieren.

Aufgrund der nachfolgenden Ausführungen wird für Chaenorhin die Struktur **1**³⁾ abgeleitet.

Chaenorhin (**1**, C₃₁H₄₀N₄O₅, M = 548, Smp. 263–268° (Zers.), [α]_D = +46,7° (Chloroform/Methanol 9:1, pK_{MCS}^{*} = 6,0; Äqu.-Gew. Gef. 530) enthält eine (C)-CH₃-Gruppe (*Kuhn-Roth*-Oxydation). Im IR.-Spektrum (KBr) erkennt man Banden für Amidgruppen (1640, 1612 cm⁻¹) und aromatische Ringe (1562, 1510 cm⁻¹). Das UV.-Spektrum (95proz. Äthanol) mit λ_{max} 264 nm (log ε = 4,00), λ_{min} 247 (3,93) und einer Inflexion bei 280 (3,48) (Fig. 8) kann keinem bekannten Chromophor zugeordnet werden (siehe Abschnitt 7.1).



- | | |
|--------------------------------|---|
| 1 R = H (Chaenorhin) | 4 R = H; 13,14-Dihydro- |
| 2 R = COCH ₃ | 5 R = COCH ₃ ; 13,14-Dihydro- |
| 3 R = CH ₃ | 6 R = CH ₃ ; 13,14-Dihydro- |

1. Nachweis der funktionellen Gruppen in Chaenorhin (1). – Im 100-MHz-Spektrum (CF₃COOH)⁴⁾ findet man in der Aromatenregion (6,6–7,7 ppm) wenig

³⁾ Die unter [1] angegebene Formel für das Alkaloid repräsentierte beim damaligen Stand der Untersuchung die wahrscheinlichste von mehreren möglichen; inzwischen ausgeführte weitere Experimente sind beweisend für die Strukturformel **1**.

⁴⁾ Aus Löslichkeitsgründen wurde das NMR.-Spektrum von Chaenorhin (**1**) in CF₃COOH gemessen. Die chemischen Verschiebungen sind relativ zu internem Tetramethylsilan als Standard (δ = 0) angegeben. Wenn nicht anders vermerkt, sind die Chaenorhin-Derivate bei 100 MHz in CDCl₃ gemessen worden. *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *m* = Multiplett.

strukturierte Signale für 8 Protonen. Bei 6,36 ppm ($J = 12,5$ Hz, 1H) erscheint ein d , welches wir H(13) zuordnen. Das Signal von H(14) liegt vermutlich in der Aromatenregion. Die Protonen am Stickstoff erscheinen als breite Signale bei ca. 9,6, 8,6 und 8,0 ppm. Die Region von 4,9 bis 1,0 ppm ist nicht aufgelöst; zwei s bei 4,10 (aromat. OCH_3) und 2,56 ppm ($>N-CO-CH_3$) heben sich ab.

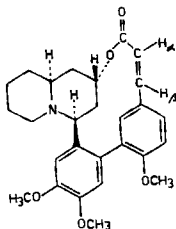
Acetylierung (Essigsäureanhydrid/Pyridin; 20°) von **1** lieferte das N-Acetyl-derivat **2** ($M = 590$) mit gegenüber **1** unverändertem UV.-Spektrum und einer verstärkten IR.-Absorption in der Amidregion. **2** ist nicht mehr basisch. Im NMR.-Spektrum von **2** erscheint die aromat. OCH_3 -Gruppe als scharfes s bei 3,93 ppm. Im Bereich von 2,2 bis 1,95 ppm finden sich zwei intensive s bei 2,17 und 2,04 ppm und zwei schwache s bei 2,11 und 1,98 ppm. Da diese Signale nicht isoliert sind, war eine Integration nicht möglich. Die vier erwähnten s stammen von den zwei $>N-COCH_3$ -Gruppen (siehe auch später). Bei 6,17 ppm ($J = 12,5$ Hz) und 6,00 ppm ($J = 12,5$ Hz) werden zwei d beobachtet, die zusammen einem Proton entsprechen. Dieses koppelt mit einem H, das ein teilweise verdecktes d bei 6,62 ppm ($J = 12,5$ Hz) gibt (Entkopplungsexperiment). Aufgrund der chemischen Verschiebungen⁴⁾ und der Kopplungskonstanten⁵⁾ ordnen wir die beiden d bei 6,17 und 6,00 ppm dem vinyli-schen Proton H(13) (von zwei Konformeren von **2**) und das d bei 6,62 ppm dem hierzu *cis*-ständigen vinyli-schen Proton H(14) zu.

Behandlung von Chaenorhin (**1**) mit Methyljodid/Natriumcarbonat in siedendem Chloroform/Methanol 3:2 während 14 Std. lieferte das amorphe N(2)-Methylchaenorhin (**3**) ($C_{32}H_{42}N_4O_5$, $M = 562$). Zum gleichen Produkt führte die Behandlung von **1** mit Dimethylsulfat und Natronlauge bei 25°. **3** lässt sich nicht mehr acetylieren. Unter den angegebenen Reaktionsbedingungen wird kein quartäres Ammoniumsalz erhalten (siehe aber Abschnitt 5.2).

Das NMR.-Spektrum von **3** weist die folgenden Signale auf: 8,9 bis 8,00 ppm (breites m ; ca. 1 H, Amid-NH); 7,9 bis 6,4 ppm (mehrere m ; ca. 8 H); 6,28 und 6,04 ppm (2 d , $J \approx 13$ Hz, Integrationsverhältnis ca. 1:1, H(14)); 3,93 ppm (s , aromat. OCH_3); 2,38, 2,36 und 2,30 ppm (3 s , $>N(2)-CH_3$); 2,11, 2,06 und 2,00 ppm (3 s , $>N(6)-COCH_3$). Infolge ungenügender Auftrennung war eine Integration dieser s nicht möglich.

Das NMR.-Spektrum von **3** in d_5 -Nitrobenzol bei 27° zeigt im Bereich der Methylsignale ein etwas verändertes Bild (Fig. 1a): Die H-Atome der Methoxylgruppe er-

⁵⁾ Zimtsäure, Zimtsäuremethylester [3] und *N-trans*-3,4-Dihydroxy-cinnamoylputrescin (Pau-cin) [4] zeigen $\delta_{H(\alpha)} = 5,88-6,40$ ppm, $\delta_{H(\beta)} = 6,87-7,58$ ppm mit $J_{trans} = 15,8-16,0$ Hz und $J_{cis} = 12,3-12,5$ Hz. Die entsprechenden Werte für das cyclische *cis*-Zimtsäurederivat O-Methyl-lythrin (**i**) [5] sind: $\delta_{H(\alpha)} = 5,97$, $\delta_{H(\beta)} = 6,87$ ppm, $J_{cis} = 12,7$ Hz.



i O-Methyl-lythrin

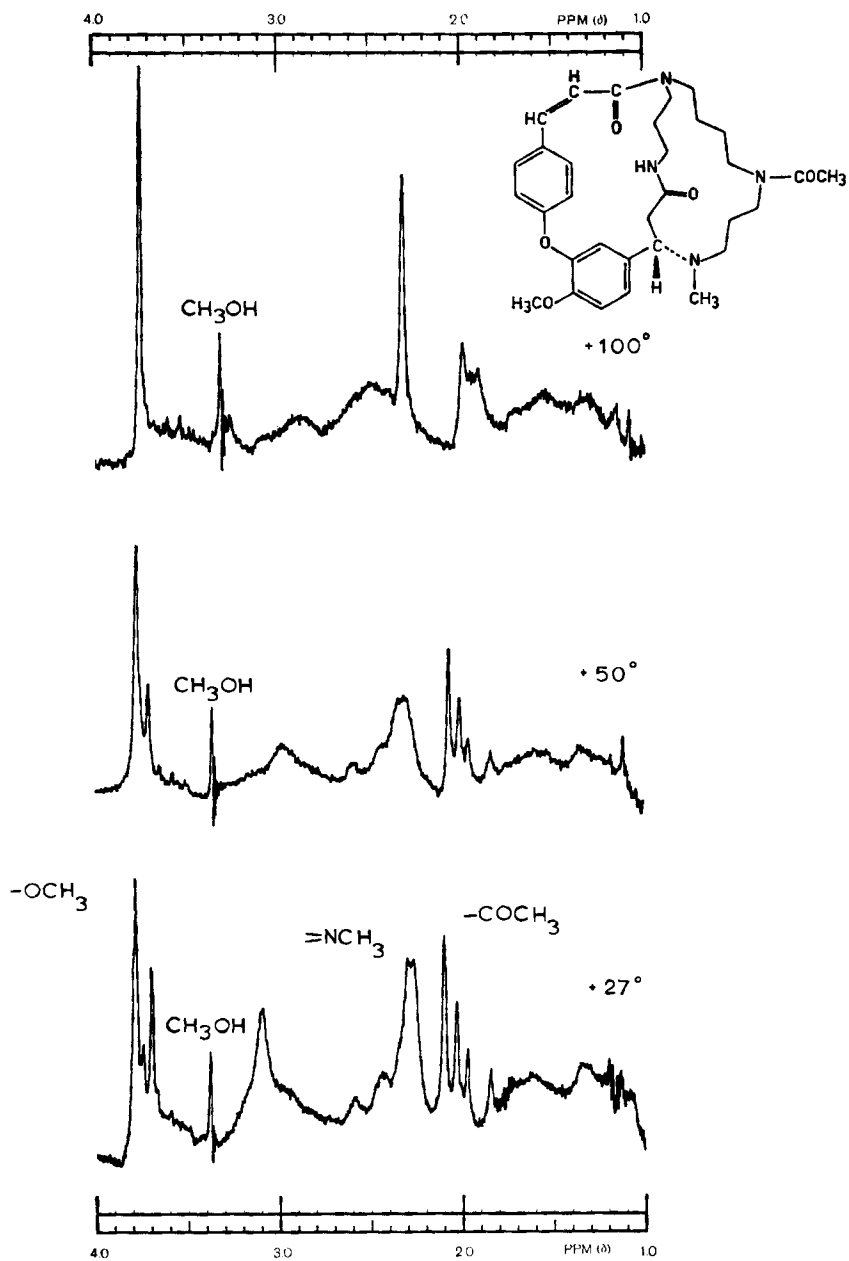


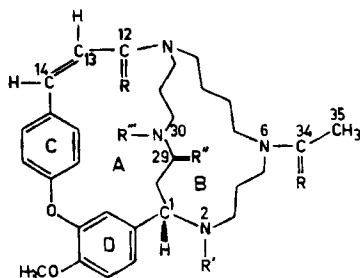
Fig. 1. Teil des 100-MHz-NMR.-Spektrums von *N*(2)-Methylchaenorhin (**3**) in d_5 -Nitrobenzol und Hexamethyldisiloxan als internem Standard, $\delta = 0$ ppm; a) bei $+27^\circ$, b) bei $+50^\circ$, c) bei $+100^\circ$

scheinen als drei s bei 3,79, 3,75 und 3,70 ppm, die der N-Methylgruppe als zwei s bei 2,30 und 2,26 ppm und die der >N-COCH_3 -Gruppe wiederum als drei s bei 2,10, 2,03 und 1,97 ppm. Bei einer Messtemperatur von $+100^\circ$ geben die $-\text{OCH}_3$ - und N- CH_3 -Gruppen zwei scharfe s bei 3,74 ppm bzw. 2,31 ppm, während die >N-COCH_3 -Gruppe immer noch durch drei s angezeigt wird (Fig. 1c). Das Auftreten von mehreren Signalen für die vinylischen Protonen, die $-\text{OCH}_3$ -, >N-CH_3 - und >N-COCH_3 -Protonen in den NMR.-Spektren von **2** und **3**, schreiben wir dem Vorliegen mehrerer Konformerer zu. Dieses Phänomen wird in den NMR.-Spektren der meisten Chaenorhin-Derivate beobachtet.

Aus der Bildung und dem Verhalten der Chaenorhin-Derivate **2** und **3** ist ersichtlich, dass in Chaenorhin ein sekundärer basischer Stickstoff vorliegt.

Aufgrund der NMR.-Spektren von **1**, **2** und **3** wurde gefolgert, dass Chaenorhin eine nichtaromatische C,C-Doppelbindung ($\Delta^{13,14}$) besitzt. Diese Doppelbindung lässt sich allerdings nur schwierig mit katalytisch erregtem Wasserstoff (Pt, Eisessig) reduzieren. Das gebildete 13,14-Dihydrochaenorhin (**4**, M = 550, Smp. 230–236° (Zers.)), $[\alpha]_D = -10^\circ$ (Methanol) zeigt ein UV.-Spektrum mit λ_{max} 270 nm ($\log \epsilon = 3,62$), λ_{min} 255 (3,52); $\lambda_{\text{inflex.}}$ 235 (4,05), das gegenüber dem Spektrum von Chaenorhin (**1**) nur eine schwache hypsochrome Verschiebung, aber eine wesentlich geringere Extinktion aufweist (vgl. die Diskussion im Abschnitt 7.1). Im NMR.-Spektrum von **4** fehlen die Absorptionen vinylischer Protonen. Aus Dihydrochaenorhin (**4**) lässt sich – ebenso wie aus Chaenorhin (**1**) – ein Mono-acetyl-Derivat (**5**, M = 592) und ein Mono-methyl-Derivat (**6**, M = 564) bereiten.

Chaenorhin (**1**) ist resistent gegenüber Natriumborhydrid in Methanol. Mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran oder in Dioxan erhielt man ein Ge-



- 7** R = H₂; R' = R'' = H; R''' = O
8 R = R' = H₂; R'' = R''' = H
9 R = H₂; R' = COCH₃; R'' = O; R''' = H
10 R = R' = H₂; R'' = R''' = COCH₃
13 R = R' = H₂; R'' = R''' = C₂H₅
14 R = R' = H₂; R'' = R''' = H; 13,14-Dihydro-

misch verschiedener Reduktionsprodukte. Mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) in Tetrahydrofuran bei 20° gelang es, **1** zu einem leicht trennbaren Gemisch von 12,34-Didesoxo-chaenorhin (**7**) und 12,29,34-Tridesoxo-chaenorhin (**8**) zu reduzieren.

Die dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Methanol/25proz. Ammoniak 10:1:0,1) rascher wandernde Substanz **7** (M = 520) zeigt im IR.-Spektrum die Banden für eine sekundäre Amidgruppierung (1647 und 1550 cm^{-1}). Das UV.-Spektrum von **7** ist, wie dasjenige von **8**, wenig strukturiert: Absorption bei ca.

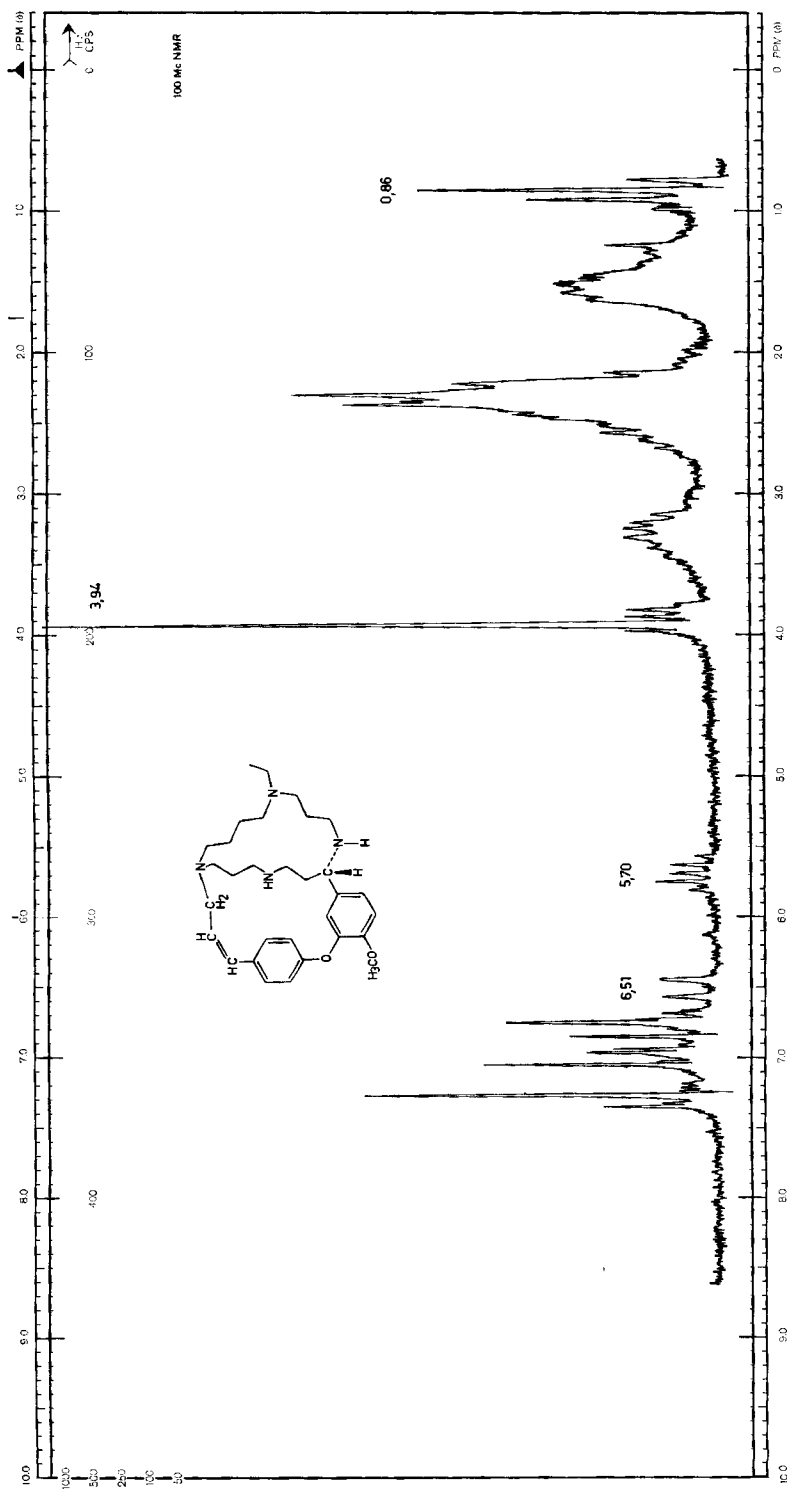
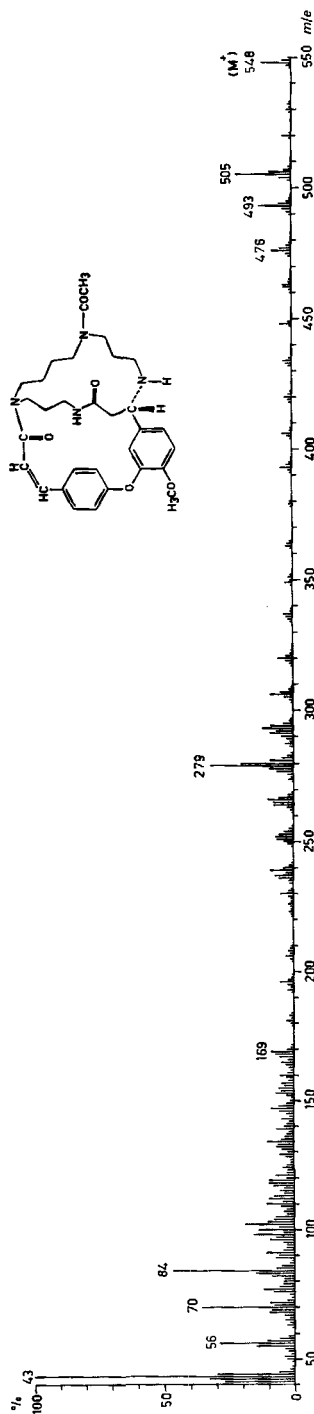


Fig. 2. 100-MHz-NMR-Spektrum von 12, 29, 34-Tridesoxochaenorhin (8)

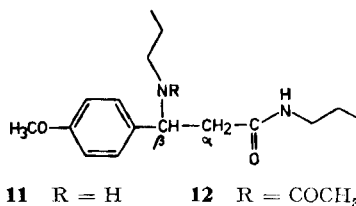
Fig. 3. Massenspektrum von *Chaenorhin* (1)

225 nm ($\log \epsilon = 4,2$); Inflexion bei 250 (4,1); Absorptionseende ca. 305 nm ($\log \epsilon = 2,7$). **7** liefert bei der Acetylierung die Monoacetylverbindung **9** ($M = 562$).

Die Tridesoxo-Verbindung **8** ($M = 506$) zeigt im IR. keine CarbonylabSORptionen mehr. C, C-Doppelbindungsabsorption ist bei 1605 und 1587 cm^{-1} erkennbar. Das NMR.-Spektrum (Fig. 2) von **8** ist informativ: Die Aromatenregion von 7,5 bis 6,65 ppm zeigt durch Integration 7 Protonen an; bei 6,51 ppm findet sich das *d* ($J = 13$ Hz) von H(14), das mit dem H(13)-*d* \times *t* bei 5,70 ppm ($J_1 = 13$ Hz, $J_2 = 6$ Hz) gekoppelt ist (Entkopplungsexperimente). Da im NMR.-Spektrum von N(2)-Acetylchaenorhin (**2**) H(14) als *d* bei 6,62 ppm, H(13) als zwei *d* bei 6,17 und 6,00 ppm absorbieren, folgt, dass im Spektrum von **8** die Absorption des zuletzt genannten Protons in ein *d* \times *t* mit kleinerem δ gewandelt worden ist. Dies ist nur möglich, wenn das vinylische H(13) in **2** von der Carbonylgruppe einer Amidfunktion flankiert ist, die in **8** zu einer Methylengruppe reduziert worden ist. Im Spektrum von **8** erkennt man im weiteren die folgenden Signale: ein *s* (3,94 ppm) der arom. OCH_3 -Gruppe und ein *t* (0,86 ppm, $J = 7$ Hz) der $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ -Gruppierung. Das benzyliche Proton H(1) absorbiert in der Region von 4,0 bis 3,7 ppm. Bei hohem Feld treten drei Gruppen von Signalen auf: die erste etwa 4 Protonen entsprechende bei 3,7 bis 3,0 ppm stammt von der Methylengruppe $\text{H}_2(12)$ und zwei $>\text{NH}$ -Protonen; nach Zugabe von D_2O zeigt diese Region durch Integration nur noch 2 Protonen an; die zweite Gruppe bei 3,0 bis 1,9 ppm stammt von 16 $>\text{N}-\text{CH}_2$ -Protonen; die dritte Gruppe zwischen 1,9 bis 1,0 ppm schliesslich entspricht 10 $>\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}<$ -Protonen.

Durch Acetylierung von **8** erhält man das N(2),N(30)-Diacetyl-Derivat **10** ($M = 590$). Im NMR.-Spektrum von **10**

tritt das benzyliche H(1), im Vergleich zum Spektrum von **8**, mit um ca. 2 ppm grösserem δ als *m* bei ca. 5,85 ppm auf. Dieses Signal fällt mit der Absorption von H(13) zusammen. Im Spektrum der Modellverbindung 4-Methoxy- β -(N-propylamino)-dihydrozimtsäurepropylamid (**11**) und dessen N-Acetylderivat **12** absorbiert das benzyliche H(β) bei 3,84 ppm ($d \times d$; $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 5$ Hz) bzw. bei 5,53 ppm ($d \times d$; $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 6$ Hz). Die zwei $>N-COCH_3$ -Gruppen von **10** erscheinen im NMR.-Spektrum wiederum in Form von drei s bei 2,08, 2,03 und 1,99 ppm.



Das Diacetyl-Derivat **10** gibt mit DIBAH das nicht mehr acetylierbare Reduktionsprodukt **13**.

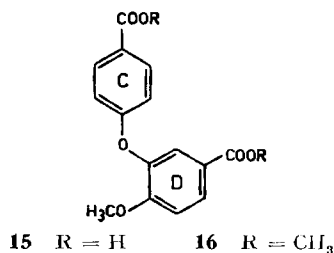
Reduktion von 13,14-Dihydro-chaenorhin (**4**) mit DIBAH in Tetrahydrofuran lieferte das amorphe 13,14-Dihydro-12,29,34-tridesoxo-chaenorhin (**14**).

Die Massenspektren von Chaenorhin (**1**), 13,14-Dihydro-chaenorhin (**4**), den Reduktionsprodukten **7**, **8** und **14** sowie der N-Methylverbindungen **3** und **6**, der N-Äthylverbindung **13** und der Acetylderivate **2**, **5**, **9** und **10** sind alle einander ähnlich. Im Massenbereich *m/e* 40–120 erscheinen mit Schwerpunkten bei *m/e* 42, 56, 70, 84 und 98 Signalgruppen mit sehr intensiven Spitzen. Im mittleren Massenbereich beobachtet man jeweils zwei intensivere Signale; eine Strukturzuordnung der entsprechenden Ionen ist jedoch aufgrund des vorliegenden Materials nicht möglich. Im oberen Massenbereich schliesslich findet sich meistens ein relativ intensives Molekelsignal, welches im Falle der Verbindungen mit N-Acetylgruppe(n) **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6** von einem [*M* – 43]-Pik flankiert ist, vgl. [6]. Zur Illustration ist in Fig. 3 das Massenspektrum von Chaenorhin (**1**) abgebildet.

In den Massenspektren der eine N-Äthyl-Gruppe enthaltenden Desoxo-Verbindungen **7**, **8** und **14** wird kein intensiver [*M* – CH₃]-Pik beobachtet, der zu erwarten gewesen wäre, wenn die N-Äthylgruppe eine α -Spaltung eingegangen wäre. In den Spektren der acetylierten Desoxo-Derivate **9** und **10** fehlen intensivere [*M* – 43]-Signale. Die Ursache für dieses anomale Verhalten ist die vermutlich ausschliessliche Lokalisierung der Ladung im Diphenyläther-Teil des Molekularions, vgl. dazu [7]. Auffallend in den Massenspektren von N-Acetylchaenorhin (**2**) und N-Acetyl-13,14-dihydro-chaenorhin (**5**) sind die Signale bei *m/e* 268, 256 und 242, welche ca. 20% der Intensität des Basispiks ausmachen. Auf die Genese der entsprechenden Ionen, die für die Strukturableitung von **2** und **5** wichtig sind, wird in Abschnitt 6 eingegangen.

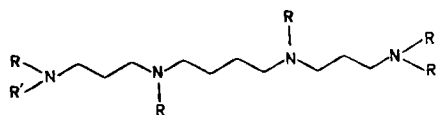
Aufgrund der bisher angeführten Resultate enthält Chaenorhin (**1**) eine aromatische Methoxyl-, eine sekundäre Amin-, eine sekundäre Amid- und zwei tertiäre Amidgruppen. Eine dieser Amidgruppen leitet sich von der Essigsäure, eine weitere von der *cis*-Zimtsäure ab.

2. Abbaureaktionen von Chaenorhin (1). - Oxydation von Chaenorhin (**1**) mit Kaliumpermanganat in Eisessig/Aceton lieferte in ca. 30proz. Ausbeute 3,4'-Dicarboxy-6-methoxy-diphenyläther (**15**, $M = 288$), die mit einem authentischen Präparat [8] direkt und als Dimethylester **16** identifiziert wurde.



Wie bei anderen Spermin- und Spermidin-Alkaloiden liess sich der stickstoffhaltige Teil durch Kaliumhydroxid-Schmelze erhalten [9]. Chaenorhin (**1**) lieferte dabei (Bombenrohr, 10 Min., 250–275°, 10^{-3} Torr) Spermin (**17**), welches in ca. 40proz. Ausbeute als N,N',N'',N''' -Tetraacetylspermin (**18**, $M = 370$) dünn-schichtchromatographisch, massenspektrometrisch und anhand des Smp. und Misch-Smp. des Pikrates der freien Basen (Smp. 244–246°) [10] identifiziert wurde. **18** erwies sich dünn-schichtchromatographisch verschieden von $N(1),N(5),N(9),N(14)$ -Tetraacetyl-1,5,9,14-tetraaza-tetradecan [7].

Zur weiteren Charakterisierung hat man das Abbauprodukt **18** mit DIBAH zu **19** reduziert und anschliessend in das N,N' -Diacetyl- N,N',N'',N''' -tetraäthylspermin (**20**, $M = 398$) umgewandelt, dessen Konstitution durch massenspektrometrische Untersuchungen bestätigt wurde [11] [12].



17 $R = R' = H$ (Spermin)

18 $R = COCH_3, R' = H$

19 $R = C_2H_5, R' = H$

20 $R = C_2H_5, R' = COCH_3$

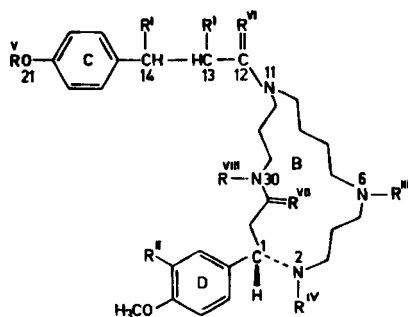
Spermin (**17**) wurde später auch durch säurekatalysierte Hydrolyse eines Chaenorhin-Derivates erhalten, vgl. Abschnitt 4.

Mit der Isolierung der Dicarbonsäure **15** und von Spermin (**17**) sowie mit der Bestimmung der funktionellen Gruppen sind bis auf ein Kohlenstoffatom sämtliche in Chaenorhin (**1**) vorhandenen Kohlenstoff-, Stickstoff- und Sauerstoff-Atome erfasst worden.

3. Reduktive Spaltung von Chaenorhin (1) und 13,14-Dihydrochaenorhin (4). - Nachdem Chaenorhin (**1**) als Derivat eines Diphenyläthers erkannt worden war, lag die Ausführung einer reduktiven Spaltung dieser Gruppierung mit dem in der Reihe der Bisbenzylisochinolin-Alkaloide bewährten Reduktionsmittel Natrium in flüssigem Ammoniak (vgl. [13]) nahe. Es resultierte dabei das amorphe 13,14,21,22-Tetrahydro-**21**, 22-*seco*-chaenorhin (**21**) neben wenig der entsprechenden N -Desacetyl-Verbindung **22**. **22** ergab nach Acetylierung $N(2),O(21)$ -Diacetyl-13,14,21,22-tetra-

hydro-21,22-*seco*-chaenorhin (**23**). **21** wurde auch durch Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak aus 13,14-Dihydrochaenorhin (**4**) erhalten. **21** zeigt die folgenden Eigenschaften: $[\alpha]_D = -12^\circ$ (Methanol); $pK_{MCS}^* = 6,40$; UV.: λ_{max} 277 nm ($\log \epsilon = 3,42$), $\lambda_{infl.}$ 282 (3,57); λ_{min} 248 (2,57). Dieses Spektrum zeigt Ähnlichkeit mit dem Additionsspektrum von *p*-Kresol + Anisol (Molverhältnis 1:1) oder Toluol + 3-Hydroxy-4-methoxy-toluol (Molverhältnis 1:1) (siehe exp. Teil). Die phenolische Natur von **21** bewirkt, dass das Spektrum in 0,1N äthanolischer Natronlauge bathochrom verschoben wird: λ_{max} 246 nm ($\log \epsilon = 4,03$), 277 (3,46), 284 (3,49) und 298 (3,48); λ_{min} 270 (3,42), 280 (3,45), 290 (3,43). Im NMR.-Spektrum von **19** finden sich zwischen 8,3 bis 7,25 ppm Absorptionen von Amid-NH, zwischen 7,3 bis 6,6 ppm die aromatischen *m*, bei ca. 5,2 ppm das breite Signal für phenolisches OH und bei ca. 4,0 ppm das *m* für H(1). Die Signale in der 8- und 5-ppm-Region verschwinden bei Zugabe von D₂O. Während die aromat. OCH₃-Gruppe bei 3,77 ppm ein einziges Signal ergibt, absorbiert die >N-COCH₃-Gruppe in Form zweier *s* bei 2,06 und 2,03 ppm. In d₅-Pyridin-Lösung werden auch für die aromat. OCH₃-Gruppe zwei *s* beobachtet (3,68 und 3,66 ppm). Das *m* bei 4,36 ppm für H(1) wird bei Einstrahlung in die Methylenprotonen-Region bei 2,76 ppm in ein breites *s* umgewandelt. Ein Massenspektrum von **21** liess sich nicht erhalten.

Tetrahydro-*seco*-chaenorhin (**21**) lieferte mit Acetanhydrid/Pyridin N(2),O(21)-Diacetyl-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-*seco*-chaenorhin (**23**; C₃₅H₄₈N₄O₇, M = 636; $[\alpha]_D = -44^\circ$ (Methanol), UV.: λ_{max} 274 nm ($\log \epsilon = 3,19$), 283 (3,04) und Schulter bei 268 (3,13). Im Vergleich zu dem NMR.-Spektrum von **21** erscheint das H(1) als breites Signal um ca. +1,7 ppm verschoben bei 5,66 ppm. Die wahrscheinliche Zu-



| | R ^I | R ^{II} | R ^{III} | R ^{IV} | R ^V | R ^{VI} | R ^{VII} | R ^{VIII} |
|----------------------------|----------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| 21 | H | H | COCH ₃ | H | H | O | O | H |
| 22 | H | H | H | H | H | O | O | H |
| 23 | H | H | COCH ₃ | COCH ₃ | COCH ₃ | O | O | H |
| d ₆ - 23 | H | H | COCH ₃ | COCD ₃ | COCD ₃ | O | O | H |
| d ₉ - 23 | H | H | COCD ₃ | COCD ₃ | COCD ₃ | O | O | H |
| d ₃ - 23 | D | D | COCH ₃ | COCH ₃ | COCH ₃ | O | O | H |
| d ₁ - 23 | H | D | COCH ₃ | COCH ₃ | COCH ₃ | O | O | H |
| 24 | H | H | COCH ₃ | COCH ₃ | H | O | O | H |
| 25 | H | H | C ₂ H ₅ | COCH ₃ | COCH ₃ | H ₂ | O | H |
| 26 | H | H | C ₂ H ₅ | COCH ₃ | COCH ₃ | H ₂ | H ₂ | COCH ₃ |
| 27 | H | H | COCH ₃ | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | O | O | H |
| 28 | H | H | COCH ₃ | H | C ₂ H ₅ | O | O | H |

ordnung der $-\text{OCOCH}_3$ - und $>\text{N}-\text{COCH}_3$ -Signale sind, zusammen mit der für die arom. OCH_3 -Gruppe, in Tab. 1 wiedergegeben. Mit Hexadeuterio-acetanhydrid entstand aus **21** d_6 -**23** ($M = 642$). Unter gleichen Bedingungen gab **22** das N,N',O-Trideuterio-acetyl-Derivat d_9 -**23** ($M = 645$). Mit Methanol/Natriummethylat wurde die Diacetylverbindung **23** in N(2)-Acetyl-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-*seco*-chaenorhin (**24**, $M = 594$) übergeführt.

Tabelle 1. Mögliche Zuordnung der Signale der $-\text{OCH}_3$ -, $-\text{O}-\text{COCH}_3$ - und $>\text{N}-\text{COCH}_3$ -Gruppen in den NMR.-Spektren der Acetylderivate von 13,14,21,22-Tetrahydro-21,22-*seco*-chaenorhin (**21**); Angaben in ppm.

| Formel-Nr. | δ_{OCH_3} | $\delta_{\text{N(6)}-\text{COCH}_3}$ | $\delta_{\text{N(2)}-\text{COCH}_3}$ | $\delta_{\text{O}-\text{COCH}_3}$ |
|-------------------|-------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 21 | 3,77 | 2,02 + 2,06 | – | – |
| 23 | 3,79 | 2,06 + 2,12 | 2,42 | 2,28 + 2,30 |
| d_6 - 23 | 3,80 | 2,06 + 2,08 | – | – |
| d_9 - 23 | 3,81 | – | – | – |
| 24 | 3,79 | 2,06 + 2,10 | 2,43 + 2,47 | – |

Wurde die reduktive Spaltung von Chaenorhin (**1**) mit Na/ND₃fl. [14] ausgeführt, so liess sich nach Aufarbeitung und Acetylierung des Reaktionsproduktes N(2), O(21)-Diacetyl-13,14,22-trideuterio-21-hydro-21,22-*seco*-chaenorhin (d_3 -**23**, $M = 639$) gewinnen. Die Reduktion von 13,14-Dihydrochaenorhin (**4**) mit Na/ND₃fl. führte nach Acetylierung zu N(30), O(21)-Diacetyl-22-deuterio-13,14,21-trihydro-21,22-*seco*-chaenorhin (d_1 -**23**, $M = 637$). Die beiden letztgenannten, mit Deuterium markierten Derivate wurden zur massenspektrometrischen Strukturabklärung von Chaenorhin (**1**) benötigt.

Reduktion von 12,34-Didesoxo-chaenorhin (**7**) oder von 12,29,34-Tridesoxo-chaenorhin (**8**) mit Natrium in flüssigem Ammoniak gefolgt von Acetylierung ergab N(2), O(21)-Diacetyl-12,34-didesoxo-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-*seco*-chaenorhin (**25**, $M = 608$) bzw. N(2), N(30), O(21)-Triacetyl-12,29,34-tridesoxo-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-*seco*-chaenorhin (**26**, $M = 636$).

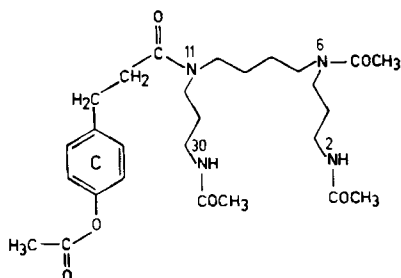
4. Hydrolyse von Tetrahydrochaenorhin (21). – Beim Kochen von **21** mit äthanolischer Natronlauge entstand in 65proz. Ausbeute 4-Hydroxy-dihydrozimtsäure; Spermin konnte nicht gefasst werden. Beim Erhitzen von **21** mit 2N Salzsäure auf 150° während 14 Std. (Bombenrohr) erhielt man neben 4-Hydroxy-dihydrozimtsäure nach Acetylierung des basischen Hydrolyseproduktes N, N', N'', N'''-Tetraacetylspermin (**18**). Die Identifizierung wurde wie früher angegeben durchgeführt (s.o.).

Behandlung von Tetrahydro-*seco*-chaenorhin (**21**) mit Diäthylsulfat und wässriger Natronlauge bei 25° führte zu N(2), O(21)-Diäthyl-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-*seco*-chaenorhin (**27**) und O(21)-Äthyl-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-*seco*-chaenorhin (**28**) als amorphe Substanzen. **27** ergab nach alkalischer Hydrolyse erwartungsgemäss 4-Äthoxydihydrozimtsäure.

Bei der Oxydation von **27** mit Kaliumpermanganat entstand ein 1:4-Gemisch von 4-Methoxy- und 4-Äthoxybenzoesäure. Dieses Säuregemisch wurde in Form der Methylester gas-chromatographisch und massenspektrometrisch einwandfrei identi-

fiziert. Durch direkten Vergleich konnte das Vorliegen von 2- und 3-Äthoxybenzoesäuremethylester, 2- und 3-Methoxy-benzoesäuremethylester sowie 4-Methoxy-dihydrozimtsäuremethylester ausgeschlossen werden.

Erhitzen von Tetrahydro-*seco*-chaenorhin (**21**) mit konz. Salzsäure bei 150° während 2 Std. ergab nach der Acetylierung das partielle Hydrolyseprodukt N(2), N(6), N(30)-Triacetyl-N(11)-(4-acetoxy-dihydrocinnamoyl)-spermin⁶⁾ (**29**, M = 518).



29

Anhand der IR.- und NMR.-Spektren enthält die Verbindung **29** eine phenolische Acetoxy- und drei N-Acetylgruppen, aber keine aromat. Methoxygruppe. Das UV.-Spektrum ähnelt demjenigen von 4-Acetoxytoluol. Die Verbindung der 4-Acetoxydihydrozimtsäure mit einem mittelständigen N des Spermins ergibt sich aus der Analyse des Massenspektrums von **29** (siehe später). Unter keiner der oben angeführten Hydrolysebedingungen liess sich 4-Methoxyzimtsäure erhalten.

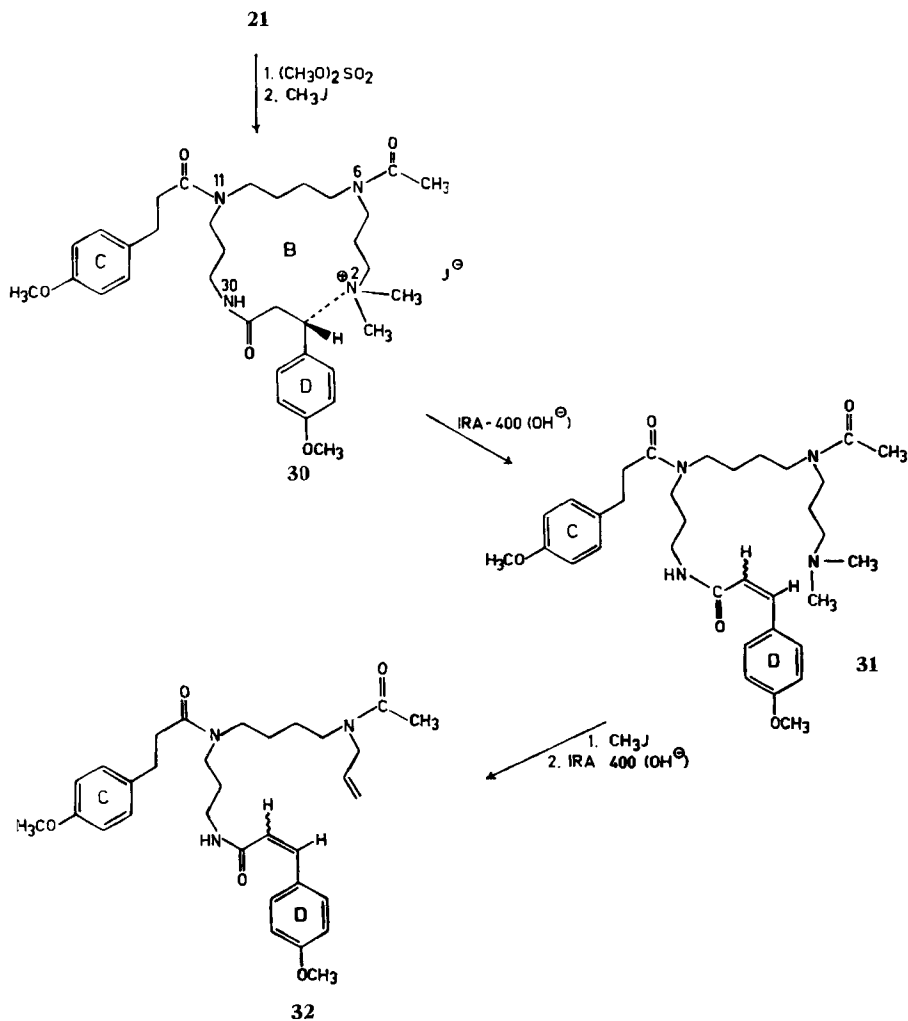
5. Hofmann-Abbau von 13, 14, 21, 22-Tetrahydro-21, 22-*seco*-chaenorhin (21) und Chaenorhin (1). – 5.1. *Tetrahydro-*seco*-chaenorhin (21)* (Schema 1). Behandelte man Tetrahydro-*seco*-chaenorhin (**21**) zunächst mit Dimethylsulfat und danach mit Methyljodid in Dimethylformamid unter Rückfluss, so liess sich in hoher Ausbeute das nicht näher charakterisierte N(2), N(2), O(21)-Trimethyl-13, 14, 21, 22-tetrahydro-21, 22-*seco*-chaenorhinium-jodid (**30**) gewinnen. Dieses Jodid wurde in methanolischer Lösung mit Hilfe einer Amberlite-Säule (IRA-400, OH[⊖]-Form) in die *Hofmann*-Base **31** (M = 594) übergeführt. Das UV.-Spektrum von **31** mit λ_{\max} 211 nm ($\log \epsilon = 4,30$), 223 (4,31), 289 (4,26); $\lambda_{\text{Inflexion}}$ 294 (4,24); $\lambda_{\text{Schulter}}$ 303 (4,23) ist bathochrom gegenüber demjenigen von Tetrahydro-*seco*-chaenorhin (**21**) verschoben. Die Diskussion des Massenspektrums erfolgt in Abschnitt 6.

Erneute Quartärnisierung von **31** mit Methyljodid in Dimethylformamid gefolgt von Umwandlung des Methojodids in das Methohydroxid ergab nach Erhitzen auf 160° im Hochvakuum das Methin **32** (M = 549). Das Massenspektrum von **32** (siehe Abschnitt 6) erlaubte die Fixierung der Substituenten im Spermin-Teil des Chaenorhins (**1**).

Wurde die *Hofmann*-Base **31** denselben Hydrolysebedingungen unterworfen wie Tetrahydro-*seco*-chaenorhin (**21**), so erhielt man nach Veresterung mit Diazomethan ein Gemisch von 4-Methoxyzimtsäuremethylester (*cis/trans* = 1:3,3) und 4-Methoxydihydrozimtsäuremethylester im Verhältnis von ca. 3:1. Die Identifizierung erfolgte

⁶⁾ Bezifferung entsprechend der Chaenorhin-Formel **1**.

Schema 1

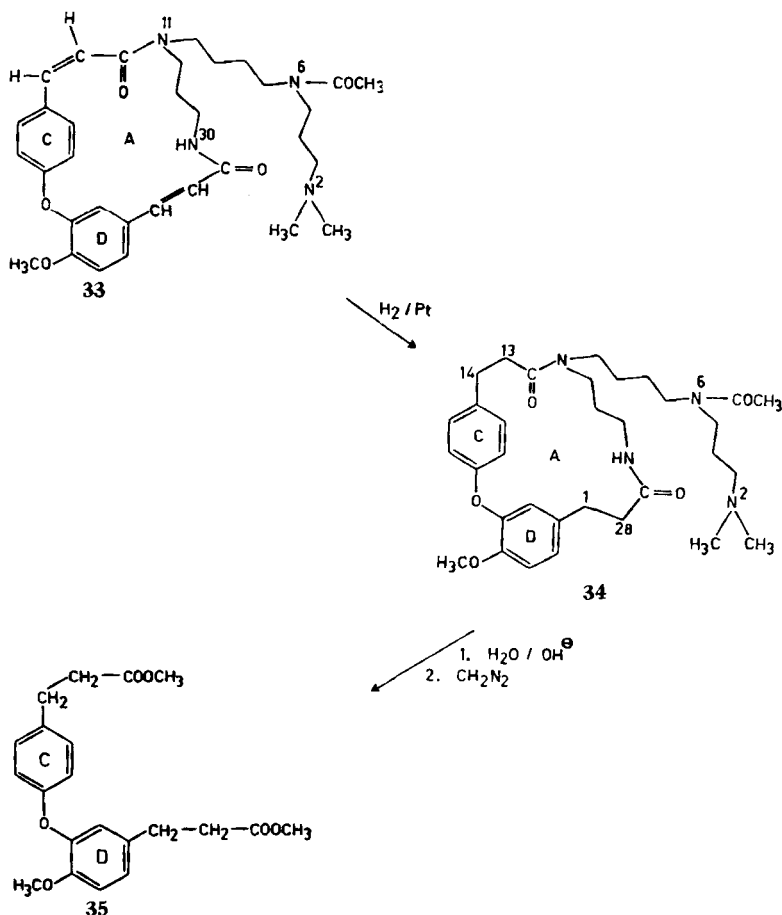


mittels Gas-Chromatographie/Massenspektrometrie (direkte Kopplung) durch Vergleich mit authentischen Präparaten.

5.2. *Chaenorhin* (**1**) (Schema 2). Analog zum Tetrahydro-*seco*-chaenorhin (**21**) liess sich *Chaenorhin* (**1**) in die entsprechende *Hofmann*-Base **33** ($M = 576$) umwandeln. Das UV.-Spektrum von **33** ist gegenüber demjenigen von *N*(2)-Methylchaenorhin (**3**) um 3 bis 6 nm bathochrom verschoben. Im Massenspektrum von **33** ist m/e 58 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{CH}_2$) der Basispek.

Bei der katalytischen Hydrierung von **31** entstand die Tetrahydro-*Hofmann*-Base **34** ($M = 580$), die im Massenspektrum auch m/e 58 als Basispek zeigt. Alkalische Hydrolyse der Tetrahydroverbindung **34**, gefolgt von Veresterung mit Diazomethan gab in ca. 40proz. Ausbeute 6-Methoxy-diphenyläther-3,4'- β , β' -dipropionsäuredi-

Schema 2

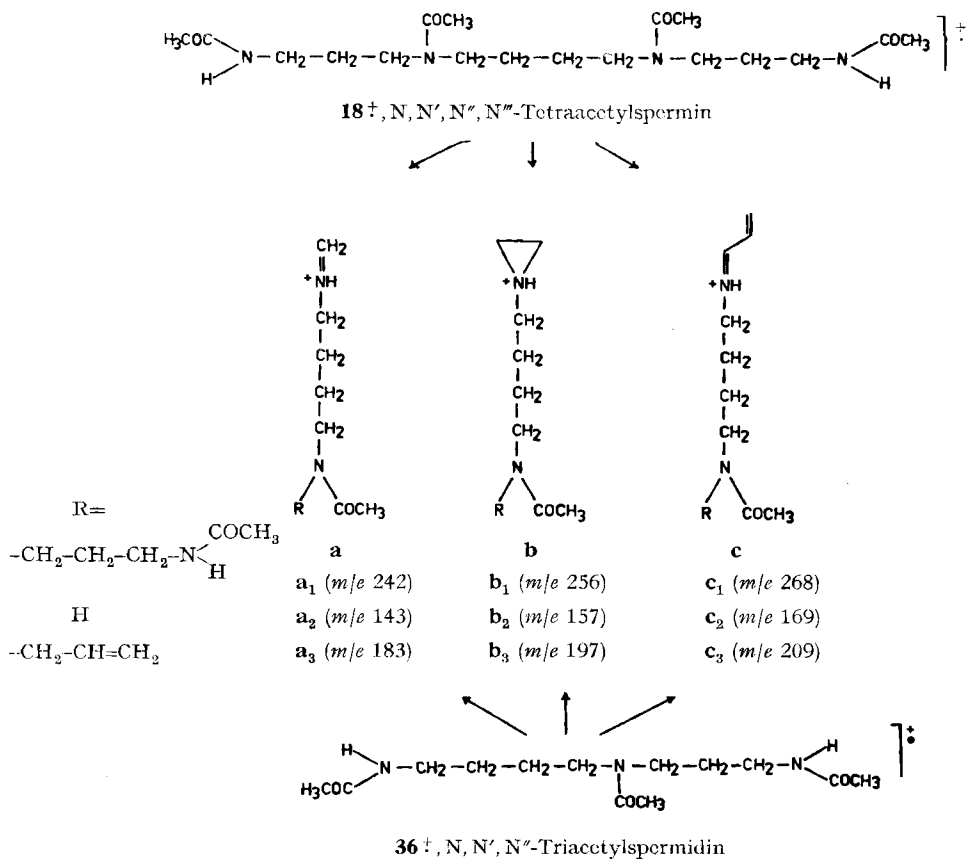


methylester (35). Diese Verbindung wurde ausgehend von 3-Hydroxy-4-methoxydihydrozimtsäuremethylester und *trans*-4-Bromzimtsäuremethylester nach Ullmann synthetisiert [15]. Beide Präparate waren miteinander identisch.

Aufgrund der bisher erhobenen Befunde enthält Chaenorhin (1) eine 4-Methoxydihydrozimtsäure-Einheit, die ätherartig entsprechend dem Abbauprodukt 33 mit einem 4-Hydroxyzimtsäurerest verknüpft ist. Diese Diphenyläther-Gruppierung ist mit dem Spermin (17) dreifach verbunden. Eines der primären N-Atome des Spermins ist mit C(1), also benzylich, mit dem arom. Ring D verbunden; im Alkaloid ist dieses Stickstoffatom sekundärer Natur und basisch. Die drei anderen Stickstoffatome des Spermins liegen in Amidbindungen vor, eines davon in einer Acetylaminogruppe. Aufgrund der bisher erzielten Resultate lassen sich die Amidbindungen aber nicht näher spezifizieren.

6. Massenspektrometrische Analysen. - In diesem Abschnitt werden im Wesentlichen Argumente vorgebracht, mit deren Hilfe sich die noch offene Frage nach der Natur der Amidgruppen beantworten lässt.

Schema 3



Schlüsselsubstanz für die Deutung des massenspektrometrischen Verhaltens vieler Chaenorhin-Derivate ist N, N', N'', N'''-Tetraacetylspermin (**18**) (Schema 3). Charakteristisches Merkmal des Spektrums von **18** (Fig. 4) ist die Pik-Triade *m/e* 242, 256, 268. Die Genese und die Struktur der korrespondierenden Ionen (**a**₁, **b**₁, **c**₁) wurde kürzlich abgeleitet [12]. Die oben angeführten Fragmente werden durch Zerfall einer 1,3-Diaminopropan-Einheit in **18** gebildet, während das 1,4-Diaminobutan-Element erhalten bleibt. N, N', N''-Triacetylspermidin (**36**) erleidet im Massenspektrometer eine analoge Fragmentierung (Schema 3): Es werden die Ionen **a**₂ (*m/e* 143), **b**₂ (*m/e* 157) und **c**₂ (*m/e* 169) gebildet [16]. Massgebend für die Bildung der Ionen **a**, **b** und **c** ist also, wie erwähnt, das Vorhandensein einer 1,3-Diaminopropan-Einheit im Spermin oder Spermidin, in der mindestens eines der beiden N-Atome acyliert ist [6] [17].

Im Massenspektrum von N(2), O(21)-Diacetyl-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-*seco*-chaenorhin (**23**) erkennt man u.a. die oben erwähnten Signale von **18**, nämlich *m/e* 242, 256 und 268. In den Massenspektren der deuterierten Verbindungen von **23** sind diese drei Signale entsprechend den Ionen **a**, **b** und **c** verschoben: Bei d₃-**21** nach 242, 256, 268; bei d₆-**21** nach 245, 259, 271 und bei d₉-**21** nach 247 + 248, 262,

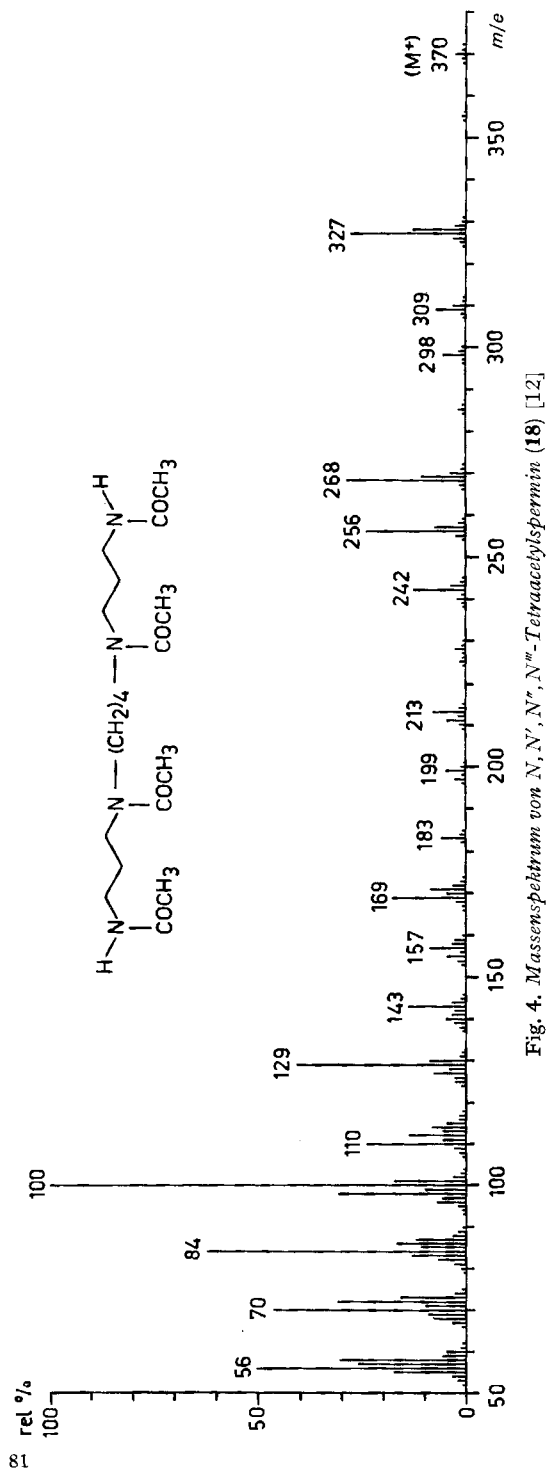


Fig. 4. Massenspektrum von N,N',N'',N''' -Tetraacetylspermin (18) [12]

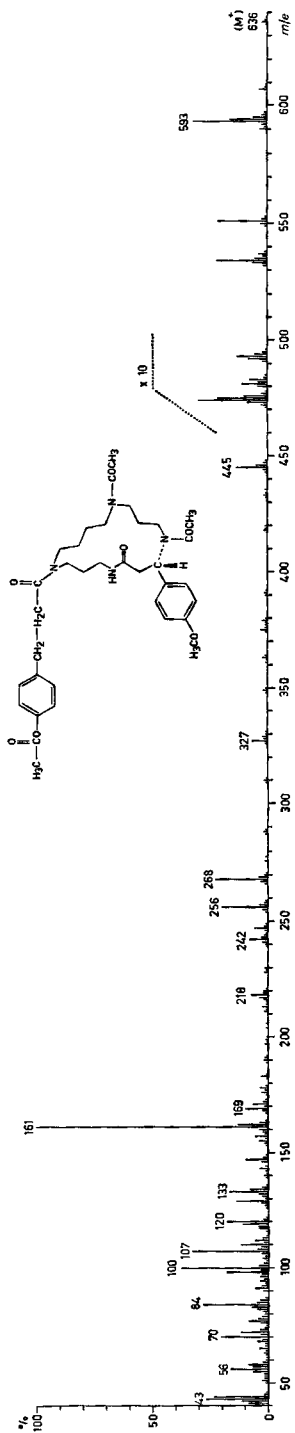
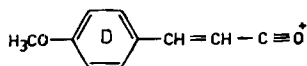


Fig. 5. Massenspektrum von $N(2),O(21)$ -Diacetyl-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (23)

274⁷⁾. Aus diesen Befunden geht hervor, dass sich die Verbindung **23** massenspektrometrisch als tetraacyliertes Spermin-Derivat verhält. Da in **23**, wie früher gezeigt, C(1) mit N(2) verknüpft ist, muss in ihm ein grosser Ring (B) vorliegen. Dieser muss unter Beteiligung der >N(2)-COCH_3 -Gruppe durch eine *McLafferty*-Umlagerung oder durch eine der Acetatpyrolyse verwandte Acetamidpyrolyse geöffnet worden sein. Da dabei das konjugierte System einer Zimtsäure-Gruppierung entsteht, ist dieser Mechanismus begünstigt. Im Spektrum von N(2), O(21)-Diäthyl-13, 14, 21, 22-tetrahydro-21, 22-*seco*-chaenorhin (**27**) sind die den Ionen **a**, **b** und **c** entsprechenden Signale wesentlich schwächer und im Spektrum von N(2), N(30), O(21)-Triacetyl-12, 29, 34-tridesoxo-13, 14, 21, 22-tetrahydro-21, 22-*seco*-chaenorhin (**26**) fehlen sie naturgemäss ganz.

Im Massenspektrum von **23** ist noch das Signal bei m/e 161, welches im Spektrum von d_3 -**21** nach m/e 162 verschoben wird, erwähnenswert. Das zugrundeliegende Ion muss die Formel **d** besitzen. Seine Bildung ist nur möglich, wenn der Ring B, wie voranstehend erwähnt, geöffnet



d
(m/e 161)



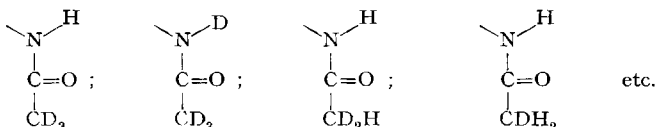
e R = H (m/e 107)
f R = C_2H_5 (m/e 135)

worden ist. Das Spektrum von **26** weist dieses Ion nicht auf. **d** geht unter CO-Verlust in das Ion m/e 133 über. Das zum Pik m/e 107 korrespondierende Ion **e** stammt aus der 4-Acetoxydihydrocinnamoyl-Einheit von **23**. In den Verbindungen d_3 -**23** und d_6 -**23** ist der Pik um eine Einheit nach m/e 108, im Äthyläther **27** nach m/e 135 (**f**) verschoben. Wie das Spektrum von N, N', N'', N'''-Tetraacetylspermin (**18**) [12], zeigt auch das Spektrum von **23** Pike bei m/e 56, 70, 72, 84, 98, 100, 110, 129, 143, 157 und 169.

Auch in den Massenspektren derjenigen Chaenorhin-Derivate, die noch die Diphenyläther-Struktur enthalten und am N(2) acetyliert sind, nämlich N(2)-Acetylchaenorhin (**2**) und N(2)-Acetyl-13, 14-dihydrochaenorhin (**5**), findet man die den Ionen **a**, **b** bzw. **c** entsprechenden Signale. Diejenigen Substanzen, die am N(2) alkyliert sind oder deren C(29)=O-Gruppe reduziert ist, wie **3** und **6** bzw. **8**, **13** und **14**, zeigen keine entsprechenden Pike.

Auch im Massenspektrum der *Hofmann*-Base **31** aus Tetrahydro-*seco*-chaenorhin (**21**) werden Pike bei m/e 360, 374 und 386 beobachtet, die der Fragmentierung von **31** unter Bildung der Ionen **a**, **b** und **c** entspricht. Diese Pike sind jedoch, verglichen mit dem Basispektrum des Spektrums (m/e 58, $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{CH}_2$), wenig intensiv. Im Methin

⁷⁾ Die angegebenen Werte in den Spektren der deuterierten Derivate von **23** sind Signalschwerpunkte. Deuterierte N, N', N'', N'''-Tetraacetylspermine (**18**) erleiden nämlich thermisch im Massenspektrometer intermolekulare Deuteriumverschiebungen im Sinn der nachstehenden Partialformeln:



Dies führt zur Verschmierung der Massen der Ionen **a**, **b** und **c** [12].

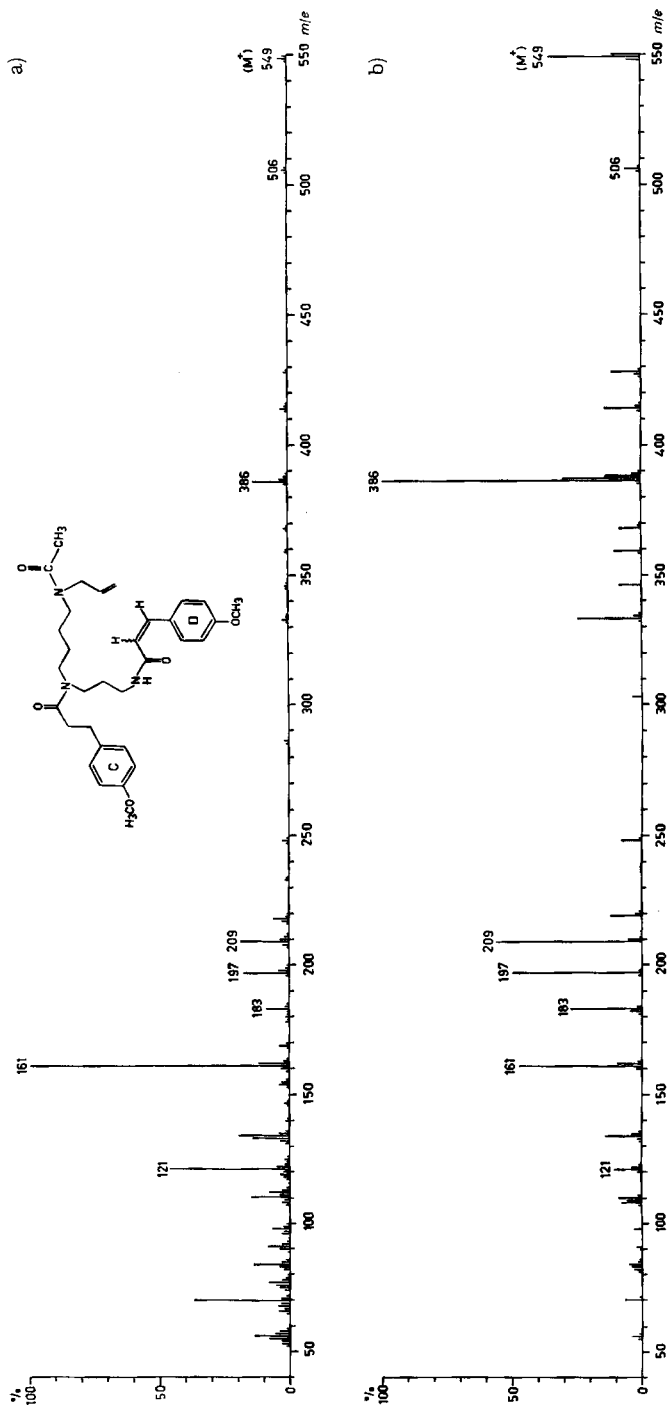


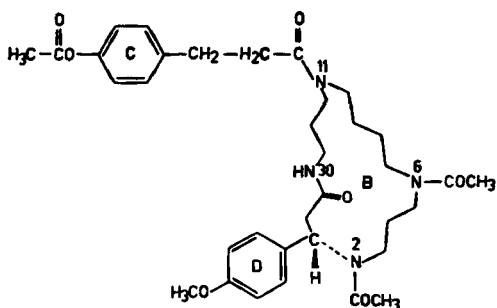
Fig. 6. Massenspektrum des Methius 32; a) bei 70 eV; b) bei 12 eV

bindung zu diesen Säureresten bevorzugt gegenüber der N-Acetyl-Bindung gespalten wird (vgl. [12].)

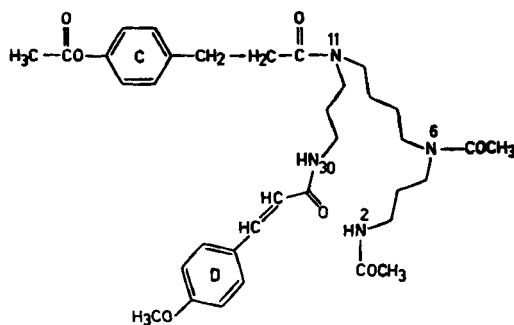
Aufgrund aller bisher aufgeführter Befunde lassen sich für N(2),O(21)-Diacetyl-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-*seco*-chaenorhin die alternativen Formeln **23** oder **23a** schreiben. (Im Massenspektrometer entstehen daraus durch *McLafferty*-Umlagerung oder Acetamidpyrolyse die offenen Formen XXIII bzw. XXIIIa.)

Eine Entscheidung zwischen **23** und **23a** wird durch die folgende massenspektrometrische Analyse ermöglicht.

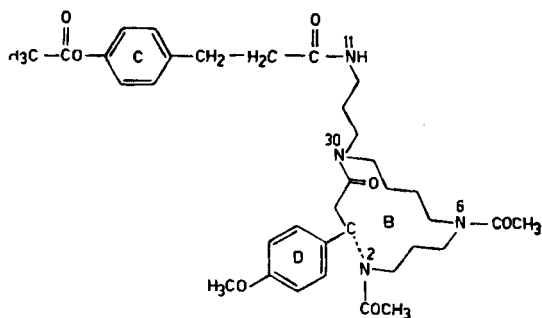
Besonders aufschlussreich ist das Massenspektrum des früher erwähnten Hydrolyseproduktes 2,6,30-Triacetyl-11-(4-acetoxydihydrocinnamoyl)-spermin (**29**, $M = 518$, Fig. 7), welches grosse Ähnlichkeit mit dem Spektrum von N,N',N'',N'''-Tetraacetylspermin (**18**, Fig. 4, [12]) zeigt.



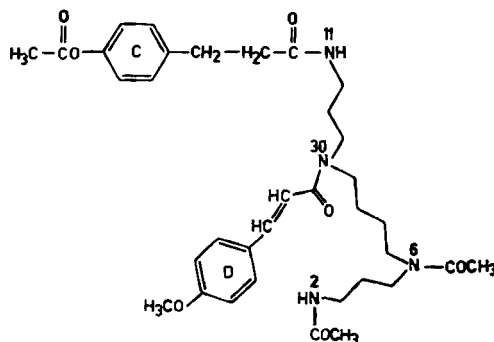
23



XXIII



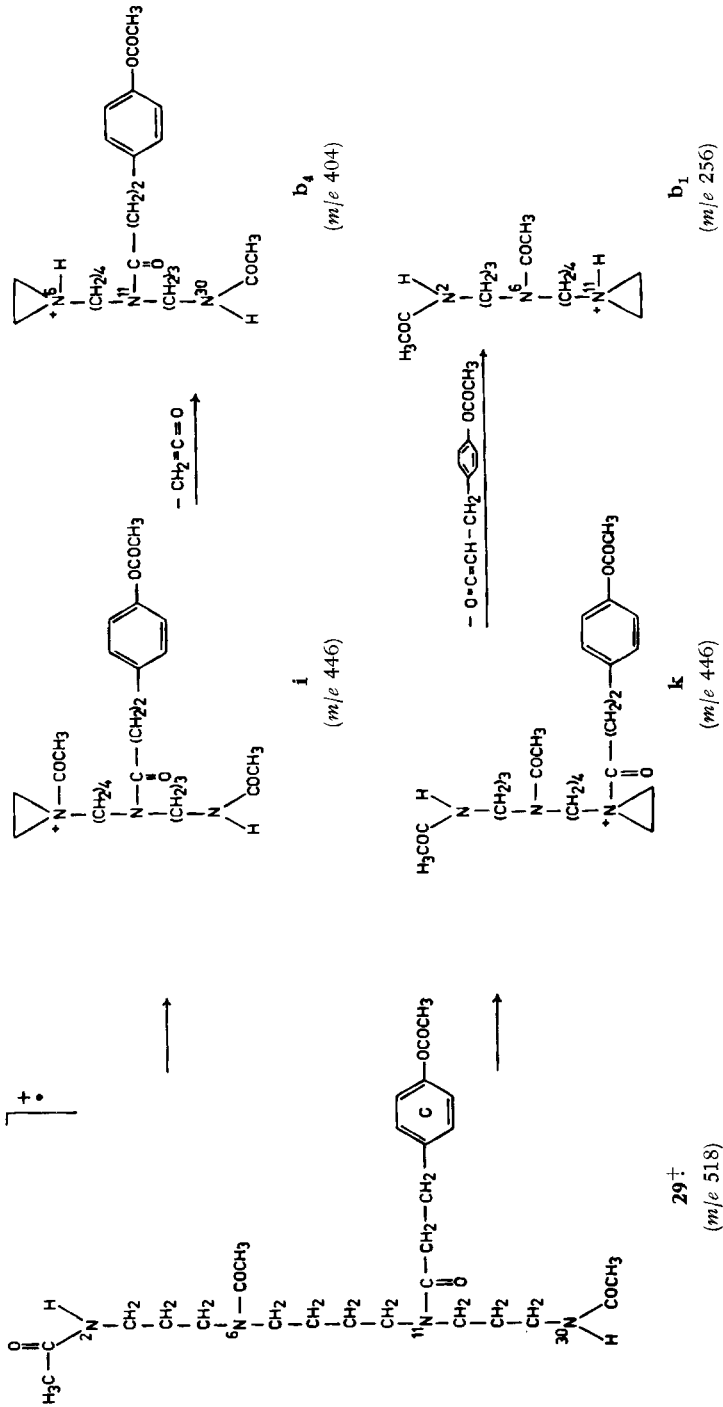
23a



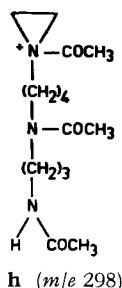
XXIIIa

Durch Fragmentierung der einen 1,3-Diaminopropan-Einheit mit N(2) und N(6) entstehen die Ionen a_1 , b_1 und c_1 . Der analoge Zerfall der zweiten 1,3-Diaminopropan-Einheit mit N(11) und N(30) führt zu den weniger intensiven Ionen mit m/e 390, 404 und 416, in denen im Vergleich zu a_1 , b_1 und c_1 ein Stickstoffatom anstelle des Acetyl-Restes die 4-Acetoxydihydrocinnamoyl-Gruppe trägt. Aus dieser Gruppe stammt auch das Ion e (m/e 107).

Scheme 4



Wie kürzlich gezeigt wurde [12] [16], wird aus 18^+ das Ion b_1 (m/e 256) stufenweise über h (m/e 298) gebildet, vgl. Schema 4.



Im Spektrum von **29** fehlt das Signal für h (m/e 298), woraus zu schliessen ist, dass die *p*-Acetoxydihydrocinnamoyl-Gruppe nicht an einem endständigen Stickstoff-Atom des Spermins haftet (Schema 4). Damit in Übereinstimmung steht das Auftreten eines Signals bei m/e 446, das von den Ionen **i** und **k** stammt.

Aus dem Massenspektrum von N,N'''-Diacetyl-N',N''-di(trideuterioacetyl)-spermin geht hervor, dass ausschliesslich die an N' und N'' gebundenen und nicht die an N und N''' haftenden Acetylgruppen (als $\cdot\text{COCD}_3$) aus dem Molekularion abgespalten werden [12]. Im Spektrum von **29** treten sowohl der Pik m/e 475 ($[M - \text{COCH}_3]^+$) als auch der Pik m/e 327 ($[M - \text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCOCH}_3]^+$) auf. Letzterer ist etwa dreimal so intensiv wie ersterer. Daraus folgt, dass die Stickstoffatome N(6) und N(11) von **29** eine Acetyl- und eine 4-Acetoxydihydrocinnamoyl-Gruppe tragen.

Die Massenspektren zeigen, dass aus dem Molekularion 23^+ $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$ und $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3$, aus $d_6\text{-}23^+$ $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$ und $\text{C}_{11}\text{D}_3\text{H}_8\text{O}_3$, aus $d_9\text{-}23^+$ $\text{C}_2\text{D}_3\text{O}$ und $\text{C}_{11}\text{D}_3\text{H}_8\text{O}_3$, aus 27^+ $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$ und $\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-OC}_2\text{H}_5$, aus 31^+ $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$ und $\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$ und aus 25^+ und 26^+ $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$ und $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3$ ⁸⁾ abgespalten werden.

Damit ist für N(2),O(21)-Diacetyl-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-*seco*-chaenorhin die Formel **23** bewiesen, die Alternative **23a** fällt weg. Für Chaenorhin folgt somit die Formel **1**.

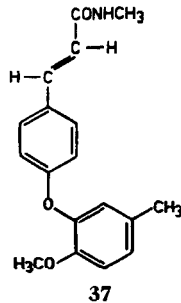
7. UV.-Spektren und chiroptische Messungen von Chaenorhin (1) und seinen Derivaten. – 7.1. UV.-Spektren.

In Kurve 1 der Fig. 8 ist das UV.-Spektrum von 13,14-Dihydrochaenorhin (**4**) dargestellt, welches dem Spektrum des Abbauproduktes 6-Methoxy-diphenyläther-3,4'- β , β' -dipropionsäuredimethylester (**35**, Kurve 2) sowie dem Additionsspektrum aus 3,4-Dimethoxytoluol + 4-Methoxy- β -(N-propylamino)-dihydrozimtsäurepropylamid (**11**) (Kurve 3) gegenübergestellt ist. Man erkennt, dass das Additionsspektrum ungefähr dem Spektrum des Diphenyläther-Derivates **35** entspricht. Die Diphenyläther-Gruppierung gibt also keine ausgeprägte spezifische Absorption. Der Kurvenverlauf von 13,14-Dihydrochaenorhin (**4**) entspricht ungefähr demjenigen von **35**. Das langwellige Maximum ist jedoch um ca. 10 nm hypsochrom verschoben und die Extinktion des kurzwelligen Maximums beträgt nur etwa 58% des 230-nm-Maximums von **35**. Diese Abweichung ist vermutlich

⁸⁾ Die entsprechenden Signale liegen für **23** bei m/e 445, für $d_6\text{-}23$ bei m/e 448, für $d_9\text{-}23$ bei m/e 451, für **25**, **27** und **31** bei m/e 431, für **26** bei m/e 459.

darauf zurückzuführen, dass der Diphenyläther-Teil in **4** in einer anderen, möglicherweise etwas verzerrten Konformation vorliegt, als in dem Abbauprodukt **35**.

In Fig. 9 ist gezeigt, dass das Additionsspektrum von *trans*-4-Methoxyzimtsäurepropylamid + 3,4-Dimethoxytoluol relativ gut das Spektrum der Modellverbindung **37** wiedergibt.



Zum Vergleich mit Chaenorhin (**1**) eignet sich **37** nicht, da in Chaenorhin der Zimtsäure-Teil in *cis*-Konfiguration vorliegt. Bekannt sind die Spektren von *trans*- und *cis*-4-Methoxyzimtsäureester [18]. Die *cis*-Verbindung absorbiert in der 300-nm-

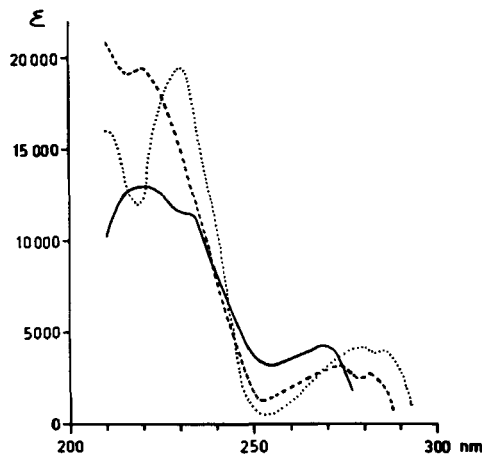


Fig. 8. UV.-Spektren

- | | | |
|-----------|---------|--|
| ————— | Kurve 1 | 13,14-Dihydrochaenorhin (4) |
| - - - - - | Kurve 2 | 6-Methoxy-diphenyläther-3,4'-β,β'-dipropionsäuredimethylester (35) |
| | Kurve 3 | Additionsspektrum: 3,4-Dimethoxytoluol + 4-Methoxy-β-(N-propyl-amino)-dihydrozimtsäurepropylamid (11) |

Region um 7 nm kürzerwellig und nur etwa in halber Intensität wie die *trans*-Verbindung. Auf der anderen Seite zeigt *trans*-4-Methoxyzimtsäurepropylamid (Fig. 9, Kurve 1) in der 300-nm-Region ein Maximum, das fast die gleiche Intensität besitzt wie der Ester, aber um 17 nm hypsochrom verschoben ist. Unter der Annahme, dass diese Verschiebung auch im Spektrum des *cis*-4-Methoxyzimtsäureamids auftritt,

lässt sich für letztere die Absorption in der Region 240–300 nm abschätzen. Addiert man nun das abgeschätzte Spektrum des *cis*-4-Methoxyzimtsäureamids mit 3,4-Dimethoxytoluol, so erhält man die Kurve 2 in Fig. 9, die das UV.-Spektrum von Chaenorhin (1) wiedergeben sollte. Man erkennt, dass die Abweichung gegenüber dem Chaenorhin-Spektrum (Fig. 9, Kurve 3) immer noch beträchtlich ist. Wir führen

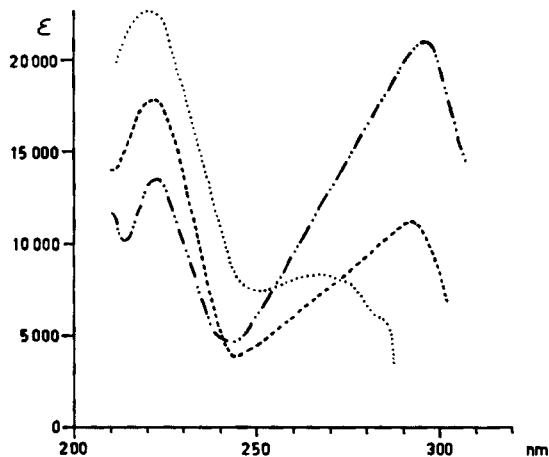


Fig. 9. UV.-Spektren

| | | |
|-------|---------|--|
| ----- | Kurve 1 | <i>trans</i> -4-Methoxyzimtsäurepropylamid |
| ----- | Kurve 2 | angenommenes Additionsspektrum: <i>cis</i> -4-Methoxyzimtsäurepropylamid + 3,4-Dimethoxytoluol |
| | Kurve 3 | Chaenorhin (1) |

dies auf eine gegenüber den Modellsubstanzen verschiedene Konformation der Diphenyläther-Gruppe (s.o.) und auf eine Verdrillung des α,β -ungesättigten Amid-Teiles zurück.

7.2. *Chiroptische Messungen.* Der CD. von Chaenorhin (1) und seinen Derivaten 2, 3, 4, 8, 14, 21 und 38 ist in Tab. 2 zusammengefasst. Chaenorhin (1) weist in Methanol zwei sehr starke Banden bei 220 nm ($\Delta\epsilon = -44,95$) und 260 (+15,55) sowie zwei weitere Banden bei 291 nm ($\Delta\epsilon = -1,91$) und 304 (+0,4) auf. Ähnliche intensive Banden beobachtet man bei N(2)-Acetylchaenorhin (2), N(2)-Methylchaenorhin (3) sowie bei 12,29,34-Tridesoxochaenorhin (8). Die oben diskutierte Verdrillung des Chromophors in Chaenorhin (1) und seinen Derivaten verursacht eine starke asymmetrische Struktur dieser Molekeln, die für den starken CD. verantwortlich ist. Auch beim 13,14-Dihydrochaenorhin (4) und dem 13,14-Dihydro-12,29,34-tridesoxochaenorhin (14) werden noch starke CD. beobachtet. Bei Öffnung des Ringes A an der Ätherbrücke in 13,14,21,22-Tetrahydro-21,22-*seco*-chaenorhin (21), die zu einer Verflachung der Molekel führt, verschwindet dementsprechend der starke CD.

In 0,1 N wässriger methanolischer Salzsäure bei 22° ändern sich die Intensitäten der CD.-Banden von Chaenorhin (1) und seinem Derivat 3 kontinuierlich, um nach ca. 5,5 Std. konstante Werte zu erreichen. In 1 N methanolischer Schwefelsäure erfolgt diese Veränderung wesentlich rascher (ca. 1,5 Std.). Nach Neutralisierung mit Triäthylamin wird der ursprüngliche CD. sofort zurückerhalten. Die durch Säure

Tabelle 2. CD. von *Chaenorhin* (**1**) und seinen Derivaten

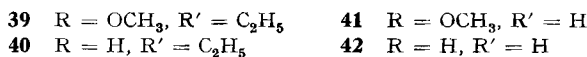
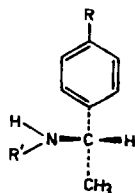
| Verbindung | Lösungsmittel | Zeit (Std.) | Konzentration (g/l) | Extrema (nm ($\Delta\epsilon$)) | 291 (- 1,91) | 260 (+15,55) | 220 (-44,95) | 0,270 | 304 (+0,395)* |
|------------------------|--------------------------------|-------------|---------------------|-----------------------------------|--------------|---------------|---------------|--------------|---------------|
| 1 | CH ₃ OH | ** | | | 291 (- 1,91) | 260 (+15,55) | 220 (-44,95) | 0,270 | 304 (+0,395)* |
| | 0,1N | 0 | | | 284 (- 4,0) | 259 (+12,8) | 223 (-23,4) | 0,316 | 302 (+0,38) |
| | H ₂ O-HCl | 5,5 | | | 284 (- 2,0) | 259 (+16,8) | 223 (-12,6) | 0,316 | 302 (+0,31) |
| | 0,1N | 0 | | | 287 (- 3,03) | 258 (+15,3) | 226 (-19,6) | 0,286 | 303 (+0,56) |
| | CH ₃ OH-HCl | 5,5 | | | 287 (- 1,27) | 258 (+18,0) | 226 (-11,9) | 0,286 | 303 (+0,346) |
| | 1N CH ₃ OH- | 0 | | | 286 (- 1,0) | 260 (+14,6) | 227 (-15,7) | 0,258 | 303 (+0,83) |
| | H ₂ SO ₄ | 1,5 | | | | | 227 (- 8,1) | 0,258 | |
| | 0,1N | ** | | | 302 (- 0,26) | 286 (+ 2,06) | 236 (+ 9,53) | 0,458 | 315 (+0,45) |
| | CH ₃ OH-HCl | | | | | | | | |
| | 3 | 0,1N | 0 | | | 287 (- 2,24) | 255 (+11,9) | 228 (- 9,25) | 0,329 |
| CH ₃ OH-HCl | | 4 | | | 287 (- 1,58) | 255 (+13,5) | 228 (- 7,25) | 0,329 | 307 (+0,074) |
| 0,1N | | ** | | | 282 (- 1,77) | 264 (+0,607) | 238 (+11,0) | 0,471 | - |
| CH ₃ OH-HCl | | | | | | | | | |
| 8 | CH ₃ OH | ** | | | 240 (+15,3) | 210 (-13,9) | 205 (-27,5) | | 283 (- 4,5) |
| | CH ₃ OH | ** | | | 292 (- 3,82) | 254 (+17,29) | 214 (-20,74) | 0,556 | - |
| 14 | CH ₃ OH | ** | | | 287 (- 5,66) | 243 (+11,8) | 221 (-23,4) | 0,13 | - |
| | CH ₃ OH | ** | | | | | 225 (- 2,46) | 0,581 | - |
| 21 | 0,1N | ** | | | | 282 (- 0,089) | 255 (+ 0,390) | 0,494 | - |
| | CH ₃ OH-HCl | | | | | | | | |
| 38 | CH ₃ OH | ** | | | 290 (+ 1,22) | 262 (-11,55) | 232 (+21,4) | 0,414 | 304 (-0,306) |
| | 0,1N | ** | | | 291 (+ 2,27) | 264 (-10,8) | 225 (+20,6) | 0,372 | 308 (-0,265) |
| | CH ₃ OH-HCl | | | | | | | | |

*) Mittelwerte aus 8 Messungen

**) Keine zeitabhängige Änderung

bewirkte Intensitätsveränderung ist also reversibel. Der CD. der nicht mehr basischen Verbindungen, nämlich N(2)-Acetylchaenorhin (**3**) und N(2),N(2)-Dimethylchaenorhiniumfluorid (**38**) wird durch Säure nicht verändert. Dasselbe gilt für die hydrierten Chaenorhin-Derivate 13,14-Dihydrochaenorhin (**4**) und 13,14,21,22-Tetrahydro-21,22-*seco*-chaenorhin (**21**). Wir nehmen an, dass durch die Protonierung von N(2) in Chaenorhin (**1**) und der N(2)-Methyl-Verbindung **3** die ursprünglich vorliegende konformere Form oder das Konformeren-Gemisch langsam in ein anderes Konformerer (oder Konformeren-Gemisch) übergeht, das bei der Deprotonierung in die ursprüngliche Form «zurückspringt». Die UV.-Spektren von **1** und **3** werden durch Säure praktisch nicht verändert.

Das rechts drehende Chaenorhin (**1**) besitzt wahrscheinlich S-Konfiguration am chiralen Zentrum 1. Diese Zuordnung beruht auf dem Vergleich der ORD.-Kurven (Fig. 10) von 13,14,21,22-Tetrahydro-21,22-*seco*-chaenorhin (**21**), dem (–)-N-Äthyl- α -(4-methoxyphenyl)-äthylamin (**39**), dem (–)-N-Äthyl- α -phenyläthylamin (**40**), dem (–)- α -(4-Methoxyphenyl)-äthylamin (**41**) und dem (S)-(–)- α -Phenyläthylamin (**42**). Die $[M]_D$ -Werte dieser Verbindungen sind zusammen mit ihren UV.-Maxima in Tab. 3 aufgeführt.



Die absolute Konfiguration von (–)- α -Phenyläthylamin (**42**) wurde durch Abbau zu (S)-(+)-Alanin bestimmt [19]. Durch N-Acetylierung gefolgt von Reduktion mit DIBAH erhielt man (S)-(–)-N-Äthyl- α -phenyläthylamin (**40**). Durch Racematspaltung mit D-Weinsäure erhielt man optisch reines (–)- α -(4-Methoxyphenyl)-äthylamin (**41**), das in das entsprechende N-Äthyl-Derivat **39** übergeführt wurde.

Tabelle 3. $[M]_D$ -Werte aus ORD.-Kurven (in Methanol); UV.-Maxima (in Äthanol)

| Verbindung | $[M]_D$ | λ_{\max} (längstwellig) nm (log ϵ) |
|------------|---------|--|
| 21 | – 88° | 298 (3,48) |
| 39 | – 64° | 277 (3,26) |
| 40 | – 83° | – |
| 41 | – 40° | 280 (3,18) |
| 42 | – 41° | – |

Ein Vergleich der in Fig. 10 aufgeführten ORD.-Kurven zeigt, dass alle Verbindungen zweifellos derselben optischen Reihe angehören, d.h. S-Chiralität besitzen. Einführung einer 4-ständigen Methoxylgruppe in α -Phenyläthylamin und sein N-Äthyl-Derivat beeinflussen die ORD. nur wenig (vgl. [20]).

Wie für andere aromatische Spermidin- und Spermin-Alkaloide kann man als Bausteine für die Biosynthese des Chaenorhins (**1**) zwei 4-Hydroxycimtsäure-Ein-

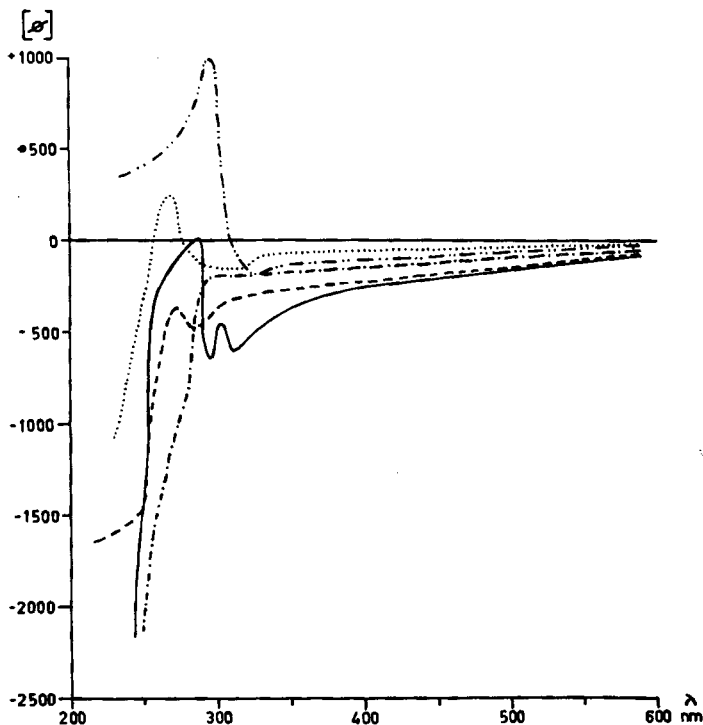
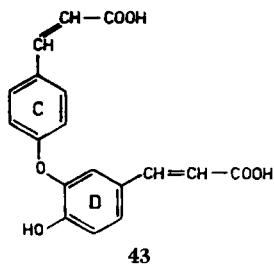


Fig. 10. ORD.-Kurven

- 13,14,21,22-Tetrahydro-21,22-*seco*-chaenorhin (**21**)
 - - - - - (-)-N-Äthyl- α -(4-methoxy-phenyl)-äthylamin (**39**)
 - - - - - (-)-N-Äthyl- α -phenyläthylamin (**40**)
 - - - - - (-)- α -(4-Methoxyphenyl)-äthylamin (**41**)
 (S)-(-)- α -Phenyläthylamin (**42**) [19]

heiten (bzw. deren Äquivalente) und Spermin annehmen [1b]. Oxydative Kopplung der beiden Zimtsäure-Einheiten könnte zu einem Diphenyläther-Derivat des Typs **43** führen, das durch *Michael*-artige Addition eines endständigen Stickstoffatoms des



Spermins an die C,C-Doppelbindung des D-Teiles von **43**, gefolgt von Amidbindung und Acetylierung in Chaenorhin (**1**) übergehen könnte. Möglich ist auch ein umgekehrter Ablauf. Über die Biosynthese des Spermins in höheren Pflanzen ist noch nichts bekannt.

Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise wieder vom *Schweizerischen Nationalfonds* unterstützt. Ferner danken wir den Herren Prof. K. Grob (Universität Zürich) für gaschromatographisch-massenspektrometrische Messungen, Dr. P. Hamm und dipl.-chem. R. Hollenstein (Universität Zürich) für NMR.-Messungen, N. Bild und K. Frick (Universität Zürich) für Massenspektren, Frau Dr. A. Lorenzi für IR.-Spektren, Dr. W. Simon (ETH, Zürich) für pK_{MCS}^* -Bestimmungen und Herrn Dr. K. Noack (*Hoffmann-La Roche AG*, Basel) für ORD.-Messungen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen (vgl. [21]). Destillationen im Kugelrohr. Massenspektren (MS.) auf CEC-Gerät, Typ 21-110B, Direktinlass; 70 und 12 eV. Der CD. wurde mit dem *Roussel-Jonnan* CD. Modell 185 bei 22° gemessen. Angaben in nm (log ϵ). CD. und ORD. in Methanol. Sprühreagenz für basische Substanzen: Kaliumjodoplatinat-Lösung (KJP.) [22], für neutrale Verbindungen KJP, gefolgt von Cer(IV)-sulfat-Reagenz (CR.) [23]. Präparative Dünnschichtchromatographie-Systeme: A = Kieselgel mit Chloroform/Methanol 6:1; B = Kieselgel mit Chloroform/Methanol/25proz. Ammoniak 10:1:0,1. Gas-Chromatogramme (GC.) auf *Carlo-Erba-Gerät* in Verbindung mit einem MAT-CH-5-Massenspektrometer.

1. *Isolierung von Chaenorhin*. Als Ausgangsmaterial dienten die oberirdischen Teile von *Chaenorhinum origanifolium* (L.) WILLK. et LGE. (*Scrophulariaceae*). Die Samen wurden im Gewächshaus des Instituts für Biochemie der Pflanzen in Halle zum Keimen gebracht und die jungen Pflanzen ab Mitte Mai im Freiland weitergezogen. Die Ernte erfolgte vor der Blüte jeweils im Juli der Jahre 1967–1970. Das gezüchtete Material wurde bestimmt, Belegexemplare befinden sich im Institut für Biochemie der Pflanzen in Halle.

Das bei 70° getrocknete und gemahlene Pflanzenmaterial wurde mit 10proz. wässrigem Ammoniak (100 ml pro 100 g trockene Droge) angefeuchtet und im Soxhlet mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Der Chloroform-Extrakt wurde im Vakuum stark eingengt und das Konzentrat mit 8proz. Salzsäure oder 10proz. Essigsäure digeriert. Dieser Prozess wurde solange wiederholt, bis alle basischen Verbindungen in die saure Phase übergeführt worden waren. Der saure Auszug wurde zur Entfernung neutraler Begleitstoffe mit Äther ausgeschüttelt. Anschliessend wurde mit konz. Ammoniak auf ca. pH 12 gebracht und die Alkaloide mit Chloroform extrahiert. Der im Vakuum stark eingengte Chloroform-Extrakt wurde an Alox (*Merck*, basisch, Akt.-Stufe III) chromatographiert. Pro 300 g getrocknete Droge wurden etwa 200 g Alox verwendet. Zu Beginn eluierte man mit Chloroform, wobei z. T. gefärbte Begleitstoffe erhalten wurden, anschliessend wurde Chloroform/Methanol 19:1 verwendet. Nach Elution weiterer Begleitstoffe folgten die Chaenorhin enthaltenden Fraktionen. Anschliessend wurden noch weitere kleine Mengen basischer Stoffe isoliert. Die das Hauptalkaloid enthaltenden Fraktionen wurden im Vakuum stark eingengt. Durch Methanol-Zusatz und starkes Abkühlen (Aceton/Trockeneis) wurde das Alkaloid ausgefällt und durch Zentrifugation abgetrennt. Das noch gefärbte rohe Chaenorhin wurde 2mal aus Chloroform/Methanol umkristallisiert. Zur Analyse wurde Chaenorhin bei ca. 80°/0,1 Torr getrocknet. Die Ausbeute an rohem Chaenorhin betrug 0,10–0,15%, bezogen auf das Trockengewicht der Droge.

2. *Chaenorhin* (I). Smp. des mehrfach aus Methanol umkristallisierten Alkaloids: 263–268° (Zers.). Rf(A) = 0,38. $[\alpha]_D^{25} = +46,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,5008$, Chloroform/Methanol 9:1). CD. siehe Tab. 2. ORD. ($c = 0,05$): Extrema: 240 ($[\Phi] = -121,570^\circ$, T), 281 ($[\Phi] = +26,450^\circ$, G), 297 ($[\Phi] = -1350^\circ$, T), 313 ($[\Phi] = +2220^\circ$, G); 0° bei 220, 267, 295, 299, 344. UV. (Fig. 8): λ_{max} 264 (4,00); λ_{min} 247 (3,93); $\lambda_{Inflection}$ 280 (3,84); in 0,02N methanolischer Salzsäure: λ_{max} 219 (4,28), 255 (4,21); λ_{min} 248 (4,20); $\lambda_{Schulter}$ 233 (4,23); $\lambda_{Inflection}$ 276 (3,95). IR. (KBr): 1640 und 1612 (Amid), 1562, 1510 (Aromat), 1464, 1448, 1429, 1267. NMR. (CF_3COOH): 7,6 (d ; $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,5–6,9 (m ; 4H), 6,74 (breites s ; H(27)), 6,36 (d ; $J = 12,5$ Hz, H(13)), 4,7–4,5 (m ; ≈ 2 H), 4,10 (s ; arom. OCH_3), 2,56 (s ; ≈ 3 H, $>N(6)-COCH_3$); in 1N D_2SO_4 in CD_3OD : 7,62 und 7,58 ($2d$; $J = 8,8$ Hz, H(16) und H(20)), 7,2–6,6 (m , 5H), 6,88 und 6,86 ($2d$; $J = 12,5$ Hz, 0,5H bzw. 0,5H, H(14)), 6,28 und 6,26 ($2d$; $J = 12,5$ Hz, 0,5H bzw. 0,5H, H(13)), 4,6–4,4 (m ; ≈ 2 H), 3,93 und 3,91 ($2s$; arom. OCH_3), 2,36, 2,34 und 2,32 ($3s$; $>N(6)-COCH_3$). MS. 70 eV (Fig. 3): 548 (M^+ , 33); Gef.: 548,2981 \pm 0,0027 für $C_{31}H_{40}N_4O_5 = 548,2999$, 505 (28), 493 (13), 476 (10), 393 (7), 319 (11), 306 (10), 293 (21), 291 (15), 280 (24), 279 (35), 239 (12), 230 (15), 169 (19), 84

(67), 70 (52), 56 (52), 44 (81), 43 (100). MS. 14 eV: 548 (100), 505 (65), 493 (52), 319 (18), 293 (27), 291 (22), 230 (39), 169 (33). KJP.: braun. pK_{MCS}^* = 6,0, Äqu.-Gew.: Gef.: 530.

$C_{31}H_{40}N_4O_5$ (548,69) Ber. 1 CCH_3 2,74 Gef. 2,68, 2,52%

Chaenorhin ist schwer löslich in Methanol, Chloroform oder Dimethylsulfoxid und praktisch unlöslich in Äther, Benzol oder Aceton. Es ist löslich in Chloroform/Methanol 9:1.

3. *N*(2)-Acetylchaenorhin (2). 50 mg 1, 2 ml Acetanhydrid und 0,5 ml Pyridin liess man über Nacht bei 20° stehen. Nach dem Eindampfen wurde durch präparative DC. (A) gereinigt. Man erhielt 42 mg amorphes *N*-Acetylchaenorhin (2). CD., siehe Tab. 2. UV.: λ_{max} 217 (4,46), 263 (4,06); λ_{min} 253 (4,04); $\lambda_{inflection}$ 279 (3,94). IR.: 1667 (Schulter) und 1625 (breit, Amid), 1504; (KBr.): 1613 (sehr breit), 1506. NMR.: Zwei teilweise aufgelöste Signalgruppen in der Region 8,0–5,4 und 4,5–0,65. Im zuerst genannten Bereich liegen 2 d bei 6,17 ($J = 12,5$ Hz) und 6,00 ($J = 12,5$ Hz), letzteres ist mit einem bei 6,62 liegenden teilweise verdeckten d ($J = 12,5$ Hz) verbunden (Entkopplungsexperiment). In der Region 4,5–0,65 erkennt man s bei 3,93 (aromat. OCH_3), sowie bei 2,17 + 2,11 (?) ($>N(6)-COCH_3$) und bei 2,04 + 1,98 ($>N(2)-COCH_3$). MS.: 590 (M^+ , 35), 547 (23), 518 (8), 488 (13), 476 (13), 419 (8), 404 (16), 391 (27), 363 (12), 305 (41), 292 (14), 279 (46), 268 (24), 256 (20), 242 (18), 169 (12), 160 (66), 146 (20), 129 (31), 110 (24), 102 (28), 100 (58), 84 (51), 70 (40), 56 (47), 44 (56), 43 (100), KJP.: negativ; KJP. + CR.: dunkelbraun.

4. *N*(2)-Methylchaenorhin (3). 100 mg Chaenorhin (1), 2 ml frisch destilliertes Methyljodid und 25 mg Natriumcarbonat wurden in 5 ml Chloroform/Methanol 3:2, 14 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand in Chloroform gelöst, die Lösung mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und abgedampft. Der zurückbleibende Sirup wurde einer präparativen DC. (A) unterworfen. Quartäre Produkte wurden nicht gefunden. Man erhielt 75 mg amorphes 3. CD., vgl. Tab. 2. UV.: λ_{max} 213 (4,39), 2,60 (4,03); λ_{min} 249 (4,01); $\lambda_{inflection}$ 279 (3,87). IR.: 1632 (breit, Amid), 1587, 1558, 1504, 1464, 1425. NMR.: 8,9–8,0 (breites m ; ca. 1 NH), 7,9–7,5 (m ; 1 H), 7,5–6,4 (m ; 7 H), 6,28 ($d \times d$) und 6,04 ($d \times d$; $J_1 \approx 13$ Hz, $J_2 \approx 2$ Hz, 0,5 H bzw. 0,5 H, H(13)), 4,75–0,55 (nicht aufgelöste m) mit zwei s bei 3,93 (aromat. OCH_3) bei 2,38, 2,36 und 2,30 (s ; $>N(2)-CH_3$), bei 2,11, 2,06 und 2,00 (3 s ; $>N(6)-COCH_3$); in d_5 -Nitrobenzol (Fig. 1): (bei 27°) 7,0–6,5 (m ; 7 H), 6,23, 6,16 und 5,96 (3 d ; $J = 12,5$ Hz, H(14) und H(13)), 3,79, 3,75 und 3,70 (3 s ; aromat. OCH_3), 3,7–1,0 (nicht aufgelöste m) mit s bei 2,30 und 2,26 (2 s ; $>N(2)-CH_3$) 2,10, 2,03 und 1,97 (3 s ; $>N(6)-COCH_3$); (bei 50°) 7,0–5,8 ppm unverändert, 3,77 und 3,70 (2 s ; aromat. OCH_3), 2,32 und 2,30 (2 s ; $>N(2)-CH_3$) 2,06, 2,00 und 1,96 (3 s ; $>N(6)-COCH_3$); (bei 100°): 7,0–5,8 ppm unverändert, 3,74 (s ; aromat. OCH_3) 2,31 (s ; $>N(2)-CH_3$), 2,06, 2,00 und 1,96 (3 s ; $>N(6)-COCH_3$). MS.: 562 (M^+ , 19), 547 (9), 519 (14), 493 (9), 476 (11), 462 (11), 307 (14), 305 (11), 294 (10), 279 (44), 252 (9), 239 (13), 197 (8), 183 (9), 171 (7), 169 (13), 160 (23), 157 (11), 153 (12), 143 (14), 134 (12), 114 (16), 102 (21), 98 (20), 84 (68), 70 (92), 56 (100), 42 (80). KJP.: braun.

Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum:

| Gef. | Ber. | Summenformel | |
|-----------------------|----------|----------------------|---------|
| 562,3122 \pm 0,0028 | 562,3155 | $C_{32}H_{42}N_4O_5$ | |
| 547,2909 \pm 0,0027 | 547,2920 | $C_{31}H_{39}N_4O_5$ | |
| 519,2962 \pm 0,0026 | 519,2971 | $C_{30}H_{39}N_4O_4$ | |
| 279,1215 \pm 0,0028 | 279,1219 | $C_{13}H_{17}N_3O_4$ | ca. 10% |
| 279,1014 \pm 0,0014 | 279,1021 | $C_{18}H_{15}O_3$ | ca. 90% |

20 mg 1 wurden mit 20 mg Dimethylsulfat in 2 ml 10proz. wässriger Natronlauge während 8 Std. bei 20° behandelt und anschliessend das Produkt mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdampfen des Auszuges erhielt man nach DC. (A) 15,5 mg (76%) amorphes 3.

5. 13,14-Dihydrochaenorhin (4). 100 mg Chaenorhin (1) in 10 ml Eisessig wurden in Gegenwart von 100 mg Platin (Adams) bei 20° während 72 Std. hydriert (Aufnahme = 1 mol H_2). Danach filtrierte man vom Katalysator ab, dampfte das Filtrat ein und löste den Rückstand in Wasser. Nach Zugabe von überschüssigem Ammoniak wurde mit Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformphase eingedampft. Der zurückbleibende Lack wurde durch DC. (A) gereinigt. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Aceton erhielt man 86 mg (85%) 13,14-Dihydrochaenorhin (4), Smp. 230–236° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = -10^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,111$; CH_3OH). CD., siehe Tab. 2. ORD. ($c = 0,115$): Extrema: 246 ($[\Phi] = +20940^\circ$, G), 259 ($[\Phi] = +9360^\circ$, T), 270 ($[\Phi] = +13100^\circ$, G),

291 ($[\Phi] = -10590^\circ$, T); 0° bei 282. UV. (Fig. 8): λ_{\max} 270 (3,62); λ_{\min} 255 (3,52); $\lambda_{\text{inflection}}$ 235 (4,05). IR.: 3315 (NH), 1635 (breit, Amid), 1560, 1505 (Aromat.). NMR.: 7,5-6,5 (*m*; 7 arom. H), 4,66 (*m*; $\approx 2,5\text{H}$ mit H(1)), 3,88 (*s*; arom. OCH_3), 2,06 und 1,97 (2*s*; >N(6)-COCH_3). MS.: 550 (M^+ , 18), 507 (38), 495 (18), 478 (48), 393 (8), 294 (57), 280 (44), 267 (13), 254 (15), 239 (60), 169 (36), 160 (30), 157 (17), 155 (22), 153 (22), 143 (32), 139 (40), 129 (32), 126 (28), 125 (30), 112 (53), 100 (50), 98 (56), 84 (80), 70 (100), 58 (35), 56 (44), 42 (31). KJP.: braun.

6. *N(2)-Acetyl-13,14-dihydrochaenorhin* (5). 5 mg 13,14-Dihydrochaenorhin (4) wurden bei Raumtemp. analog Versuch 3 acetyliert und das Acetyl-Derivat gereinigt. MS.: 592 (M^+ , 1), 549 (3), 520 (1), 490 (3), 478 (3), 393 (5), 365 (6), 322 (5), 307 (16), 280 (14), 279 (23), 268 (11), 256 (13), 252 (14), 239 (17), 169 (14), 160 (38), 129 (31), 100 (71), 98 (47), 84 (86), 70 (100), 56 (85), 44 (210), 43 (140), 42 (80), 41 (75).

7. *N(2)-Methyl-13,14-dihydrochaenorhin* (6). 5 mg *N(2)*-Methylchaenorhin (3) wurden analog Versuch 5 hydriert und das Produkt gereinigt. MS.: 564 (M^+ , 43), 549 (15), 521 (20), 492 (23), 478 (11), 308 (16), 307 (15), 280 (14), 279 (15), 252 (14), 239 (39), 169 (25), 98 (36), 84 (74), 70 (100), 57 (73), 55 (77), 43 (96), 41 (82).

8. *12,34-Didesoxo-chaenorhin* (7) und *12,29,34-Tridesoxo-chaenorhin* (8). Eine Lösung von 125 mg Chaenorhin (1) in 5 ml abs. Tetrahydrofuran wurde mit einem Überschuss (ca. 0,5 ml) einer 15proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) in Tetrahydrofuran versetzt und 30 Min. bei 25° gerührt. Überschüssiges DIBAH wurde mit feuchtem Tetrahydrofuran zerstört, das gelatinöse Reaktionsgemisch mit verdünnter Salzsäure versetzt, das Tetrahydrofuran im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit überschüssiger Natronlauge versetzt und erschöpfend mit Benzol extrahiert. Das Rohprodukt wurde durch präparative DC. (B) aufgetrennt.

Die rascher wandernde Fraktion gab 22 mg 7 als farblosen Lack. UV.: Absorption ohne deutliche Maxima oder Minima zwischen 225 (4,2) und 3,05 (2,7); $\lambda_{\text{inflection}}$ 250 (4,1). IR.: 3279 (>NH), 1647 und 1550 (sek. Amid), 1587 und 1504 (Aromat.). MS.: 520 (M^+ , 35), 478 (3), 418 (4), 349 (4), 292 (5), 266 (4), 265 (5), 251 (5), 212 (3), 169 (15), 153 (32), 100 (33), 98 (70), 84 (95), 72 (91), 70 (33), 58 (48), 56 (57), 44 (62), 42 (100).

Die langsamere wandernde Fraktion lieferte 33 mg 8 als farblosen Lack. CD., siehe Tab. 2. UV.: Absorption ohne deutliche Maxima und Minima zwischen 225 (4,2) und 300 (3,0); $\lambda_{\text{inflection}}$ 258 (4,05). IR.: 3279 (>NH), 1605, 1587, 1504 (>C=C< und Aromat.). NMR. (Fig. 2): 7,5-6,6 (*m*; 7 arom. H), 6,51 (*d*; $J = 13$ Hz; H(14)), 5,70 (*d* × *t*; $J_1 = 13$ Hz, $J_2 = 6,5$ Hz; H(13), 3,94 (*s*; arom. OCH_3), 3,82 (*d*; $J \approx 4$ Hz, H(1)), 3,75-2,9 (*m*; $\text{2 >NH + H}_2(12)$); nach Zugabe von D_2O integriert dieses Signal für 1H, 2,8-1,9 (*m*; ca. 16H, >N-CH_2-), 1,9-1,0 (*m*; ca. 10H, $\text{>C-CH}_2-\text{C<}$), 0,86 (*t*; $J = 7$ Hz, $\text{-CH}_2-\text{CH}_3$). Entkopplungen: 6,50 \rightarrow 5,68 (*t*; $J = 6$ Hz); 5,70 \rightarrow 6,55 (*s*). MS.: 506 (M^+ , 10), 365 (2), 349 (2), 326 (2), 307 (2), 280 (2), 265 (7), 264 (4), 251 (2), 239 (3), 115 (26), 98 (42), 84 (63), 72 (44), 70 (39), 58 (39), 57 (47), 56 (61), 55 (50), 44 (64), 43 (96), 42 (100), 41 (82).

9. *N(2)-Acetyl-12,34-didesoxo-chaenorhin* (9). 10 mg der Verbindung 7 wurden acetyliert und das Produkt analog Versuch 3 gereinigt. Das Acetyl-Derivat 9 (6,3 mg, farbloser Lack) gab folgendes MS.: 562 (M^+ , 17), 476 (1), 418 (3), 362 (2), 349 (3), 292 (4), 239 (5), 197 (5), 153 (17), 115 (24), 100 (23), 98 (45), 84 (59), 72 (34), 69 (58), 57 (52), 55 (64), 44 (46), 43 (100), 42 (58), 41 (84).

10. *N(2), N(30)-Diacetyl-12,29,34-tridesoxo-chaenorhin* (10). 25,2 mg der Verbindung 8 wurden mit 4 ml Acetanhydrid und 4 ml Pyridin acetyliert (vgl. Versuch 3). Nach präparativer DC.-Reinigung (Chloroform/Methanol/25proz. Ammoniak 6:1:1) erhielt man 14,3 mg 10 als farblosen Lack. NMR.: 7,4-6,5 (*m*; arom. H + H(14)), 6,0-5,6 (*m*; H(1) + H(13)), 3,95 (*s*; arom. OCH_3), zwischen 3,8 und 0,7 erscheinen mehrere nicht aufgelöste und nicht getrennte Signalgruppen, man erkennt darin bei 2,08, 2,03 und 1,99 (3*s* ungleicher Intensität; >N(2)-COCH_3 und >N(30)-COCH_3), 0,90 (*m*; $\text{-CH}_2-\text{CH}_3$). MS.: 590 (M^+ , 10), 565 (1), 506 (1), 476 (1), 407 (1), 391 (1), 280 (2), 278 (1), 265 (3), 264 (2), 254 (2), 239 (2), 197 (4), 183 (3), 181 (4), 146 (33), 115 (17), 100 (22), 98 (30), 84 (42), 72 (29), 70 (26), 69 (27), 58 (23), 57 (31), 56 (37), 55 (33), 44 (39), 43 (100), 42 (50), 41 (44).

11. *4-Methoxy- β -(N-propylamino)-dihydrozimtsäurepropylamid* (11). 1,5 g *trans*-4-Methoxyzimtsäuremethylester wurden mit 10 ml Propylamin 3 Std. auf 120° erhitzt. Überschüssiges Propylamin wurde abdestilliert und der basische Rückstand in 2proz. wässriger Salzsäure auf-

genommen. Die wässrige Lösung wurde mit überschüssigem Ammoniak versetzt. Den Rückstand aus dem Äther-Extrakt chromatographierte man an Silicagel mit Chloroform/Hexan 4:1. Die ersten Fraktionen ergaben 540 mg (28%) 4-Methoxy- β -(*N*-propylamino)-dihydrozimtsäuremethylester. MS.: 251 (M^+ , 3), 222 (2), 220 (1), 208 (4), 193 (15), 178 (100), 161 (2), 151 (20), 137 (8), 136 (8), 135 (16), 121 (7), 119 (5), 109 (3), 91 (9), 77 (6).

Die späteren Fraktionen lieferten nach Destillation bei 125–130°/0,02 Torr 830 mg (41%) der Verbindung **11** als farbloses, viscoses Öl. UV. (Fig. 8): λ_{\max} 207 (3,97), 227 (4,02), 278 (3,22), 288 (3,18); λ_{\min} 215 (3,84), 245 (2,48), 282 (3,15); IR. (Film): 3300 ($>$ NH), 1640 (breit, Amid). NMR.: 7,58 (breit, $-NH-CO-$), 7,09 (d ; $J = 9$ Hz, H(3') und H(5')), 6,75 (d ; $J = 9$ Hz, H(2') und H(6')), 3,84 ($d \times d$; $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 5$ Hz; $H_2CO-\Phi-CH \begin{matrix} \text{CH}^- \\ | \\ \text{CH}_2^- \end{matrix}$), 3,70 (s ; aromat. OCH_3), 3,09 (q ; $J = 6,8$ Hz, $CO-NH-CH_2-CH_2-$), 2,5–2,2 (m ; $CH_2-CONH-$ und $NH-CH_2-CH_2-$), 1,6–1,2 (breites m ; $2 CH_2-CH_2-CH_3$), 0,8 (t ; $J = 7$ Hz, $2 CH_2-CH_3$). MS.: 278 (M^+ , 6), 235 (73), 221 (18), 178 (100), 150 (10), 135 (39), 133 (28), 132 (22), 121 (14).

12. 4-Methoxy- β -(*N*-acetyl-*N*-propylamino)-dihydrozimtsäurepropylamid (**12**). 52 mg **11** wurden wie üblich mit 4 ml Acetanhydrid und 4 ml Pyridin acetyliert, und das Produkt durch DC. (A) gereinigt. Man erhielt 44,2 mg (68%) des *N*-Acetyl-Derivates **12** als farbloses Öl. NMR.: 7,20 (d ; $J = 9$ Hz, H(3') und H(5')), 6,76 (breit mit d ; $J = 9$ Hz, $-NH-CO-$, H(2') und H(6')), 5,53 ($d \times d$; $J_1 = 10,0$ Hz, $J_2 = 5,8$ Hz, H(3)), 3,70 (s ; aromat. OCH_3), 3,3–2,6 (m ; $2 >$ N- CH_2-CH_2- und $>$ CH- CH_2-CO), 2,27 und 2,04 (s ; $>$ N- $COCH_3$), 1,6–1,1 (m ; $2 -CH_2-CH_2-CH_3$), 0,8 und 0,7 ($2t$; $J = 7$ Hz, $2 -CH_2-CH_3$). MS.: 320 (M^+ , 30), 277 (100), 235 (10), 218 (6), 192 (13), 178 (17), 161 (10), 135 (24), 134 (27), 133 (17), 121 (14).

13. *N*(2),*N*(30)-Diäthyl-12,29,34-tridesoxo-chaenorhin (**13**). Eine Lösung von 29,8 mg **10** in 3 ml abs. Tetrahydrofuran wurde mit einem Überschuss an DIBAH-Lösung (15proz. in Tetrahydrofuran) 2 Std. bei 25° behandelt. Nach üblicher Aufarbeitung und DC. (B) erhielt man 12,8 mg **13** als farblosen Lack. MS.: 562 (M^+ , 26), 533 (1), 491 (3), 419 (3), 393 (16), 361 (3), 335 (3), 265 (5), 251 (3), 240 (3), 185 (7), 179 (5), 177 (4), 149 (16), 112 (16), 98 (35), 84 (58), 72 (100), 58 (46), 56 (25), 42 (27). Bei der Acetylierung analog Versuch 3 erleidet die Verbindung **13** keine Veränderung.

14. 13,14-Dihydro-12,29,34-tridesoxo-chaenorhin (**14**). Eine Lösung von 10 mg 13,14-Dihydro-chaenorhin (**4**) in 3 ml abs. Tetrahydrofuran wurden mit einem Überschuss an DIBAH-Lösung (15proz. in Tetrahydrofuran) 2 Std. bei 25° geführt. Nach Aufarbeitung (gemäss Versuch 8) und Reinigung durch präparative DC. (B) erhielt man 5,5 mg **14** als Lack. CD., siehe Tab. 2. UV.: λ_{\max} 215 (4,47), 274 (3,69); λ_{\min} 260 (3,62); $\lambda_{\text{Schulter}}$ 239 (4,16); $\lambda_{\text{Inflection}}$ 287 (3,53). MS.: 508 (M^+ , 23), 479 (4), 465 (5), 408 (7), 365 (10), 239 (17), 112 (40), 98 (95), 84 (97), 72 (81), 70 (64), 58 (100), 56 (69), 44 (87), 42 (97).

Katalytische Hydrierung von 12,29,34-Tridesoxo-chaenorhin (**8**) in Methanol mit PtO_2 (oder Pd/C) führte zu einem *N*-Methyltridesoxo-chaenorhin ($M^+ = 520$); in Eisessig mit PtO_2/H_2 (20°/70 Std.) erhielt man ein schwer trennbares Gemisch mit **8** und **14** als Hauptkomponenten.

15. 3,4'-Dicarboxy-6-methoxy-diphenyläther (**15**). Zu einer Lösung von 200 mg Chaenorhin (**1**) in 1 ml Eisessig und 5 ml Aceton gab man bei 45° innerhalb von 20 Min. portionsweise 300 mg feingepulvertes Kaliumpermanganat. Die Reaktionsmischung wurde danach 10 Min. gerührt, durch Zugabe mit wenig Methanol entfärbt und mit Wasser (10 ml) verdünnt. Mit verd. Schwefelsäure brachte man die Lösung auf pH 2–3 und extrahierte erschöpfend mit Äther. Aus dem Ätherauszug erhielt man 32 mg kristallinen Rückstand, der aus ca. 90proz. Essigsäure umkristallisiert wurde: Smp. und Misch-Smp. mit authentischem **15** 312° (Lit.-Smp. [8]: 313–314°). UV.: λ_{\max} 251 (4,41). IR. (KBr): 1688 (COOH), 1613, 1580, 1513 (Aromat). MS.: 288 (M^+ , 100), 271 (9), 228 (5), 184 (4), 135 (12), 127 (10), 91 (4), 77 (10), 65 (16), 51 (13).

Auch die Spektren und DC. zeigten die Identität des Abbauproduktes mit authentischem **15**.

16. 3,4'-Di(methoxycarbonyl)-6-methoxy-diphenyläther (**16**). Eine Suspension von 30 mg Oxydationsprodukt **15** in 10 ml Äther wurde mit einem Überschuss an Diazomethan in ätherischer Lösung versetzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde der Ester durch DC. mit Chloroform/Hexan 9:2 gereinigt. Nach Kristallisation aus Äther erhielt man 24,8 mg **16**. Smp. 98–100° (Lit.-Smp. [8]: 98–100°). UV.: λ_{\max} 256 (4,44). IR.: 2841 ($CH_3-O-\Phi$), 1710 ($COOCH_3$), 1608, 1585, 1504,

1430 (Aromat). NMR.: 8,01 (*d*; *J* = 9 Hz; H(2') und H(6')), 7,96 (*d* × *d*; *J*₁ = 9 Hz, *J*₂ = 2 Hz; H(6)), 7,77 (*d*; *J* = 2 Hz; H(2)), 7,07 (*d*; *J* = 9 Hz; H(5)), 6,93 (*d*; *J* = 9 Hz; H(3') und H(5')), 3,93, 3,91, 3,89 (3*s*; arom. OCH₃ und 2 COOCH₃). MS.: 316 (*M*⁺, 100), 285 (63), 127 (*F*⁺⁺, 34).
 Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum:

| Gef. | Ber. | Summenformel |
|-------------------|---------------------------|---|
| 316,0960 ± 0,0016 | 316,0947 | C ₁₇ H ₁₆ O ₆ |
| 285,0776 ± 0,0014 | 285,0763 | C ₁₆ H ₁₃ O ₅ |
| 127,0296 ± 0,0006 | 127,0289 ₅ × 2 | C ₁₅ H ₁₀ O ₄ (doppelt geladenes Fragment-Ion) |

Dieser Methylester **16** erwies sich in allen Belangen als identisch mit einem synthetischen Präparat [8].

17. *N, N', N'', N'''-Tetraacetylspermin (18)*.

17.1. *Aus Chaenorhin*: 30 mg **1** und 100 mg pulverisiertes Kaliumhydroxid wurden in einem Pyrexrohr bei 10⁻³ Torr abgeschmolzen und in einem Bombenofen 10 Min. auf 250–275° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit Benzol ausgezogen. Nach Abdampfen des Extraktes acetylierte man den Rückstand (6 mg) mit 1 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 bei 20° während 14 Std. Nach üblicher Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung (A) erwies sich das erhaltene Öl (5 mg) dünn-schichtchromatographisch (A) (R_f = 0,24) und Alox, Chloroform/Methanol 10:1 und massenspektrometrisch als identisch mit *N, N', N'', N'''-Tetraacetylspermin (18)*. MS-Spektrum siehe Fig. 4. Das zum Vergleich synthetisierte *N(1), N(5), N(9), N(14)-Tetraacetyl-1, 5, 9, 14-tetraazatetradecan* [7] zeigte im DC. (A) R_f = 0,20 und liess sich somit von *N, N', N'', N'''-Tetraacetylspermin (18)* unterscheiden. *Sperminetetrapikrat*: In einem zweiten analog durchgeführten Experiment wurde der nach dem Abdampfen des Benzols erhaltene Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit gesättigter wässriger Pikrinsäure-Lösung versetzt. Das ausgefallene Sperminetetrapikrat wurde 2mal aus Wasser umkristallisiert. Smp. 244–246°. Eine Probe von authentischem Sperminpikrat schmolz bei 248–250°, [10]; Misch-Smp. 248–250°.

17.2. *Aus Spermin (17)*. 1 g Spermin wurde in 10 ml Benzol gelöst. Die Lösung wurde unter Eiskühlung mit 10 ml Acetanhydrid versetzt und anschliessend 5 Std. bei 20° stehengelassen. Das Reaktionsgemisch fügte man unter Eiskühlung zu einer wässrigen Na₂CO₃-Lösung und schüttelte bei pH 7 mit Chloroform aus. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand chromatographisch (A) gereinigt. Man erhielt 910 mg **18** als farbloses Öl. IR.: 3445, 1662, 1630. NMR.: 7,3–6,6 (breit; 2 –NH–CO–), 3,7–3,0 (breites *m*; 6 >N–CH₂–), 2,11 und 1,99 (2*s*; 4 >N–COCH₃), 1,9–1,3 (breites *m*; 3 –CH₂–CH₂–CH₂ und –CH₂CH₂–CH₂–CH₂–). MS.: 370 (*M*⁺, 1), 339 (8), 327 (34), 319 (12), 308 (12), 268 (49), 256 (32), 242 (20), 228 (5), 197 (9), 183 (12), 171 (15), 169 (23), 157 (15), 143 (20), 129 (57), 114 (25), 112 (20), 110 (25), 100 (100), 98 (37); vgl. [12].

18. *N, N''-Diacetyl-N, N', N'', N'''-tetraäthylspermin (20)* [12].

18.1. *Aus N, N', N'', N'''-Tetraacetylspermin (18, aus Versuch 17.1.)*: 6 mg acetyliertes Abbauprodukt (**18**) in 1 ml abs. Tetrahydrofuran wurden analog Versuch 18.2. mit DIBAH reduziert und das entstandene *N, N', N'', N'''-Tetraäthylspermin (19)* acetyliert. Nach chromatographischer Reinigung (DC. (A)) erwies sich die erhaltene Substanz (3,2 mg) dünn-schichtchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Methanol/25proz. Ammoniak 10:1:1 und Alox, Chloroform/Methanol 19:1) und massenspektrometrisch als identisch mit *N, N''-Diacetyl-N, N', N'', N'''-Tetraäthylspermin (20)* aus authentischem Spermin (Versuch 18.2.).

18.2. *Aus authentischem N, N', N'', N'''-Tetraacetylspermin (18, aus Versuch 17.2.)*: 100 mg Tetraacetylspermin (**18**) wurden in 5 ml Tetrahydrofuran mit einem Überschuss an DIBAH-Lösung (15proz. in Tetrahydrofuran) 4 Std. bei 50° unter Stickstoff reduziert. Nicht umgesetztes DIBAH wurde danach mit wässrigem Tetrahydrofuran zerstört. Das Reaktionsgemisch säuerte man mit verd. Salzsäure an und dampfte das Tetrahydrofuran ab. Das wässrige Konzentrat wurde mit 5 ml Wasser verdünnt, mit einem starken Überschuss von 20proz. Natronlauge versetzt und mit Benzol extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand wie in Versuch 3 acetyliert und das Produkt wie üblich aufgearbeitet. Man erhielt 90 mg **20** als farbloses Öl. MS.: 398 (*M*⁺, 9), 396 (9), 298 (10), 284 (5), 270 (18), 225 (6), 211 (5), 199 (8), 185 (41), 172 (20), 171 (14), 157 (9), 128 (82), 114 (22), 112 (24), 100 (21), 98 (42), 86 (49), 84 (35), 72 (46), 58 (100), vgl. [12].

19. 13,14,21,22-Tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (**21**) durch reduktive Spaltung mit Natrium in flüssiger Ammoniak aus Chaenorhin (**1**) oder 13,14-Dihydrochaenorhin (**4**).

19.1. Aus Chaenorhin (**1**): 100 mg **1** in ca. 10 ml flüssigem Ammoniak wurde mit soviel Natrium versetzt, dass die blaue Farbe der Lösung 20 Min. anhielt. Danach liess man den Ammoniak verdampfen, nahm den Rückstand unter Stickstoff in 5 ml Äthanol auf, säurte mit verd. Salzsäure an, stellte mit Natriumhydrogencarbonat auf pH \approx 8 und extrahierte erschöpfend mit Chloroform. Die Chloroformphase wurde getrocknet und eingedampft. Den Rückstand (105 mg) reinigte man durch präparative DC. (A) und erhielt als rascher wandernde Fraktion 90 mg Tetrahydrochaenorhin (**21**) als farbloses, amorphes Pulver. $[\alpha]_D^{24} = -11,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,895$; Methanol). CD., siehe Tab. 2. ORD. ($c = 0,001$, Fig. 10): Extrema: 255 ($[\Phi] = -415^\circ$, T), 296 ($[\Phi] = -653^\circ$, G), 302 ($[\Phi] = -461^\circ$, T), 310 ($[\Phi] = -615^\circ$, G); 0° bei 288; bei 235 ($[\Phi] = -3621^\circ$), 589 ($[\Phi] = -88^\circ$). UV.: λ_{\max} 277 (3,42); λ_{\min} 248 (2,57); $\lambda_{\text{Inflection}}$ 282 (3,37); (0,1 N äthanolische NaOH): λ_{\max} 246 (4,03), 277 (3,46), 284 (3,49), 298 (3,48); λ_{\min} 270 (3,42), 280 (3,45), 290 (3,43). (Das Additionsspektrum von *p*-Kresol und Anisol im Molverhältnis 1:1 zeigt λ_{\max} 278 (3,54); λ_{\min} 246 (2,04); dasjenige von Toluol und 3-Hydroxy-4-methoxy-toluol im Molverhältnis 1:1 besitzt λ_{\max} 280 (3,43) und λ_{\min} 248 (2,64)). IR.: 3230 (breit OH, NH), 1633 (Amid), 1515 (Aromat). NMR.: 8,3–7,25 (mehrere breite *m*; Amid-NH), 7,25–6,6 (*m*; aromat. 8H), ca. 5,8–4,8 (phenol. OH), 4,0 (breites *m*; H(1)), 3,77 (*s*; aromat. OCH₃), 3,6–3,0 (*m*; \approx 11H, 5 –CO–N<CH₂– + 1 >NH?), 2,9 (*m*; ca. 2H; H₂(14)?), 2,75–2,2 (*m*; \approx 6H; 2 –CO–CH₂– und >N–CH₂–), 2,06 + 2,02 (2*s*; >N(6)COCH₃), 1,95–1,0 (*m*; 4 –CH₂–CH₂–CH₂–); (d₆-Pyridin): 7,5–6,9 (aromat. H), 4,36 (*m*; H(1)), 3,68 und 3,66 (2*s*; aromat. OCH₃), 3,65–2,2 (mehrere *m*; keine Zuordnung), 2,08, 2,06 und 2,03 (3*s*; >N–COCH₃). Einstrahlung bei 2,76 verwandelt das Signal bei 4,36 in ein breites *s*. Die langsamere wandernde Fraktion gab nach Acetylierung 3,5 mg N(2),O(21)-Diacetyl-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (**23**) (DC. und MS.-Vergleich).

Die polarere Fraktion stellte somit N(6)-Desacetyl-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (**22**) dar.

19.2. Aus 13,14-Dihydrochaenorhin (**4**): Reduktive Spaltung von **4** unter gleichen Bedingungen wie unter 19.1. lieferte ebenfalls **21** (DC. und MS.-Vergleich des Acetyl-Derivats).

20. Acetyl-Derivate von 13,14,21,22-Tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (**21**).

20.1. N(2),O(21)-Diacetyl-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (**23**). 50 mg **21** acetylierte man wie unter 3 beschrieben. Das durch präparative DC. (A) gereinigte Diacetyl-Derivat **21** (42,5 mg) zeigte folgende Eigenschaften: $[\alpha]_D = -44^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,79$; Methanol). ORD. ($c = 0,079$): Plankurve: 240 ($[\Phi] = 10200^\circ$), 270 ($[\Phi] = -4800^\circ$), 280 ($[\Phi] = 1900^\circ$), 333 ($[\Phi] = -1250^\circ$), 589 ($[\Phi] = -280^\circ$). UV.: λ_{\max} 274 (3,19), 283 (3,09); λ_{\min} 250 (2,72), 281 (3,05); $\lambda_{\text{Schulter}}$ 268 (3,13). IR.: 1748 (aromat. O–COCH₃), 1705, 1660 und 1625 (Amid), 1510 (Aromat.). NMR.: 8,8–8,2 (breit, Amid–NH), 7,3–6,6 (*m*; 8 aromat. H), 5,65 (breites *m*; H(1)), 3,9–1,0 (mehrere nicht getrennte *m* mit *s* bei 3,79 (*s*; aromat. OCH₃), 2,42 (*s*; >N(2)–COCH₃), 2,30 und 2,28 (2*s*; aromat. O–COCH₃), 2,12 und 2,06 (2*s*; >N(6)–COCH₃). Mit D₂O verschwindet das Signal in der Region 8,5 ppm. MS.⁹⁾ (Fig. 5): Spektrum A: 636 (*M*⁺, 0,1), 594 (0,1), 446 (1), 327 (16), 268 (20), 256 (18), 242 (12), 161 (63), 133 (16), 129 (57), 107 (63), 100 (100), 84 (62), 70 (63). Spektrum B: 594 (*M*⁺–42; 0,3), 534 (0,5), 475 (1), 445 (1), 433 (1), 427 (1), 416 (1), 374 (2), 362 (2), 348 (1), 327 (6), 268 (10), 256 (8), 242 (6), 218 (4), 178 (8), 169 (9), 161 (46), 147 (11), 129 (27), 121 (27), 120 (23), 107 (61), 100 (50), 91 (20), 84 (36), 70 (35), 56 (35), 43 (100), 42 (96).

20.2. N(2),O(21)-Di(trideuterioacetyl)-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (d₆-**23**). 10 mg **21** wurden mit 2 ml d₆-Acetanhydrid und 2 ml Pyridin 20 Std. bei 25° stehengelassen. Nach Aufarbeitung gemäss Versuch 20.1 erhielt man 16,7 mg d₆-**23**. Das NMR.-Spektrum entspricht demjenigen von **23** mit Ausnahme der Signale bei 2,42, 2,30 und 2,28 ppm, die fehlen. MS.: Lage der Signalschwerpunkte vgl. [12]: 642 (*M*⁺, 0,4), 448 (3), 271 (9), 259 (8), 247 (7), 245 (6), 218 (6), 161 (100), 121 (27), 108 (29), 101 (29).

20.3. N(2),N(6),O(21)-Tri(trideuterioacetyl)-N(6)-desacetyl-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (d₆-**23**). 10,8 mg N(6)-Desacetyl-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (**22**) wurden in 2 ml d₆-Acetanhydrid und 2 ml Pyridin 20 Std. bei 25° stehengelassen. Nach der Auf-

⁹⁾ Die Verbindung ist thermisch nicht stabil. Sofort nach Probeneinführung gemessenes Spektrum = A, Spektrum nach ca. 10 Min. aufgenommen = B. Es sind nur die intensiven Signale beider Spektren angeführt.

arbeitung gemäss Versuch 20.1 erhielt man 8,7 mg d_0 -**23**: Das NMR.-Spektrum entspricht demjenigen von **23**, es fehlen jedoch die Signale bei 2,42, 2,30, 2,28, 2,12 und 2,06 ppm.

20.4. *N(2)-Acetyl-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (24)*. 40 mg **23** wurden zu einer Lösung von 2 mg Natrium in 5 ml Methanol gegeben und 5 Std. bei 20° gerührt. Danach wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 2N Salzsäure aufgenommen, mit festem Natriumhydrogencarbonat alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Nach DC. (A) erhielt man 32 mg (85%) **24**. IR.: 3400, 3300 (aromat. OH, Amid NH), 1613 (Amid), 1510 (Aromat). NMR.: 8,8–8,3 (breit, Amid-NH), 7,2–6,7 (*m*; 8 aromat. H), 5,64 (breites *m*; H(1)), 3,9–1,0 (mehrere nicht getrennte *m* mit *s* bei 3,79 (*s*; aromat. OCH₃), 2,47 und 2,43 (2*s*; >N(2)–COCH₃), 2,10 und 2,06 (2*s*; >N(6)–COCH₃). MS.: 594 (*M*⁺, 5), 445 (10), 374 (5), 268 (24), 256 (28), 161 (100), 147 (12), 133 (15), 129 (26), 107 (36), 100 (32), 84 (30), 70 (24).

21. *Reduktion von Chaenorhin (1) oder 13,14-Dihydrochaenorhin (4) mit Natrium in flüssigem d₃-Ammoniak*.

21.1. *N(2),O(21)-Diacetyl-13,14,22-Trideuterio-21-hydro-21,22-seco-chaenorhin (d₃-23)*. 10 mg Chaenorhin (**1**) wurden der reduktiven Spaltung mit Natrium in 2 ml flüssigem d₃-Ammoniak entsprechend dem Versuch 19.1 unterworfen. (d₃-Ammoniak wurde aus Magnesiumnitrid und D₂O bereitet [14]). Nach Aufarbeitung und Acetylierung des Reduktionsproduktes erhielt man 3,5 mg d₃-**21**. MS.: 639 (*M*⁺, 1), 596 (8), 447 (8), 446 (9), 328 (10), 327 (10), 269 (18), 268 (29), 257 (14), 256 (17), 243 (8), 242 (10), 162 (88), 134 (20), 129 (40), 108 (98), 100 (100), 84 (78), 70 (62), vgl. Fussnote 9).

21.2. *N(2),O(21)-Diacetyl-13,14,21-trihydro-22-deuterio-21,22-seco-chaenorhin (d₁-23)*. 9,8 mg 13,14-Dihydrochaenorhin (**4**) in ca. 2 ml flüssigem d₃-Ammoniak wurden analog Versuch 19.1 mit Natrium reduziert und das Reaktionsprodukt acetyliert. Ausbeute: 4,8 mg. MS.: 637 (*M*⁺).

22. *N(2),O(21)-Diacetyl-12,34-didesoxo-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (25)*. 17 mg **7** wurden mit Na in flüssigem Ammoniak gemäss 19.1 behandelt. Nach Acetylierung und präparativer DC. (Kieselgel, Chloroform/Methanol 3:1) wurden 6,8 mg **25** als gelbliches Öl erhalten. IR.: 1764 (aromat. O–COCH₃), 1660, 1620 (Amide). MS.: 608 (*M*⁺).

23. *N(2),N(30),O(21)-Triacetyl-12,29,34-tridesoxo-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (26)*. 45 mg **8** in 3 ml abs. Tetrahydrofuran wurden mit Natrium in flüssigem Ammoniak gemäss Versuch 19.1 reduziert. Nach Acetylierung und präparativer DC. (B) erhielt man 26 mg der Verbindung **26** als farblosen Lack. MS.: 636 (*M*⁺, 37), 607 (14), 594 (22), 590 (24), 565 (7), 550 (6), 545 (11), 517 (14), 487 (18), 459 (17), 368 (20), 287 (8), 236 (8), 163 (15), 147 (35), 100 (28), 98 (58), 91 (32), 84 (100), 72 (29), 70 (37).

24. *N(2),O(21)-Diäthyl-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (27) und O(21)-Äthyl-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (28) aus 13,14,21,22-Tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (21)*. Zu 50 mg **21** in 5 ml 5proz. wässriger Natronlauge wurden bei 25° unter Rühren 0,2 ml Diäthylsulfat zugesetzt. Nach 3 Std. wurde nochmals 1 ml 5proz. Natronlauge und 0,2 ml Diäthylsulfat zugegeben. Nach 3 Std. wurde die alkalische Lösung mit Chloroform extrahiert und der eingedampfte Auszug durch präp. DC. (Kieselgel, Chloroform/Methanol 8:1) aufgetrennt. Die rascher wandernde Fraktion gab 20,8 mg **27** als Lack. MS.: 608 (*M*⁺, 4), 593 (1), 579 (5), 565 (1), 508 (2), 494 (1), 431 (2), 418 (5), 405 (1), 374 (2), 247 (4), 242 (3), 161 (100), 135 (25), 121 (17), 107 (39), 98 (19), 84 (45), 72 (22), 70 (29), 58 (44).

Die langsamere wandernde Fraktion lieferte 14,3 mg **28**. MS.: 580 (*M*⁺, 7), 565 (4), 552 (7), 537 (3), 525 (3), 508 (3), 178 (43), 161 (100), 148 (28), 139 (22), 135 (52), 121 (38), 112 (35), 107 (79), 98 (34), 84 (59), 70 (64), 56 (40).

25. *Alkalische Hydrolyse von N(2),O(21)-Diäthyl-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (27)*. 55 mg **27**, 2 ml Äthanol und 10 ml 10proz. wässrige Natronlauge wurden 14 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde anschliessend mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Aus dem eingedampften Ätherextrakt (14 mg) erhielt man durch präparative DC. (Kieselgel, Benzol/Methanol/Essigsäure 45:8:4) ein Produkt, das nach Kristallisation aus Wasser 5 mg 4-Äthoxy-dihydrozimtsäure vom Smp. 95–97° ergab. Die Identifikation wurde durch Misch-Smp. und den Vergleich der Massen- und IR.-Spektren mit einem authentischen Präparat durchgeführt.

Aus der stark alkalisch gestellten wässrigen Phase liess sich kein Spermin isolieren.

26. *Alkalische Hydrolyse von 13,14,21,22-Tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (21)*. 96,8 mg **21** wurden analog Versuch 25 mit 2 ml Äthanol und 10 ml 10proz. wässriger Natronlauge verseift. Aus dem Ätherextrakt der sauren Lösung isolierte man 18 mg 4-Hydroxy-dihydrozimtsäure, die nach Kristallisation aus Wasser durch Smp. (129–130°), Misch-Smp., IR- und Massen-Spektren mit einem authentischen Präparat identifiziert wurde.

27. *Säurekatalysierte Hydrolysen von 13,14,21,22-Tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (21)*.

27.1. *N(2), N(6), N(30)-Triacetyl-N(11)(4-acetoxydihydrocinnamoyl)-spermin (29)⁶*. 25 mg **21** wurden mit 2 ml konz. Salzsäure unter Vakuum im abgeschmolzenen Bombenrohr 2 Std. auf 120° erhitzt. Das Reaktionsgemisch brachte man im Rotationsverdampfer zur Trockne. Den Rückstand acetylierte man mit Acetanhydrid/Pyridin und erhielt aus dem Produkt durch präparative DC. (A) 17 mg amorphes, neutrales **29**. UV.: λ_{\max} 270 (3,02); λ_{\min} 253 (2,89); UV. von *p*-Acetoxytoluol: λ_{\max} 264 (2,69), 270 (2,65); λ_{\min} 247 (2,33), 268 (2,50); $\lambda_{\text{Schulter}}$ 256 (2,54), 261 (2,64). IR.-Spektrum von **29**: 1755 (aromat. O—COCH₃), 1668, 1628 (Amid NH). NMR. (schlecht aufgelöst): 7,7–6,0 (*m*; aromat. H und Amid NH?), 5,0–1,0 (*m*; mit *s* bei 2,30; 2,28; 2,11 und 1,99 (3 >N—COCH₃) und aromat. O—COCH₃). MS. (Fig. 7): 518 (*M*⁺, 5), 475 (6), 446 (2), 433 (1), 416 (5), 404 (5), 390 (1), 327 (25), 309 (4), 268 (19), 256 (15), 242 (11), 171 (9), 169 (21), 157 (9), 155 (9), 143 (11), 129 (46), 120 (19), 110 (24), 107 (63), 100 (100), 98 (28), 84 (55), 72 (92), 70 (44), 56 (48).

Wurde das Hydrolyseprodukt mit Propionsäureanhydrid/Pyridin acyliert, so erhielt man nach chromatographischer Reinigung das **29** entsprechende Tetrapropionylderivat. MS.: 574 (*M*⁺); die Substanz war thermisch so instabil, dass es nicht möglich war, ein konstantes MS. zu erhalten.

27.2. *Spermin (17) und 4-Hydroxy-dihydrozimtsäure*. 10 mg **21** wurden mit 5 ml 2*N* Salzsäure 14 Std. auf 150° erhitzt. Nach dem Eindampfen des Reaktionsgemisches wurde der Rückstand mit Äther ausgezogen. Den eingedampften Ätherrückstand liess man in 1*N* methanolischer Schwefelsäure 3 Tage bei 20° stehen. Nach Neutralisation mit festem Natriumhydrogencarbonat wurde eingengt, mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgezogen. Nach dem Abdampfen erhielt man durch Destillation bei 185°/17 Torr 1,25 mg (38%) 4-Hydroxy-dihydrozimtsäuremethylester. UV.: λ_{\max} 224 (3,92), 277 (3,25), λ_{\min} 245 (2,20); $\lambda_{\text{Inflexion}}$ 283 (3,17). MS.: 180 (*M*⁺, 29), 149 (4), 120 (23), 107 (100), 91 (13), 77 (9), 67 (12).

Die Identifikation mit authentischem 4-Hydroxy-dihydrozimtsäuremethylester [24] erfolgte auch durch das IR.-Spektrum. Der in Äther unlösliche Rückstand der Hydrochloride wurde in wenig Wasser aufgenommen und ein Überschuss an wässriger Pikrinsäurelösung zugesetzt. Man isolierte Sperminpikrat in 85proz. Ausbeute. Die Identifikation erfolgte gemäss 17.

28. *Oxydation von N(2), O(21)-Diäthyl-13,14,21,22-tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (27) mit Kaliumpermanganat*. Zu einer Lösung von 55 mg **27** in 5 ml 10proz. Essigsäure gab man bei 50° unter Rühren innerhalb von 30 Min. 100 mg fein pulverisiertes Kaliumpermanganat portionenweise zu. Nach 40 Min. wurde das Reaktionsgemisch mit verd. Schwefelsäure auf pH ≈ 1 gebracht und mit Äther extrahiert (20 Std.). Der Ätherextrakt (12,6 mg) MS.: 166 (*M*⁺, 55), 152 (*M*⁺, 24), 138 (77), 135 (23), 121 (100); liess sich nicht durch DC. auftrennen. Er wurde mit ätherischer Diazomethan-Lösung behandelt und das erhaltene Produkt erwies sich aufgrund der massenspektrometrischen und gas-chromatographischen Analyse als ein Gemisch von 4-Methoxy- und 4-Äthoxybenzoesäuremethylester im Verhältnis 1:4. Ein Gemisch aus 4-Methoxy- und 4-Äthoxybenzoesäuremethylester (Verhältnis 1:4) zeigte das gleiche MS. und dieselben Retentionszeiten im Gas-Chromatographen.

Durch die Gas-Chromatographie konnte die Anwesenheit der nachfolgenden isomeren Carbonsäuremethylester im methylierten Oxydationsprodukt ausgeschlossen werden: 2- und 3-Äthoxybenzoesäuremethylester, 2- und 3-Methoxybenzoesäuremethylester, 4-Methoxydi-hydrozimtsäuremethylester.

29. *Hofmann-Base 31 aus 13,14,21,22-Tetrahydro-21,22-seco-chaenorhin (21)*. 150 mg **21** wurden mit 125 mg Dimethylsulfat in 10 ml 1proz. wässriger Natronlauge während 2 Std. bei 20° behandelt. Das Produkt wurde mit 3 ml Methyljodid und 3 ml abs. Dimethylformamid in Gegenwart von 75 mg wasserfreiem Kaliumcarbonat 14 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Eindampfen wurde das erhaltene und nicht näher charakterisierte Methojodid **30** in 4 ml Methanol gelöst und die Lösung durch eine Säule (12 × 1,2 cm) von Amberlite IRA-400, OH[⊖]-Form, filtriert. Dieser

Prozess wurde noch 2mal wiederholt. Das erhaltene Produkt war aufgrund von DC. bereits tertiär. Anschliessend wurde eingedampft, der Rückstand in Chloroform gelöst und diese Lösung mit 0,1N Salzsäure ausgeschüttelt. Die salzsaure Phase wurde mit Natriumcarbonat auf pH 10 gestellt und erschöpfend mit Chloroform ausgezogen. Nach dem Abdampfen dieses Auszuges erhielt man 126 mg (78%) **31** als farblosen Lack. UV.: λ_{\max} 223 (4,31), 289 (4,26); λ_{\min} 215 (4,29), 247 (3,65); $\lambda_{\text{Inflection}}$ 294 (4,24); $\lambda_{\text{Schulter}}$ 303 (4,23); IR.: 1662, 1620 (breit, Amid), 1508, 1460, 1378, 1304, 1250, 1170, 1095, 1030. MS.: 595 ($M^+ + 1$, 1), 594 (M^+ , 1), 551 (2), 536 (1), 494 (2), 480 (6), 473 (3), 431 (3), 404 (10), 391 (3), 386 (2), 374 (3), 360 (3), 254 (3), 247 (5), 242 (5), 228 (5), 218 (7), 185 (7), 171 (7), 161 (100), 134 (15), 133 (16), 121 (42), 58 (> 100).

30. *4-Methoxy-dihydrozimtsäuremethylester und cis- und trans-4-Methoxy-zimtsäuremethylester aus der Hofmann-Base 31.* 10 mg **31** wurden analog Versuch 25 hydrolysiert. Anschliessend wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert, die Lösung mit Äther extrahiert und aus der Ätherphase saure Bestandteile mit Na_2CO_3 -Lösung ausgezogen. Nach dem Ansäuern des alkalischen Auszuges und Äther-Extraktion erhielt man einen Rückstand, der mit ätherischer Diazomethan-Lösung verestert wurde. Das erhaltene Estergemisch erwies sich aufgrund gas-chromatographischer und massenspektrometrischer Analysen auch im direkten Vergleich als ein ca. 1:3-Gemisch von 4-Methoxy-dihydrozimtsäuremethylester und 4-Methoxy-zimtsäuremethylester (*cis:trans* = 1:3,3).

31. *Methin 32 aus der Hofmann-Base 31.* 16,2 mg **31** wurden wie unter 29 beschrieben in das Methojodid umgewandelt. Das in 1,5 ml Methanol gelöste Methojodid filtrierte man 3mal durch eine Säule (6 x 1,0 cm) von Amberlite IRA-400, OH^\ominus -Form. Die Lösung wurde eingedampft, der Rückstand stellte noch das quartäre Hydroxid dar und wurde deshalb bei 10^{-3} Torr 90 Min. auf 160° erhitzt. Durch DC. (A) erhielt man 5,9 mg (40%) Methin **32** als farblosen Lack. MS. 70 eV (Fig. 6a): 549 (M^+ , 3), 506 (1), 428 (1), 414 (2), 386 (15), 372 (1), 368 (1), 359 (1), 346 (1), 333 (3), 303 (1), 287 (1), 248 (3), 212 (6), 209 (20), 197 (20), 183 (10), 161 (100), 134 (21), 133 (15), 121 (45), 110 (16), 91 (9), 84 (15), 70 (39). MS. 12 eV (Fig. 6b): 549 (40), 506 (6), 428 (10), 414 (12), 386 (100), 368 (8), 359 (9), 346 (7), 333 (28), 248 (8), 209 (60), 197 (52), 183 (26), 161 (46).

32. *Hofmann-Base 33 aus Chaenorhin (1).* 100 mg **1** hat man analog Versuch 29 (2 ml Methylojodid, 50 mg wasserfreies Kaliumcarbonat) in das Methojodid umgewandelt. Das Methojodid wurde in methanolischer Lösung¹⁰⁾ mit Amberlite IRA-400, OH^\ominus -Form dem Hofmannschen Abbau unterworfen. Die erhaltene Base wurde analog 29 einer Säure-Basen-Trennung unterworfen; man erhielt 76,4 mg (73%) amorphes **33**. UV.: λ_{\max} 220 (4,24), 267 (3,96); λ_{\min} 239 (3,84); $\lambda_{\text{Inflection}}$ 282 (3,84). IR.: 1675, 1630 (Amid), 1504, 1460, 1440, 1380, 1362, 1296, 1250, 1150, 1125, 1098, 1030. MS. 70 eV: 576 (M^+ , 2), 562 (0,5), 548 (0,5), 533 (1), 518 (1), 492 (1), 476 (1), 462 (3), 305 (4), 279 (4), 185 (3), 171 (3), 160 (11), 84 (33), 72 (18), 70 (16), 58 (100); MS. 12 eV: 576 (32), 562 (4), 548 (3), 533 (16), 518 (5), 492 (8), 476 (4), 462 (29), 305 (2), 185 (18), 171 (28), 160 (11), 84 (86), 72 (33), 58 (100).

33. *Tetrahydro-Hofmann-Base 34 aus der Hofmann-Base 33.* 56 mg **33** wurden in 3 ml Essigsäureäthylester und 1,5 ml Methanol in Gegenwart von 35 mg Platin (*Adams*) während 5 Std. hydriert (Aufnahme = 2 mol H_2). Man filtrierte vom Katalysator ab, dampfte das Filtrat ein und reinigte den Rückstand durch DC. (Alox neutral; A). Ausbeute: 34,3 mg (61,5%) **34**; farblos Lack. UV.: λ_{\max} 209 (4,44), 273 (3,46); λ_{\min} 254 (3,09); $\lambda_{\text{Inflection}}$ 220 (4,29), 280 (3,42). IR.: 1656, 1625 (breit, Amid), 1504, 1460, 1440, 1420, 1378, 1268, 1168, 1126. MS.: 580 (M^+ , 7), 536 (2), 522 (2), 496 (1), 480 (1), 466 (5), 408 (1), 395 (2), 382 (1), 367 (2), 338 (1), 267 (3), 252 (2), 239 (7), 227 (3), 211 (2), 185 (5), 170 (4), 98 (6), 84 (24), 72 (20), 70 (18), 58 (100).

34. *6-Methoxy-diphenyläther-3,4'- β , β' -dipropionsäuredimethylester (35) aus Tetrahydro-Hofmann-Base 34.* 20 mg **34** wurden analog Versuch 25 mit 1 ml Äthanol und 5 ml 10proz. wässriger Natronlauge hydrolysiert und das Produkt aufgearbeitet. Aus dem Ätherextrakt wurden saure Anteile mit wässriger Na_2CO_3 -Lösung ausgezogen, der alkoholische Auszug mit 5N Schwefelsäure kongosauer gestellt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Der Rückstand, 4,57 mg, wurde mit ätherischer Diazomethan-Lösung verestert und der Ester im Kugelrohr als farbloses Öl bei $170-$

¹⁰⁾ Zur Messung der CD.-Werte (vgl. Tab. 2) wurde ein Teil der methanolischen Methojodid-Lösung durch Filtration über Amberlite IRA-400, I^\ominus -Form in das Methofluorid **38** umgewandelt.

175°/0,001 Torr destilliert. DC., IR., UV.- (Fig. 8) und Massenspektren sind identisch mit denjenigen eines synthetisch hergestellten Präparates.

35. *6-Methoxy-diphenyläther-3,4'-β,β'-dipropionsäuredimethylester (35) auf unabhängigem Wege.* 700 mg 3-Hydroxy-4-methoxy-dihydrozimtsäuremethylester [25] und 610 mg *trans*-4-Bromzimtsäuremethylester wurden in 2 ml Kaliummethylat-Lösung (aus 116 mg Kalium) aufgenommen, die Lösung im Hochvakuum zur Trockne eingedampft und mit 100 mg Kupfer(I)-chlorid und 100 mg Kupferpulver (mechanisch) auf 200° erhitzt [15]. Das Reaktionsprodukt wurde in 40 ml Methanol in Gegenwart von 200 mg 10proz. Pd/C hydriert. Innerhalb von 50 Min. wurde 1 mol H₂ aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde eingedampft und der Rückstand bei 170–175°/0,002 Torr destilliert. Man erhielt 745 mg (69%) **35** als farbloses Öl. UV. (Fig. 8): λ_{max} 209 (4,32), 220 (4,29), 273 (3,61), 281 (3,58); λ_{min} 216 (4,28), 252 (3,13), 279 (3,61). IR.: 1738 (Ester), 1610, 1573, 1502, 1434, 1360, 1268, 1222, 1166, 1126, 1025. NMR. (Tetrachlorkohlenstoff): 7,2–6,5 (*m*; 7 arom. H), 3,66, 3,46 und 3,44 (3*s*; 2 COOCH₃, arom. OCH₃), 3,0–2,6 und 2,6–2,4 (2*m*; 4-CH₂-). MS.: 372 (*M*⁺, 100), 341 (6), 312 (7), 299 (61), 283 (4), 239 (18), 211 (12), 165 (4), 151 (4), 137 (7), 128 (6), 122 (10), 121 (9), 120 (8), 105 (16), 92 (22), 78 (20), 66 (11), 60 (13).

36. *4-(2'-Methoxy-5'-methyl-phenoxy)-trans-zimtsäuremethylester (37).* 3-Hydroxy-4-methoxy-toluol wurde analog Versuch 35 mit *trans*-4-Bromzimtsäuremethylester zur Reaktion gebracht. 211 mg Ester wurden in 7 ml 40proz. Methylamin in Methanol gelöst und 2 Tage bei 20° stehen gelassen. Die Reaktions-Lösung wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Äther kristallisiert. Man erhielt 160 mg (76%) **37**, Smp. 167–169°. UV.: λ_{max} 215 (4,28), 223 (4,29), 295 (4,39); λ_{min} 218 (4,27), 249 (3,70); λ_{Inflexion} 308 (4,35). IR.: 3280 (>NH), 1653 (Amid), 1618, 1600, 1506, 1350, 1270, 1226, 1170, 1124. NMR.: 7,58 (*d*; *J* = 15,6 Hz, H(β)), 7,45–6,8 (*m*; 7 arom. H), 6,31 (*d*; *J* = 15,6 Hz, H(α)), 6,1–5,9 (*m*; Amid -NH), 3,78 (*s*; arom. OCH₃), 2,93 (*d*; *J* = 5 Hz, -NHCH₃), 2,28 (*s*; arom. CH₃). MS.: 297 (*M*⁺, 100), 267 (81), 256 (60), 240 (14), 161 (15), 102 (23), 91 (18).

37. (-)-*N*-Äthyl-α-phenyläthylamin (**40**). 7,55 g (*S*)-(-)-α-Phenyläthylamin (**42**, [α]_D²² = -23° (*c* = 5,33; Methanol)) wurden analog Versuch 29 mit Diäthylsulfat äthylisiert und 5,9 g (71%) (-)-*N*-Äthyl-α-phenyläthylamin (**40**) als farbloses Öl, Sdp. 70°/1 Torr, isoliert. [α]_D²² = -43° (*c* = 5,19; Methanol). ORD. (*c* = 0,026, Fig. 10), Extrema 268 ([Φ] = -375°, G), 283 ([Φ] = -484°, T); bei 226 ([Φ] = -1615°), 248 ([Φ] = -1500°), 256 ([Φ] = -1000°), 589 ([Φ] = -83°).

38. (-)-α-(4-Methoxyphenyl)-äthylamin (**41**). Eine Lösung von 5 g (33,1 mmol) (±)-α-(4-Methoxyphenyl)-äthylamin [26] in 10 ml abs. Äthanol wurde mit einer Lösung von 3,72 g (24,6 mmol) *D*-Weinsäure in 20 ml abs. Äthanol versetzt. Nach 2 Std. filtrierte man die entstandenen Kristalle ab und löste sie in 500 ml heissem abs. Äthanol auf. Nach 24 Std. hatten sich Kristalle abgeschieden, die abfiltriert wurden. Der Drehwert der in kleinen Proben freigesetzten Base änderte sich nicht mehr nach 5maliger Umkristallisation. Man erhielt 3,5 g saures Tartrat, aus dem das Amin **41** mit verdünnter Natronlauge freigesetzt wurde. Die Base wurde mit Benzol ausgeschüttelt, die Lösung mit festem Natriumhydroxid getrocknet, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand bei 80°/1 Torr destilliert. [α]_D²² = -26° ± 2° (*c* = 3,16; Methanol). ORD. (*c* = 0,003, Fig. 10): Extrema: 295 ([Φ] = +980°, G), 325 ([Φ] = -189°, T), 0° bei 308; bei 233 ([Φ] = +346°), 274 ([Φ] = +578°), 589 ([Φ] = -40°). UV.: λ_{max} 206 (3,77), 229 (3,99), 280 (3,18), λ_{min} 213 (3,71), 247 (2,18), λ_{Inflexion} 286 (3,11).

39. (-)-*N*-Äthyl-α-(4-methoxyphenyl)-äthylamin (**39**). 1 g (-)-α-(4-Methoxyphenyl)-äthylamin (**41**), 5 ml Benzol, 5 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid liess man über Nacht bei Raumtemp. stehen. Nach Verdünnung mit Wasser wurde die Benzolphase abgetrennt und mit 5proz. wässriger Salzsäure ausgeschüttelt und mit destilliertem Wasser gewaschen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das *N*-Acetyl-α-(4-methoxyphenyl)-äthylamin 2mal aus Äther umkristallisiert. Smp. 75°. MS.: 193 (*M*⁺, 42), 178 (28), 150 (16), 136 (100), 134 (31), 121 (8), 91 (16), 85 (12). 500 mg des Amids wurden in 10 ml Benzol gelöst und mit einem Überschuß an DIBAL-Lösung (15proz. in Benzol) bei 20° 6 Std. behandelt. Nach der üblichen Aufarbeitung (vgl. Versuch 8) erhielt man durch Destillation bei 70–75°/1 Torr 420 mg (91%) **39**. [α]_D = -26,7° ± 2° (*c* = 1,94; Methanol). ORD. (*c* = 0,017, Fig. 10): Plankurve: 230 ([Φ] = -5620°), 252 ([Φ] = -1780°), 280 ([Φ] = -850°), 295 ([Φ] = -200°), 589 ([Φ] = -64°). UV.: λ_{max} 207 (3,76), 228 (3,88), 277 (3,26), λ_{min} 214 (3,71), 246 (2,81), λ_{Inflexion} 285 (3,16). MS.: 179 (*M*⁺, 7), 178 (4), 164 (100), 150 (1), 149 (2), 148 (1), 135 (32), 121 (3), 111 (4), 109 (3), 103 (50), 91 (9), 77 (8), 72 (9), 65 (5).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) *I. Kompiš, M. Hesse, H. Schmid, S. Johne & D. Gröger*, *Chimia* **24**, 450 (1970); b) *M. M. Badawi, K. Bernauer, P. van den Broek, D. Gröger, A. Guggisberg, S. Johne, I. Kompiš, F. Schneider, H.-J. Veith, M. Hesse & H. Schmid*, *Pure & Appl. Chem.* **33**, 81 (1973).
- [2] *M. Pinar, U. Renner, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv.* **55**, 2972 (1972).
- [3] *W. Brügel*, «Kernresonanz-Spektrum und chemische Konstitution», Steinkopff-Verlag, Darmstadt, 1967, S. 97.
- [4] *A. Hollerbach & G. Spittler*, *Mh. Chem.* **101**, 141 (1970).
- [5] *J. P. Ferris*, *J. org. Chemistry* **27**, 2958 (1962); *D. E. Zacharias, G. A. Jeffrey, B. Douglas, J. A. Weisbach, J. L. Kirckpatrick, J. P. Ferris, C. B. Boyce & R. C. Briner*, *Experientia* **31**, 247 (1965).
- [6] *H.-J. Veith, A. Guggisberg & M. Hesse*, *Helv.* **54**, 653 (1971).
- [7] *R. W. Gray, A. Guggisberg & M. Hesse*, *Helv.*, in Vorbereitung.
- [8] *E. Späth & J. Pihl*, *Chem. Ber.* **62**, 2257 (1929).
- [9] *C. G. Baumann, W. Dietsche & C. H. Eugster*, *Chimia* **14**, 85 (1960).
- [10] *W. H. Dudley, M. C. Rosenheim & O. Rosenheim*, *Biochem. J.* **18**, 1268 (1924).
- [11] *E. Schöpp*, Diplomarbeit Universität Zürich, 1973.
- [12] *E. Schöpp & M. Hesse*, *Helv.* **56**, 124 (1973).
- [13] *M. Kulka* in *R. H. F. Manske*, «The Alkaloids» Vol. IV, Academic Press, Inc., New York, 1954.
- [14] *D. H. Williams, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz & C. Djerassi*, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 2091 (1963).
- [15] *F. Ullmann & A. Stein*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **39**, 623 (1906).
- [16] *H. Bosshardt, H.-J. Veith & M. Hesse*, *Org. Mass Spectrometry* **6**, 325 (1972).
- [17] *E. Lerch & M. Hesse*, *Helv.* **55**, 1883 (1972).
- [18] *J. J. Bloomfield & R. Fuchs*, *J. org. Chemistry* **26**, 2991 (1961).
- [19] *W. Leithe*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **64**, 2827 (1931).
- [20] *G. G. Lyle*, *J. org. Chemistry* **25**, 1179 (1960).
- [21] *S. Savaskan, I. Kompiš, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv.* **55**, 2861 (1972).
- [22] *E. Schlittler & J. Hohl*, *Helv.* **35**, 29 (1952).
- [23] *H. Schmid & P. Karver*, *Helv.* **29**, 1853 (1946); **33**, 512 (1950).
- [24] *E. Fischer & O. Nouri*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **50**, 611 (1917).
- [25] *F. Tiemann & N. Nagai*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **11**, 656 (1878).
- [26] *A. W. Ingersoll*, *Org. Synth. Coll. Vol.* **2**, 503, Wiley & Sons, Inc., London, 1969.

129. Dérivés C-Glycosyliques XIV¹). Synthèse de Glycosyl-5- Δ_2 -Isoxazolines

par **Jean M. J. Tronchet, Sonia Jaccard-Thorndahl, Liliane Faivre²**
et **Robert Massard²**)

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 10 Boulevard d'Yvoy, 1211 Genève 4

(26 II 73)

Summary. Treatment of terminal-unsaturated sugars with stable aromatic nitrile oxides led to the expected Δ_2 -isoxazolines, obtained as a mixture of two diastereoisomers epimeric at the new asymmetric carbon. One isomer (and in some cases both) has been isolated in a pure state. These compounds are potentially useful in the drug-design of therapeutically active molecules.

¹) XIII^e communication, v. [1].

²) Etudiants en pharmacie dont les travaux de diplôme (relatifs aux composés **3** et **10**) ont été utilisés pour une partie de cette note.