

- [42] *J. Rudinger & I. Krejčí*, in 'Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 23: Neurohypophysial Hormones and Similar Polypeptides', ed. B. Berde, Springer-Verlag, Berlin & New York, 1968, p. 748; *J. Rudinger, V. Pliška & I. Krejčí*, Recent Progr. Hormone Res. 28, 131 (1972).
- [43] *J. Rudinger*, lecture at the 3rd Int. Congr. Endocrinology, Mexico City, 1968; *R. Walter, I. L. Schwartz, J. H. Darnell & D. W. Urry*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 68, 1355 (1971).
- [44] *L. C. Craig*, in 'Structure-Activity Relationships of Protein and Polypeptide Hormones; Proc. 2nd Int. Symp., Liège', eds. M. Margoulies & F. C. Greenwood, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1972, p. 457; *I. Frič, M. Kodíček, K. Jošt & K. Bláha*, in 'Peptides 1972; Proc. 12th European Peptide Symp., Reinhardtsbrunn, GDR', eds. H. Hanson & H.-D. Jakubke, North-Holland, Amsterdam 1972, p. 318; *R. Walter, ibid.* p. 324.
- [45] *K. L. Gamman, S. H. Smallcombe & J. H. Richards*, J. Amer. chem. Soc. 94, 4573 (1972); *I. M. Chaiken, M. H. Freedman, J. R. Lyster & V. S. Cohen*, J. biol. Chemistry 248, 884 (1973); see also [2].
- [46] *A. I. Woiwod*, J. Chromatogr. 3, 278 (1960).
- [47] *C. G. Greig & D. H. Leaback*, Nature 188, 310 (1960); *E. von Arx & R. Neher*, J. Chromatogr. 12, 329 (1963).
- [48] *F. Reindel & W. Hoppe*, Chem. Ber. 87, 1103 (1954).
- [49] *E. Stahl*, 'Dünnschichtchromatographie', Springer-Verlag, Berlin, Göttingen & Heidelberg 1962, p. 501.
- [50] *P. Holton*, Brit. J. Pharmacol. 3, 328 (1948).
- [51] *J. Rudinger & I. Krejčí*, Experientia 18, 585 (1962).
- [52] *A. Einhorn*, Liebigs Ann. Chem. 343, 207 (1905).
- [53] *E. L. Bennett & C. Niemann*, J. Amer. chem. Soc. 72, 1800 (1950).
- [54] *D. B. Hoppe, V. V. S. Murti & V. du Vigneaud*, J. biol. Chemistry 237, 1563 (1962).
- [55] *W. Y. Chan, M. O'Connell & S. R. Pomeroy*, Endocrinology 72, 279 (1963).
- [56] *G. Flouret & V. du Vigneaud*, J. medicin. Chemistry 12, 1035 (1969).

45. Über die Struktur der makrocyclischen Spermidin-Alkaloide Oncinotin, Neoincinotin und Isoincinotin

151. Mitteilung über Alkaloide¹⁾

von **A. Guggisberg, M. M. Badawi, M. Hesse** und **H. Schmid**

Organisch-chemisches Institut der Universität, Rämistr. 76, CH-8001 Zürich

(19.XII.73)

Summary. Three spermidine alkaloids – oncinotine (**1**), neoincinotine (**3**), and isoincinotine (**2**) – have been isolated from the stem bark of *Oncinotis nitida* BENTH. (Scheme 1); **1** and **3** are so far an unseparable mixture. However, by treatment of this mixture with *K-t*-butoxide, neoincinotine is completely converted into isoincinotine, and oncinotine, the main alkaloid, is obtained in pure form.

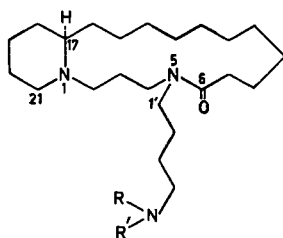
The structural assignment of these alkaloids is based on chemical and spectral evidence. Thus oncinotine (**1**) has been degraded *via* **24** (Scheme 4) and **32** to the putrescine derivative **35** and the piperidine derivative **34** (Scheme 5). Similarly neoincinotine (**3**) and isoincinotine (**2**), have given **34** along with the 1,3-diaminopropane derivative **36** (Scheme 5). The major decomposition pathways of **24**, **35** and **36** in the mass spectra are described in Schemes 8, 6 and 7 respectively. The absolute configuration of **1**, **2** and **3** is derived by chiroptical correlations with (*R*)-(-)-*N*-methylconiine (**38**).

¹⁾ 150. Mitt., vgl. [1].

1. Einleitung. – In einer früheren Mitteilung haben wir über die Isolierung und Konstitutionsaufklärung der Spermidin-Alkaloide Oncinotin (**1**) und Isooncinotin (**2**) aus der Stammrinde der in Nigeria beheimateten Apocynacee *Oncinotis nitida* BENTH. berichtet [2]. Als Folge einer Reihe weiterer Experimente, bei denen aus der Stammrinde und den Blättern von *O. nitida* noch andere Alkaloide isoliert wurden²⁾, zeigte es sich, dass das als Oncinotin bezeichnete Präparat noch ein Nebenalkaloid, das Neooncinotin (**3**), zu 25–30% enthielt (vgl. [4]). Eine Auftrennung dieses Gemisches war bisher weder durch Dünnschichtchromatographie noch durch Gas-Chromatographie möglich. Oncinotin und Neooncinotin unterscheiden sich nur durch einen verschiedenen Einbau des Spermidin-Teiles: Im Oncinotin ist der δ -Aminobutyl-, im Neooncinotin der γ -Aminopropyl-Rest mit einem Stickstoffatom des makrocyclischen Ringes verbunden.

Es zeigte sich ferner, dass auch im Isooncinotin (**2**) der Spermidin-Teil in gleicher Weise eingebaut ist wie im Neooncinotin (**3**)³⁾.

Schema 1



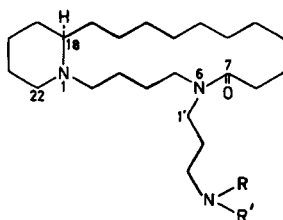
1 R = R' = H (Oncinotin)

4 R = H, R' = COCH₃

14 R = R' = CH₃

2 R = H (Isooncinotin)

39 R = COCH₃



3 R = R' = H (Neooncinotin)

5 R = H, R' = COCH₃

15 R = R' = CH₃

Im Folgenden werden die vollständigen Experimente, die zur Strukturaufklärung der Alkaloide dienen, besprochen.

²⁾ Eine ausführliche Mitteilung ist in Vorbereitung; vgl. [3].

³⁾ Die drei Alkaloide können als (*R*)-(-)-5-(4'-Aminobutyl)-17 α H-1,5-diazabicyclo[15.4.0]-heneikosan-6-on (Oncinotin, **1**), (*R*)-(-)-22 α H-1,6,10-Triazabicyclo[20.4.0]hexakosan-11-on (Isooncinotin, **2**) bzw. als (*R*)-(-)-6-(3'-Aminopropyl)-18 α H-1,6-diazabicyclo[16.4.0]dodekosan-7-on (Neooncinotin, **3**) bezeichnet werden.

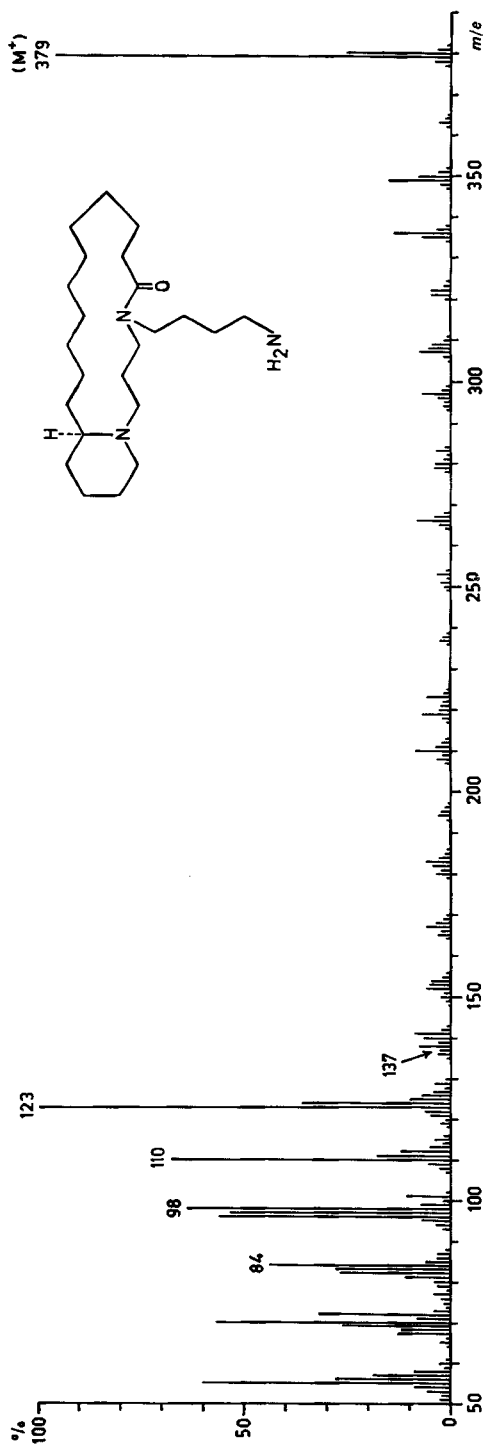


Fig. 1. Massenspektrum von Oncinoin (1)

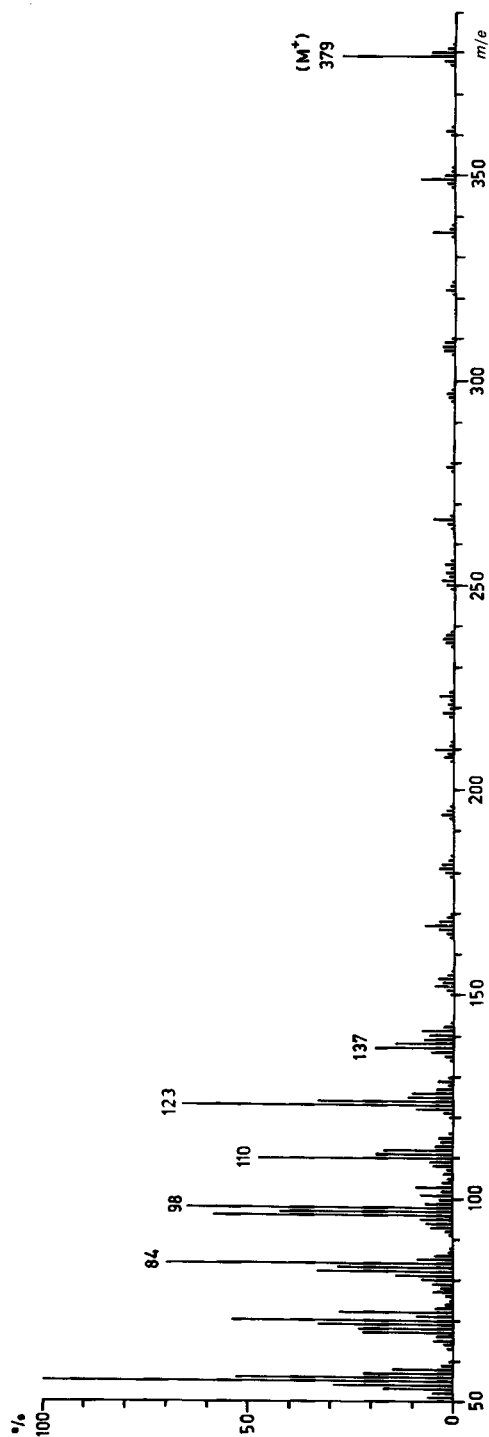


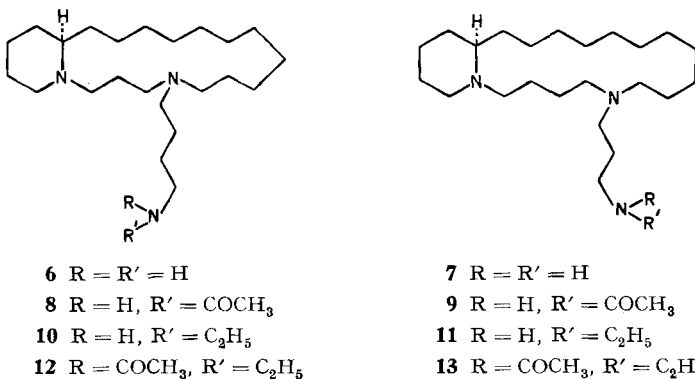
Fig. 2. Massenspektrum des natürlichen Oncinoin (1)/Neocinoin (3)-Gemisches (1/3 ≈ 7:3)

2. Oncinotin/Neooncinotin. – Beim *Oncinotin* (**1**) hat man gezwungenermassen immer mit dem *Oncinotin/Neooncinotin*-Gemisch gearbeitet. Dieses Alkaloidgemisch bezeichnen wir in dieser Arbeit als O/N-Gemisch. Eine kleine Menge reines Oncinotin wurde erhalten (siehe später) und von ihm die physikalischen Daten bestimmt. Neooncinotin (**3**) konnte nur in Form des O/N-Gemisches untersucht werden.

Das (reine) Oncinotin (**1**, $C_{23}H_{45}N_3O$, $M = 379$, Massenspektrum Fig. 1) ist ein Öl mit $[\alpha]_D = -33^\circ$ (CH_3OH). Das Alkaloid zeigt im UV.-Spektrum (Äthanol) Endabsorption bei 208 nm ($\log \epsilon = 3,79$) und im IR.-Spektrum (CCl_4) eine breite Bande bei 3380 cm^{-1} ($-NH_2$) und eine intensive Bande eines tertiären Amids bei 1648 cm^{-1} . Das IR.-Spektrum ist praktisch gleich mit demjenigen des O/N-Gemisches. Dieses Gemisch ($M = 379$, Äquiv.-Gew. 192, Massenspektrum Fig. 2) zeigte $[\alpha]_D = -32^\circ$ (CH_3OH); es enthielt weder OCH_3 - noch $(C)-CH_3$ -Gruppen (*Kuhn-Roth*-Bestimmung). Die *Herzig-Meyer*-Bestimmung ergab einen etwa 2,4 (N)- CH_3 -Gruppen entsprechenden Wert⁴). Das Alkaloid liess sich nicht katalytisch hydrieren (PtO_2/CH_3CO_2H).

Das O/N-Gemisch lieferte mit Acetanhydrid/Pyridin ein N-Monoacetylderivat ($M = 421$) (bestehend aus N-Acetyl-oncinotin (**4**) und N-Acetyl-neooncinotin (**5**)) mit IR.-Banden ($CHCl_3$) bei $3448, 3322\text{ cm}^{-1}$ ($-NH-\overset{!}{C=O}$), 1661 und 1515 cm^{-1} (Amidbanden I und II der Gruppierung $-NH-COCH_3$), 1623 cm^{-1} (tert. Amid). Das NMR.-Spektrum⁵) (100 MHz , $CDCl_3$) ist wenig charakteristisch; es wird nur Absorption zwischen 3,7 und 0,7 ppm beobachtet. Die Hauptabsorption wird in der Region von 1,3 ppm als hohes komplexes m beobachtet. Bei 3,3 ppm findet sich das Zentrum eines breiten m , das ca. 6 H, vermutlich vom Typ $-CH_2-\overset{|}{N}-CO-R$, entspricht. Das s von $-NH-COCH_3$ liegt bei 2,03 ppm. In der Gegend von 2,2 ppm findet sich kein s -artiges Signal, was auf die Abwesenheit von N- CH_3 -Gruppen hinweist. Das Spektrum erlaubt somit keine Rückschlüsse auf An- oder Abwesenheit von C- CH_3 -Gruppen. Die *Kuhn-Roth*-Bestimmung des Acetyl-O/N-Gemisches ergab genau 1 mol Essigsäure (aus der N-Acetylgruppe). Bei der katalytischen Hydrierung des Acetyl-

Schema 2



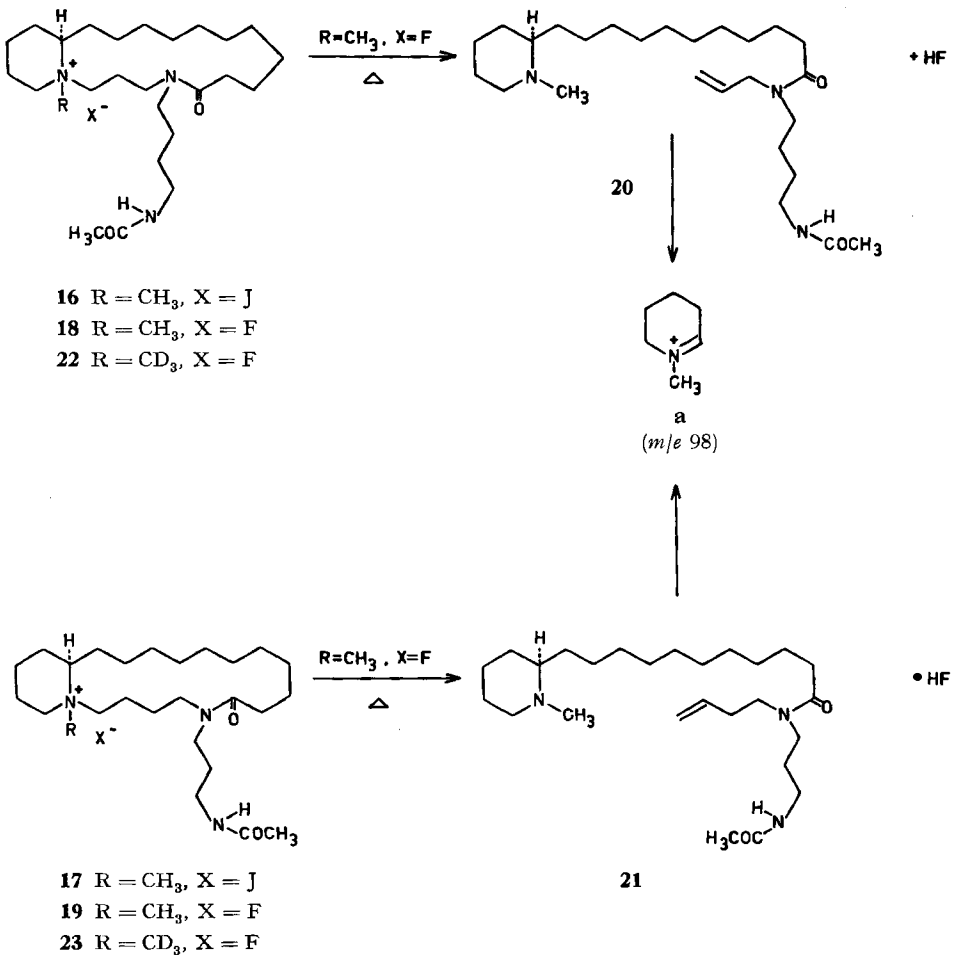
⁴) Vgl. [5].

⁵) Chemische Verschiebungen in ppm relativ zu internem Tetramethylsilan, s = Singulett, m = Multiplett.

O/N-Gemisches in Gegenwart von Strychnin mit $\text{PtO}_2/2\text{N H}_2\text{SO}_4$ wurde nur letzteres hydriert.

Mit LiAlH_4 in Tetrahydrofuran gab das O/N-Präparat ein gleichfalls nicht trennbares Gemisch aus Desoxo-oncinotin (**6**) und Desoxo-neoncinotin (**7**) ($\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{N}_3$, $M = 365$, $[\alpha]_D = -31^\circ$ (CH_3OH)), das im IR.-Spektrum keine Carbonylbande und im UV.-Spektrum (CH_3OH) nur Endabsorption (195 nm ($\log \epsilon = 4,05$)) zeigte (Schema 2). Acetylierung lieferte ein Gemenge aus **8** und **9** ($M = 407$) mit infraroten Amidbanden I und II bei 1678 und 1508 cm^{-1} (CCl_4) für $-\text{NH}-\text{COCH}_3$ ⁶⁾. Reduktion des acetylierten Präparates mit LiAlH_4 in Tetrahydrofuran gab das Gemisch der N-Äthylverbindungen **10** und **11** ($\text{C}_{25}\text{H}_{51}\text{N}_3$, $M = 393$), das man auch durch energische LiAlH_4 -Reduktion von **4/5** erhielt. Dieses Präparat zeigte keine Carbonylbande mehr. Bei der Acetylierung lieferte es ein Monoacetylderivat ($\text{C}_{27}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}$, $M = 435$) bestehend aus

Schema 3



⁶⁾ Unter energischen Bedingungen entstand ein N,N-Diacetylderivat mit $M = 449$.

12 und **13**, das im IR.-Spektrum (CCl_4) die Bande eines tert. Amids bei 1645 cm^{-1} zeigte.

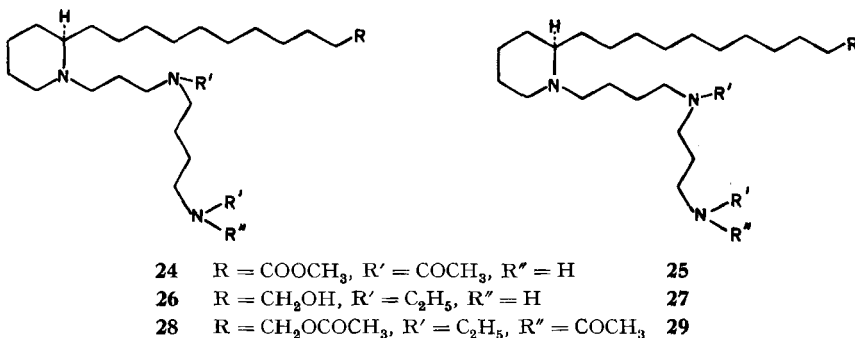
Das O/N-Präparat gab nach *Eschweiler-Clark* das korrespondierende Gemisch aus **14** und **15** (*Schema 1*) der N,N-Dimethylverbindungen ($M = 407$).

Aufgrund dieser Befunde enthält das O/N-Gemisch, d. h. Oncinotin (**1**) und Neocinotin (**3**), als funktionelle Gruppen eine tertiäre und eine primäre Aminogruppe (basisch) und ein tertiäres Amid. Es fehlen (N)- CH_3 - und (C)- CH_3 -Gruppen. Da auch keine C,C-Doppelbindungen vorhanden sind, enthalten die beiden Alkaloide zwei Ringe, in denen das tertiäre und das Amid-Stickstoffatom eingebaut sind. Mindestens eines der Alkaloide muss ein chirales Zentrum enthalten.

Der folgende Versuch zeigt, dass einer der beiden Ringe ein in α -Stellung und am N substituierter Piperidinring ist. Beim Stehen des Gemisches aus **4** und **5** (N-Acetyl-oncinotin, N-Acetyl-neocinotin) mit CH_3J /Benzol entstand durch Methylierung von N(1) das entsprechende amorphe quartäre Methojodid **16/17** (*Schema 3*), das im Massenspektrometer praktisch ausschliesslich Abspaltung von Methyljodid und somit das Spektrum des Ausgangsmaterials **4/5** zeigte (vgl. [6]). Das durch Ionenaustausch erhaltene Methoffluorid **18/19** erlitt im Massenspektrometer unter Abspaltung von HF einen thermischen *Hofmann*-Abbau [6]. Das *Hofmann*-Abbau-Produkt ($M = 435$) besteht aus einem Gemisch von zwei Basen der wahrscheinlichen Formeln **20** und **21**. Das Massenspektrum ist durch einen intensiven Pik bei m/e 98 (**a**) charakterisiert. Das Verhältnis $M^+/m/e$ 98 beträgt 0,11. Das Massenspektrum des Gemisches der D_3 -Verbindungen **22/23** zeigt Pike bei m/e 438 (M^+) und m/e 101. Im Massenspektrum von α -Äthyl-N-methyl-piperidin wird ein $M^+/(m/e$ 98)-Verhältnis von 0,02, im Spektrum von β -Äthyl-N-methyl-piperidin ein solches von 1,97 gefunden. Da das O/N-Gemisch keine (C)- CH_3 -Gruppe enthält, muss das Fragment der Masse 98 als Piperidinderivat formuliert werden. Zumindest eines der beiden Alkaloide Oncinotin oder Neocinotin enthält somit einen am Stickstoff und in α -Stellung substituierten Piperidinring.

Erlützen des O/N-Gemisches mit 2N wässriger HCl im Bombenrohr, anschliessende Veresterung mit methanolischer HCl und Acetylierung gab das Gemisch von N(5),N(5')-Diacetyl-oncinotinsäure-methylester (**24**) und N(6),N(4')-Diacetyl-neocinotinsäure-methylester (**25**) (*Schema 4*), $\text{C}_{28}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_4$ ($M = 495$), mit IR.-Banden (CCl_4) bei 3356, 1745, 1678, 1639 und 1515 cm^{-1} . Reduktion mit LiAlH_4 in Äther

Schema 4

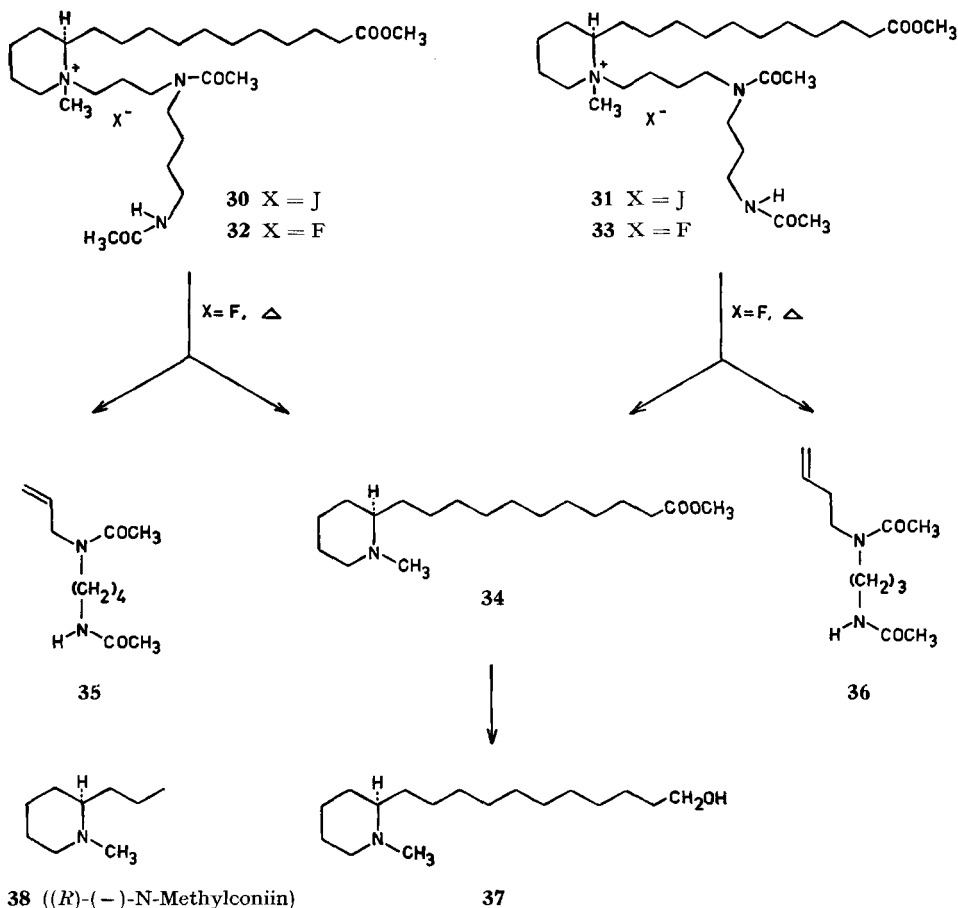


lieferte das Gemisch der N,N'-Diäthyl-alkohole **26/27**, ($M = 439$, keine infrarote Carbonylbande), das durch Acetylierung ein O,N-Diacetylderivat **28/29** mit infraroten Carbonylbanden bei 1745 (Ester) und 1650 ($>N-COCH_3$) cm^{-1} (CCl_4) zeigte.

Die N,N'-Diacetylestere **24/25** wurden mittels CH_3J in die korrespondierenden N(1)-Methojodide **30/31** und diese durch Ionenaustausch in die Fluoride **32/33** umgewandelt (Schema 5). Hofmann-Abbau durch Pyrolyse des Methofluorid-Gemisches bei 140–210° gab nach Auftrennung des Reaktionsgemisches durch Kugelrohrdestillationen und Chromatographie drei ölige, einheitliche Verbindungen.

Das Hauptprodukt stellte N-Methyl-2-(10'-methoxycarbonyl-decyl)-piperidin (**34**) dar. Daneben entstanden die neutralen Stoffe N,5-Diacetyl-5-azaoct-7-en-1-ylamin (**35**) und in kleinerer Menge das isomere N,4-Diacetyl-4-azaoct-7-en-1-ylamin (**36**). Das Verhältnis **35/36** betrug etwa 3:1; es spiegelt die Zusammensetzung des ursprünglich eingesetzten O/N-Gemisches wider. Die selben Produkte entstanden auch beim Hofmann-Abbau der Methojodide **30/31** mit Silberhydroxid.

Schema 5



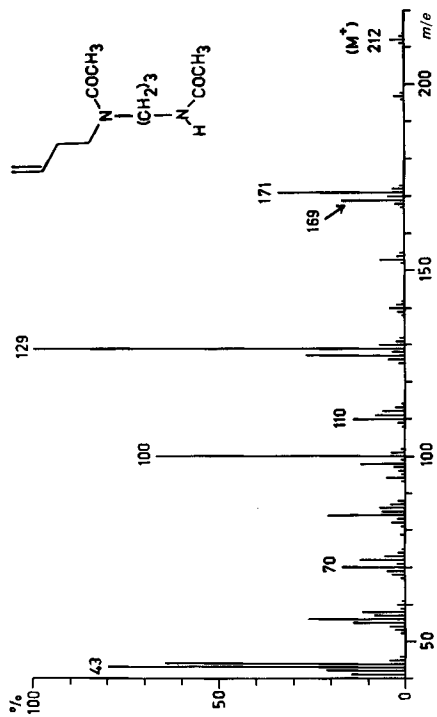


Fig. 4. Massenspektrum von *N,4*-Diacetyl-7-en-1-ylamin (36)

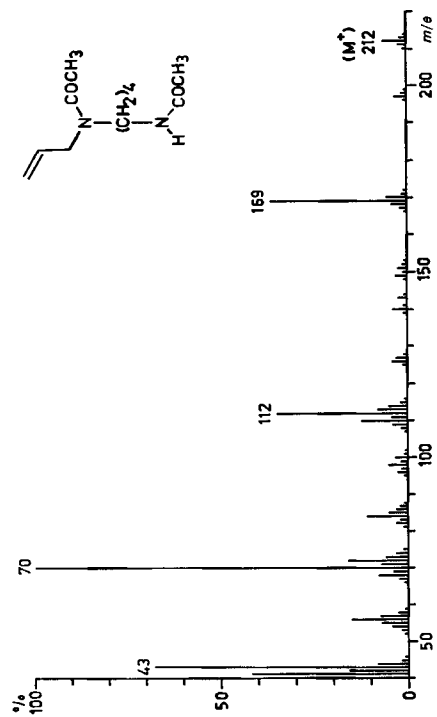


Fig. 3. Massenspektrum von *N,5*-Diacetyl-7-en-1-ylamin (35)

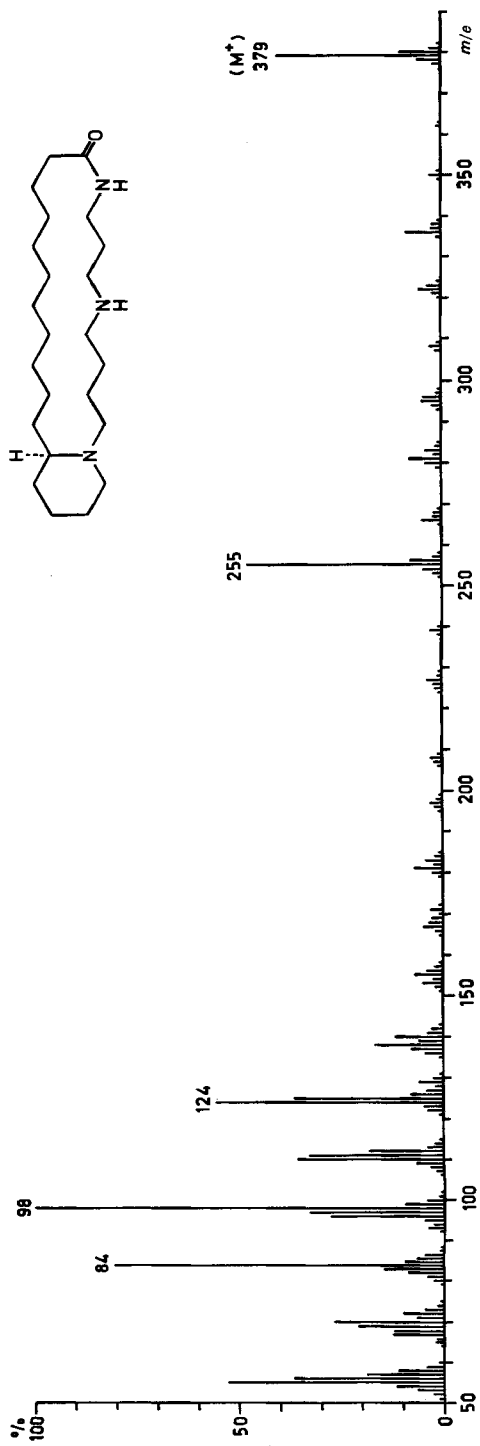


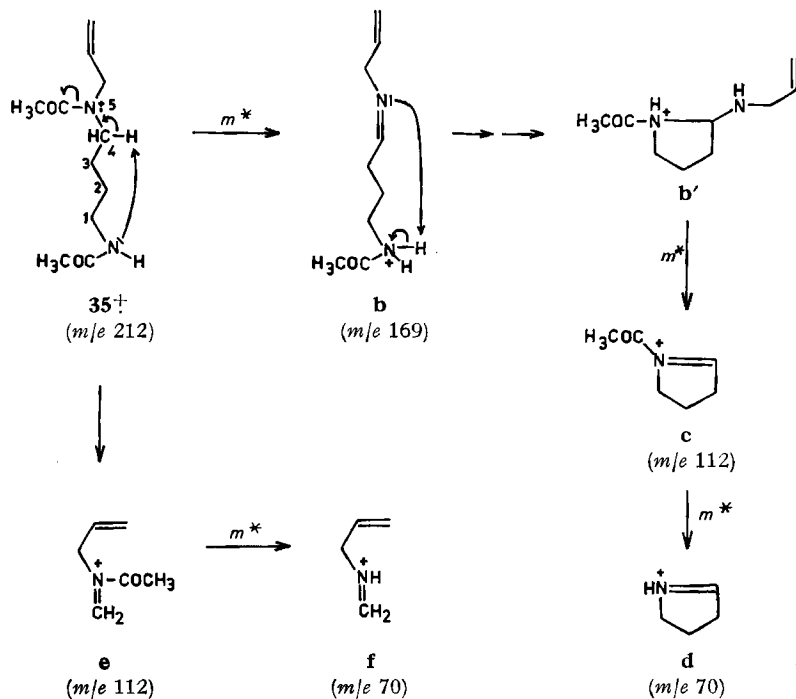
Fig. 5. Massenspektrum von Isoconcinoin (2)

Der ölige Piperidincarbonsäureester **34** ($C_{16}H_{25}NO_2$, $M = 297$) zeigt im IR.-Spektrum (CCl_4) eine Esterbande bei 1742 cm^{-1} . Das Massenspektrum gibt als Basispektrum **a**. In Zusammenhang mit einer zweiten Synthese (bezüglich der ersten Synthese vgl. [4]) von (\pm) -Oncinotin wurde (\pm) **34** hergestellt und eindeutig mit **34** identifiziert (IR.-, Massen-Spektren, Rf-Werte) [7] (vgl. [3]).

Durch Reduktion von **34** mit $LiAlH_4$ entstand der ölige Piperidinalkohol **37** ($M = 269$) mit $[\alpha]_D^{25} = -21^\circ$ (Methanol). Der CD. der Verbindung **37** in Äthanol beträgt $[\theta]_{230} = 0$, $[\theta]_{197} = -4500$. (*R*)-(-)-*N*-Methylconiin (**38**) zeigt $[\theta]_{240} = 0$, $[\theta]_{200} = -3100^7$. Die primäre Hydroxylgruppe stört nicht (vgl. [8]). Die ORD. (Methanol) von **37** zeigt eine negative Plankurve mit $[\Phi]_{300} = -250^\circ$, $[\Phi]_{220} = -780^\circ$. Für (*S*)-(+)-Coniin wird für das ORD. eine Plankurve mit $[\Phi]_{300} = +65^\circ$, $[\Phi]_{220} = +230^\circ$ angegeben [9]. Der Piperidinalkohol **37** besitzt somit (*R*)-Konfiguration. Aufgrund der chiroptischen Werte ist es sehr unwahrscheinlich, dass **37** zu einem grösseren Teil in racemisierter Form vorliegt (siehe auch später). Oncinotin (**1**) und Neoincinotin (**3**) sind also (*R*)-konfiguriert.

Die Konstitution des Putrescinderivates **35** (aus Oncinotin) und des 1,3-Diaminopropan-Abkömmlings **36** (aus Neoincinotin) folgt aus physikalischen Daten: Im IR.-Spektrum (CCl_4) von **35** werden Absorptionen bei 3333 (NH), 1650 (tert. Amid), 1675 und 1538 ($-NHCOCH_3$) sowie 976 und 922 cm^{-1} ($-CH=CH_2$) beobachtet.

Schema 6

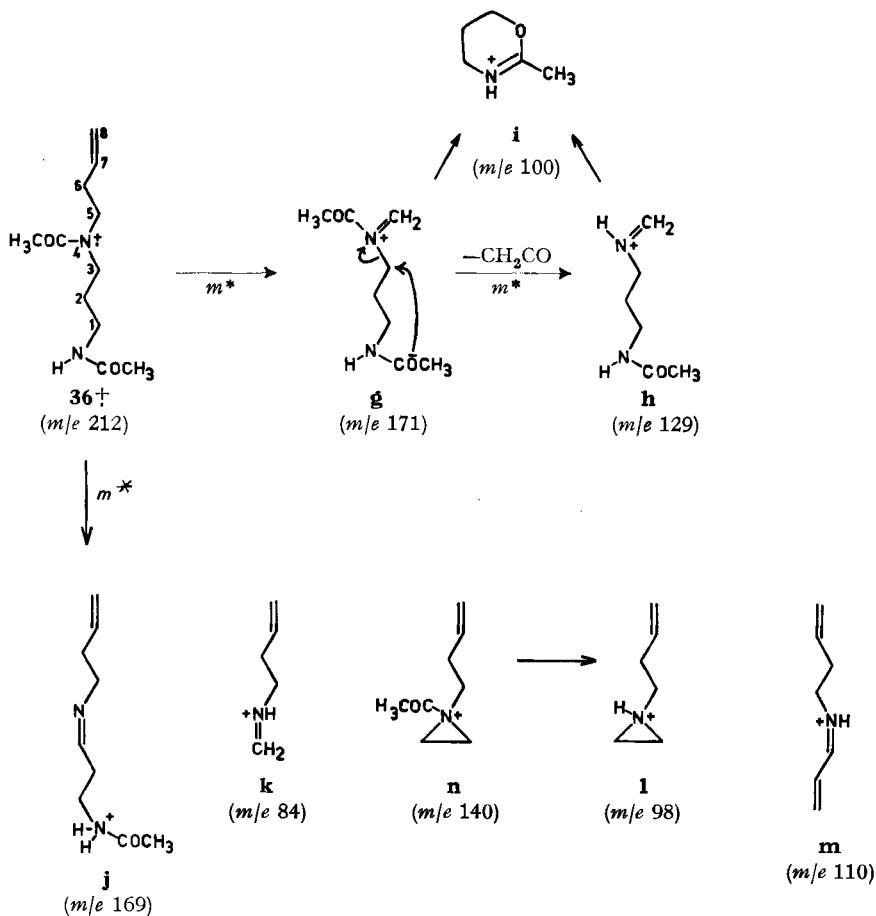


⁷⁾ Diese Messungen wurden von Prof. J. Cymerman Craig, University of California, San Francisco Medical Centre, School of Pharmacy, ausgeführt.

Ein sehr ähnliches IR.-Spektrum wurde auch von der isomeren Verbindung **36** erhalten: 3378, 1678, 1637, 1515, 993 und 920 cm^{-1} . Verschieden sind hingegen die Massenspektren (Fig. 3 und Fig. 4). Im *Schema 6* ist die Fragmentierung des Putrescinderivates **35** angegeben. Sie verläuft ähnlich wie diejenige des N,N'-Diacetylputrescins [10]: Abspaltung einer Acetylgruppe aus dem Molekular-Ion führt zum Ion **b** (m/e 169). Durch die sich daran anschliessende Ringschlussreaktion wird **b'** gebildet, welches durch Verlust von Allylamin in **c** (m/e 112) und schliesslich unter Ketenabspaltung in **d** (m/e 70) übergeht. Zu Ionen gleicher Masse gelangt man auch, wenn man eine primäre Spaltung der zum tertiären Amidstickstoff α -ständigen C(3), C(4)- Bindung annimmt. Das sich bildende Ion **e** (m/e 112) kann ebenfalls Keten eliminieren unter Bildung von **f** (m/e 70). Eine Entscheidung zwischen den beiden Fragmentierungen ($19^+ \rightarrow \mathbf{d}$ bzw. $19^+ \rightarrow \mathbf{f}$) könnte erst durch Messung geeignet deuterierter Derivate getroffen werden.

Anders verläuft die Fragmentierung der isomeren Verbindung **36** (*Schema 7*). Im Vergleich zum Spektrum von **35** auffallend sind die intensiven Signale m/e 171 und

Schema 7



129. Die Bildung der entsprechenden Ionen **g** und **h** ist aufgrund der Formel von **36** zu erwarten: Die durch das Stickstoffatom N(4) und die allylische Doppelbindung zweifach aktivierte C(5), C(6)-Bindung wird bevorzugt gebrochen, was **g** ergibt. Letzteres geht durch Verlust von Keten in **h** über. Sowohl **g** als auch **h** können durch eine S_Ni -artige Reaktion in **i** (m/e 100) übergehen (vgl. [11]). – Erwartungsgemäss (vgl. [10]) zeigt **36** die Abspaltung einer Acetylgruppe aus dem Molekular-Ion (**j**, m/e 169) sowie das Auftreten der Fragment-Ionen **k** (m/e 84), **l** (m/e 98), **m** (m/e 110) und **n** (m/e 140) (vgl. [12]). – Die Abbauprodukte **35** und **36** wurden auch mit synthetisch erhaltenen Präparaten [7] identifiziert.

Aufgrund der erwähnten Befunde folgen für die N,N'-Diacetylerster **24/25** die in *Schema 4*, und für Oncinotin (**1**) und Neooncinotin (**3**) die in *Schema 1* angegebenen vollständigen Formeln. Oncinotin besitzt ein $[\alpha]_D = -33^\circ$ (CH_3OH). Das O/N-Gemisch zeigt $[\alpha]_D = -32^\circ$ (CH_3OH). Daraus und aus den ORD.-Kurven der beiden Präparate folgt, dass Neooncinotin eine ähnliche negative Drehung besitzt wie Oncinotin.

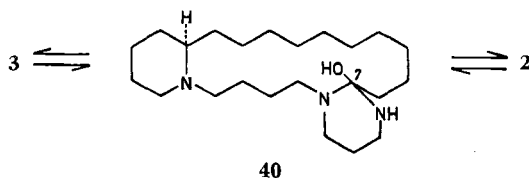
3. Isooncinotin (2). – Dieses mit **1** und **3** isomere Alkaloid der Formel **2** (MS. s. Fig. 5) ist kristallin. Im IR.-Spektrum (CHCl_3) zeigt es $-\text{NH}-$ ($3413, 3247 \text{ cm}^{-1}$) und $-\text{NH}-\text{CO}-$ ($1650, 1517 \text{ cm}^{-1}$) Absorptionen. Der CD. (CH_3OH) beträgt $[\theta]_{230} = 0$, $[\theta]_{197} = -6230$. Acetylierung lieferte das ölige N-Acetyl-Derivat **39** (*Schema 1*) ($M = 421$) mit infraroten (CHCl_3) Amidbanden bei 1626 (breit) und 1515 cm^{-1} (tert. und sek. Amid).

Reduktion mit LiAlH_4 in Äther gab die zu **39** korrespondierende sauerstofffreie Base mit $M = 393$. Im Gegensatz zu Oncinotin (**1**) und Neooncinotin (**3**) besitzt somit Isooncinotin (**2**) keine primäre Aminogruppe; alle Stickstoffatome sind in Ringe eingebaut.

Säurekatalysierte Hydrolyse von Isooncinotin (**2**), gefolgt von Veresterung und Acetylierung, gab den Diacetylerster **25** (*Schema 4*), der als Bestandteil des aus dem O/N-Gemisch erhaltenen Diacetylersters aufgetreten ist. Die Rf-Werte der Diacetylerster-Präparate waren gleich und ihre IR.-Spektren nicht signifikant voneinander verschieden. Der aus Isooncinotin erhaltene Diacetylerster **25** wurde *via* das Methoxyfluorid **33** durch Hofmann'schen Abbau in den Piperidincarbonsäureester **34** und das 1,3-Diaminopropanderivat **36** umgewandelt (*Schema 5*). Die Verbindungen wurden mit denen aus dem O/N-Gemisch in üblicher Weise identifiziert. Reduktion des aus Isooncinotin erhaltenen Piperidincarbonsäureesters **34** mit LiAlH_4 lieferte den Alkohol **37** mit CD. (Äthanol) $[\theta]_{230} = 0$, $[\theta]_{197} = -2400$. Isooncinotin besitzt somit die Struktur **2** und dieselbe absolute Konfiguration wie die beiden anderen Alkaloide.

Isooncinotin entstand beim Kochen des O/N-Gemisches mit Kalium-*t*-butylat in Toluol. Dabei wurde das Oncinotin (**1**) nicht verändert, das Neooncinotin (**3**) hingegen durch Transamidierung vollständig in Isooncinotin (**2**) umgewandelt. Oncinotin und Isooncinotin lassen sich chromatographisch voneinander trennen. Das reine Oncinotin wird durch Erhitzen mit Kalium-*t*-butylat, ebenso wie Isooncinotin, nicht verändert. Die ORD.-Kurven von natürlichem und aus Neooncinotin bereitetem Isooncinotin sind sehr ähnlich. Eine teilweise Neooncinotin \rightarrow Isooncinotin-Umwandlung wurde auch durch Kugelrohrdestillation des O/N-Gemisches bei $150\text{--}160^\circ/10^{-3}$ Torr und beim Erhitzen mit Ameisensäure beobachtet. Die Transamidierungs-

reaktion **3** → **2** verläuft zweifellos über das Zwischenprodukt **40**⁸⁾. Das Gleichgewicht liegt vollständig auf Seiten von **2**.



4. Die Massenspektren von Oncinotin (1), Neoocinotin (3), Isoocinotin (2) und einiger ihrer Abbauprodukte. – Die Massenspektren der Verbindungen **1** bis **15** sind charakteristisch und auch bei Isomeren, insbesondere von Oncinotin (**1**), Neoocinotin (**3**) und Isoocinotin (**2**), deutlich voneinander verschieden (vgl. Fig. 1, 2 und 5). Eine vollständige Interpretation des Fragmentierungsverhaltens ist zur Zeit nicht möglich (es müsste hierzu eine Reihe spezifisch deuterierter Derivate zur Verfügung stehen). Im Massenbereich zwischen m/e 70 und 140 finden sich zum Teil sehr intensive Signale, die Ionen zugeordnet werden können, die den Piperidinring enthalten oder sich vom Spermidinteil ableiten (vgl. z. B. [10]). Verbindungen, die eine oder mehrere N-Acetylgruppen enthalten, zeigen zusätzlich $[M - \text{COCH}_3]^+$ -Signale, z. B. **4/5**, **8/9**, **12/13** [10]. Speziell besprochen seien noch die Massenspektren des Diacetylestergemisches **24/25** (Fig. 6) und des einheitlichen Diacetylesters **25** (Fig. 7) (aus Isoocinotin). Im *Schema 8* sind die Fragmente aufgeführt, die dem Diacetylester **24** entstammen. Zunächst wird die im Piperidinring in α -Stellung haftende Seitenkette unter Bildung des Fragment-Ions **o** (m/e 296; Basispek) abgespalten. **o** geht unter Verlust der am Piperidinstickstoff haftenden Seitenkette in **p** (m/e 84, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$) über. Durch die in *Schema 6* gezeigte S_{Ni} -artige Reaktion entsteht unter Ladungstransfer auch das Fragment **q** (m/e 213, $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$). Dieses besitzt ähnliche strukturelle Merkmale wie **o**: es geht in **r** (m/e 100, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}$) und durch eine weitere S_{Ni} -artige Reaktion in **s** (m/e 114, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$) über.

Grundsätzlich gleich wie **24**[†] zerfällt **25**[†]. Die dem Übergang **o** → **q** entsprechende S_{Ni} -artige Reaktion von **t** aus **25** nach **u** erfordert einen siebengliedrigen Ring und sollte danach weniger glatt verlaufen als die erstgenannte Spaltung, die über einen sechsgliedrigen Übergangszustand abläuft. Dies gilt allgemein, wie gezeigt wurde [11], für am Stickstoffatom durch ω -N-Acylalkylamin-Reste substituierte Piperidinderivate. Das Fragment-Ion **q** im Massenspektrum von **24/25** ist somit wesentlich intensiver als das Fragment-Ion **u** im Massenspektrum von reinem **25** (vgl. Fig. 6 und 7). Der Unterschied wäre noch grösser ausgefallen, wenn man das Spektrum von **25** mit dem der reinen Verbindung **24** hätte vergleichen können. Die im Massenspektrum von **24/25** aufgefundenen S_{Ni} -artigen massenspektrometrischen Spaltungsreaktionen werden auch bei N,N',N''-Triacetylspermidin [13], N,N',N'',N'''-Tetraacetylspermin [14] und ähnlichen Verbindungen beobachtet (vgl. [15]).

Das Signal bei m/e 246 im Spektrum von **24/25** ist ein Dublett. Der weniger intensive Teil (ca. 10%) entspricht dem Ion **v** ($\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{NO}_2$). Es entsteht durch die zum Übergang **24**[†] → **o** alternative exocyclische α -Spaltung zum Piperidinstickstoff.

⁸⁾ Verwandte Ringerweiterungen durch Transamidierungsreaktionen werden z. Z. in unserem Laboratorium untersucht.

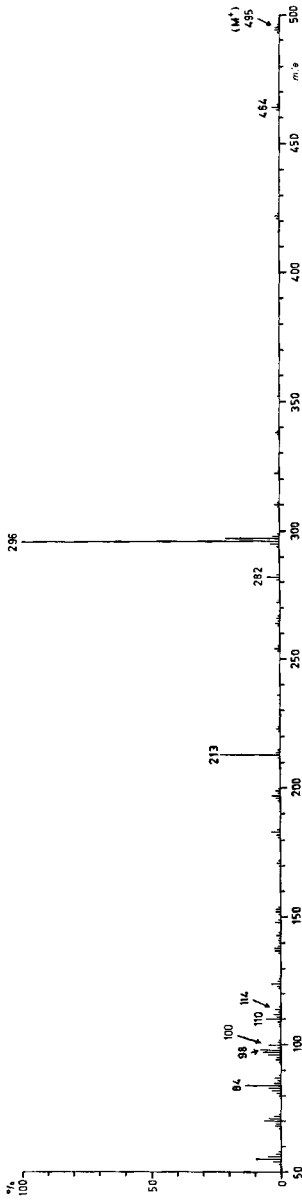


Fig. 6. Massenspektrum vom Gemisch der *N,N'*-Diacetylesther 24/25

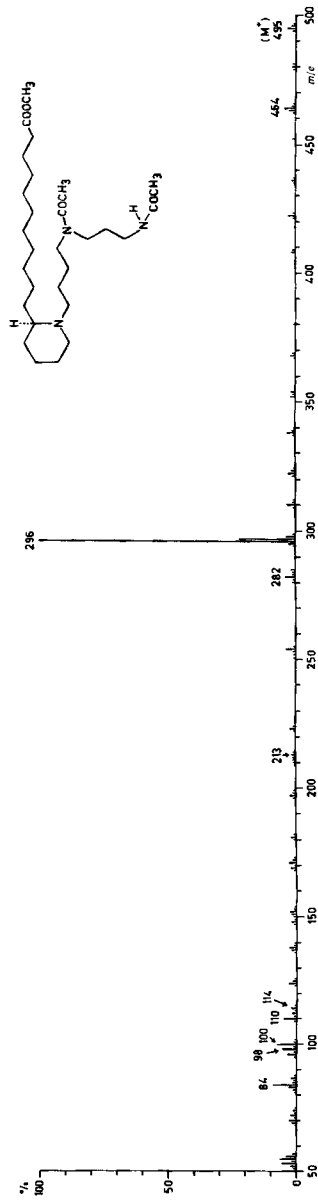
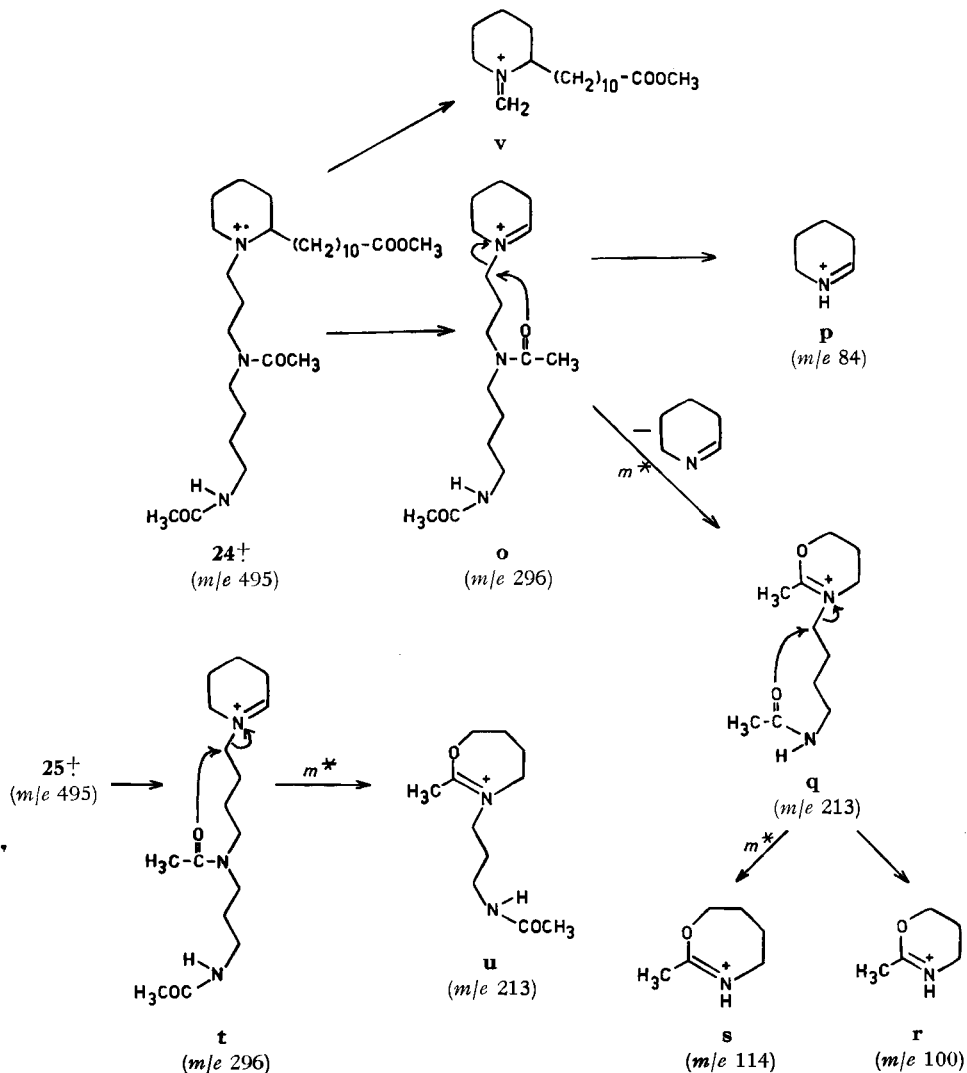


Fig. 7. Massenspektrum des *N,N'*-Diacetylesthers 25

Auch in den Spektren der Reduktionsprodukte **26/27** und deren Acetylderivate **28/29** treten die Fragment-Ionen auf, die den beiden oben genannten α -Spaltungen entsprechen. Im Falle von **26/27** besitzen diese die Masse 268, und im Falle des Gemisches **28/29** die Masse 310.

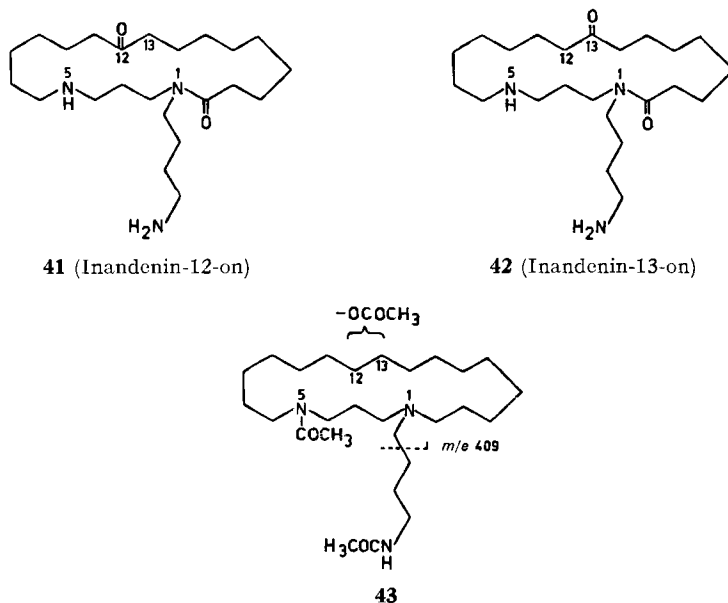
Schema 8



5. Schlussbemerkungen. – Einen verschiedenen Einbau von Spermidin in makrocyclische Lactam-Alkaloide findet man auch in der Reihe der *Lunaria*-Alkaloide, z. B. Lunarin und Lunaridin [16] [3] [17]. Es stellte sich nun die Frage, ob auch die beiden Alkaloide Inandenin-12-on (**41**) und Inandenin-13-on (**42**) (Schema 9), die als ca. $1/1$ -Gemisch aus *Oncinotis inandensis* WOOD & EVANS isoliert worden sind [3]

[18], ebenfalls Isomere mit γ -Aminopropyl-Seitenrest am N(1) und einem 22-gliedrigen Lactamring beigemischt enthalten. Dass das isolierte Alkaloidgemisch mindestens zu 95% nur aus **41** und **42** besteht, folgt z. B. aus dem massenspektrometrischen

Schema 9



Zerfall des Gemisches aus 5,N',O-Triacetyl-21-desoxo-inandenin-(12,13)-ol (**43**) (siehe Fig. 2 in [18]): Aus dem M^+ -Ion von **43** wird nämlich durch exocyclische α -Spaltung zum N(1) der Rest $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NHCOCH}_3$ abgetrennt. Das entstehende Ion mit m/e 409 ist das intensivste im Spektrum. Bei umgekehrtem Einbau der Spermidin-Einheit mit γ -Aminopropylrest am N(1) wäre durch dieselbe α -Spaltung ein intensiveres Signal bei m/e 423 ($M^+ - \cdot \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NHCOCH}_3$) zu erwarten. Im Spektrum von **43** tritt aber bei m/e 423 nur ein kleiner Pik mit der rel. Intensität ca. 6% auf, der von allerhöchstens 5% Isomeren stammen könnte.

Bausteine der Oncinotin-Alkaloide **1**, **2** und **3** sind offensichtlich Spermidin und in den Stellungen 12 und 16 funktionalisierte Palmitinsäure.

Zu danken haben wir den Herren Prof. M. B. Patel (Department of Pharmacy, University of Benin, Nigeria) für Pflanzenmaterial, Prof. J. C. Craig (San Francisco) für CD-Messungen, Dr. F. Burkhardt und Dr. K. Noack (F. Hoffmann-La Roche & Co AG, Basel) für UV.- und ORD-Messungen. Auch diese Arbeit wurde wiederum vom Schweizerischen Nationalfond zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt, wofür wir bestens danken.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. – IR.-Spektren, falls nicht anders angegeben, in Tetrachlorkohlenstoff; Angaben in cm^{-1} . Massenspektren (MS.) auf CEC-Gerät Typ 21-110 B (70 eV, Direkt einlass), Angaben der Signalschwerpunkte in m/e (rel. %); Hochauflösungsdaten durch die peak-matching-Methode. Abdampfoperationen im Vakuum bei maximal 45° Badtemperatur. Die

Kugelrohrdestillationen wurden im Luftbad ausgeführt. Zur Sichtbarmachung der Flecke diente das Kaliumjodoplatinat-Reagenz [19]. Säulenchromatographien, wenn nicht anders angegeben, an Aluminiumoxid (*Merck*, nach *Brockmann*; Aktivität II–III).

1. Isolierung und Charakterisierung der Alkaloide. – 1.1. *Isolierung.* 1 kg getrocknete Stammrinde von *Oncinotis nitida* BENTH. wurde gemahlen und mit einem Gemisch aus 2,7 l Methanol, 300 ml Wasser und 75 ml Eisessig während 20 Std. bei Zimmertemp. extrahiert. Die Extraktion wurde noch 3mal wiederholt. Die vereinigten Extrakte (ca. 12 l) wurden im Vakuum auf 1 l eingengt. Während der Konzentration schied sich eine braune, harzartige Substanz ab. Man goss die wässrig-methanolische Phase ab und wusch mit 1,5 l 5proz. wässriger Weinsäurelösung nach. Der harzartige Rückstand wurde in 500 ml Chloroform aufgenommen und der Chloroformauszug mit insgesamt 0,5 l wässriger Weinsäurelösung ausgeschüttelt. Die vereinigten weinsäuren Auszüge wurden während eines Tages bei 20° mit Äther und anschliessend mit 1 l Chloroform/Äthanol 2:1 extrahiert. Äther- und Chloroform/Äthanol-Auszüge wurden vereinigt, mit wenig Weinsäurelösung ausgeschüttelt – der Extrakt wurde mit der ursprünglichen wässrigeren Phase vereinigt – und nach dem Trocknen eingedampft: 10 g Rückstand A; keine Reaktion mit Kaliumjodoplatinat-Reagenz.

Die saure wässrige Phase wurde mit konz. Ammoniak auf $\text{pH} \approx 8$ gestellt und dann 5mal bei 20° mit je 1 l Chloroform ausgezogen; verbleibende wässrige Phase: P-8. Durch Zugabe von Ammoniak wurde der pH-Wert immer über 8 gehalten. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingedampft. Der Rückstand wurde in 500 ml Chloroform gelöst und diese Lösung 6mal mit je 100 ml 5proz. wässriger Salzsäure ausgeschüttelt. Die im Chloroform befindliche Substanz wurde mit dem Rückstand A vereinigt. Die salzsauren Auszüge wurden unter Kühlung mit einem starken Überschuss an konz. Ammoniak versetzt und anschliessend mit Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen Chloroformauszüge lieferten nach dem Trocknen und Eindampfen 3,2 g braunen harzartigen Rückstand (schwache Basen I). Die wässrige Phase P-8 wurde nun 2mal mit je 1 l Chloroform/Äthanol 2:1 ausgezogen. Die organischen Extrakte gaben nach dem Eindampfen 2,1 g gummiartigen Rückstand (schwache Basen II). Die Phase P-8 wurde anschliessend durch Zugabe von Natriumhydroxid auf $\text{pH} \approx 12$ gebracht und 4mal mit je 1 l Chloroform ausgezogen (wässrige Phase: P-12). Die in üblicher Weise behandelten Chloroformauszüge wurden im Vakuum eingedampft, wobei man 1 g braunen Rückstand erhielt (starke Basen). Die Lösung P-12 brachte man unter Kühlung mit konz. Salzsäure auf $\text{pH} \approx 5$, aus der mit Ammoniumreineckatlösung die Reineckate gefällt wurden. Diese wogen nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen ca. 6,5 g.

1.2 *Trennung der schwachen Basen I.* 420 mg schwache Basen I wurden mit Chloroform/Benzol 1:1 an 20 g Alox chromatographiert. Zunächst wurden 39 mg Vorlauf, dann 42 mg rohes Isooncinotin (**2**; $M = 379$) und schliesslich mit Chloroform + 10% Methanol 336 mg Oncinotin/Neooncinotin – Gemisch **1/3**, $M = 379$) eluiert, die als Öle anfielen.

Zur Reinigung des O/N-Gemisches hat man dieses anschliessend an präparativen Dünnschichtplatten (Aluminiumoxid GF₂₅₄, *Merck*) mit Chloroform/Methanol 9:1 chromatographiert. Die das Alkaloidgemisch enthaltende Zone wurde in wenig wässriger 0,5N Salzsäure aufgeschlämmt, hierauf zentrifugiert und der Rückstand 2mal mit Wasser nachgewaschen. Die wässrigen Auszüge wurden mit Ammoniak alkalisch gestellt, ausgeäthert und der Ätherrückstand mit reinem Benzol nachverdampft. Das so erhaltene ölige, dünnschichtchromatographisch einheitliche Präparat, bestehend aus ca. 70% *Oncinotin* (**1**) und 30% *Neooncinotin* (**3**), wurde mehrere Std. bei Zimmertemp. im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{25} = -32^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,107$; CH_3OH). – ORD. (Methanol, $c = 0,107$): Plankurve: 240 ($[\Phi] = -1040^\circ$), 365 ($[\Phi] = -340^\circ$), 436 ($[\Phi] = -220^\circ$), 589 ($[\Phi] = -120^\circ$). – UV. (95proz. Äthanol): nur Endabsorption. – IR.: 3330 (breit, $-\text{NH}_2$), 1642 (tert. Amid). – Äquiv.-Gew.: Gef.: 192 (Indikator: Bromkresolgrün). MS.: s. Fig. 2. $M^+ = \text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}$ (379,637) Ber. (C)— CH_3 0 (N)— CH_3 0% Gef. (C)— CH_3 0,00 (N)— CH_3 7,45%

Zur Reindarstellung von Isooncinotin wurde die oben erwähnte Rohfraktion (42 mg) an 10 g Alox mit Chloroform/Benzol 2:1 chromatographiert. Die chromatographisch einheitlichen Fraktionen wurden zusammengekommen und ergaben 23 mg *Isooncinotin* (**2**). Zur weiteren Reinigung wurde Isooncinotin bei 160–180°/10⁻³ Torr als farbloses Öl destilliert und aus sehr wenig Äther/

Pentan umkristallisiert. Die Kristalle wurden im Wasserstrahl-Vakuum getrocknet; sie schmolzen nach vorhergehendem Sintern bei 66–71° (*Kofler-Block*). Beim Trocknen im Hochvakuum wurde die Verbindung ölig. Das Destillat erstarrte nach einiger Zeit an der Luft und zeigte denselben Smp. $[\alpha]_D = -37^\circ \pm 7^\circ$ ($c = 0,067$, Methanol, aus ORD.). – ORD. (Methanol, $c = 0,067$): Plankurve: 240 ($[\Phi] = -1530^\circ$), 365 ($[\Phi] = -310^\circ$), 436 ($[\Phi] = -220^\circ$), 589 ($[\Phi] = -140^\circ$).

2. Umwandlung von Neonocinotin (3) in Isoocinotin (2); Reindarstellung von Oncinotin (1). – 190 mg Oncinotin/Neonocinotin-Gemisch (erhalten durch Chromatographie der «schwachen Basen I», vgl. Versuch 1.2.) in 15 ml abs. Toluol versetzte man mit 200 mg frisch sublimiertem Kalium-*t*-butylat. Nach 3stdg. Kochen unter Rückfluss säuerte man mit 1N Salzsäure an, dampfte ein, nahm den Rückstand in wässriger Kaliumcarbonat-Lösung auf und extrahierte erschöpfend mit Chloroform. Ausbeute: 164 mg Öl. Dieses Öl trennte man an zwei präparativen Alox-Dickschichtplatten (Chloroform + 5% Methanol, 2maliges Entwickeln) auf. Man erhielt 77 mg *Oncinotin* (1) (langsamer wandernd) und 40 mg *Isoocinotin* (2). – Die so erhaltenen 77 mg *Oncinotin* wurden nochmals unter denselben Reaktionsbedingungen behandelt und aufgearbeitet. Es liess sich keine weitere Bildung von Isoocinotin nachweisen. Ausbeute an *Oncinotin*: 42 mg⁹⁾.

Das durch Chromatographic aus der Droge gewonnene, dünnschichtchromatographisch einheitliche O/N-Gemisch, welches frei von Isoocinotin (2) war, enthielt nach der Hochvakuum-Destillation (150–160°/10⁻³ Torr) dünnschichtchromatographisch ca. 20% Isoocinotin. Eine Reindarstellung von *Oncinotin* (1) nach dieser Methode war jedoch nicht möglich.

Isoocinotin (2). Das durch Isomerisierung gewonnene Isoocinotin erwies sich in allen Eigenschaften (dünnschichtchromatographisch, Smp., IR.- und Massen-Spektren, ORD.) als identisch mit dem aus der Droge isolierten Alkaloid. – Isoocinotin ist unter den oben angegebenen Isomerisierungsbedingungen stabil; es lässt sich bei 160–180°/10⁻³ Torr unzersetzt destillieren.

Oncinotin (1). Die Substanz ist ein zähflüssiges Öl. $[\alpha]_D = -33^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,106$; CH₃OH). – UV. – (208 nm (log $\epsilon = 3,79$)) und IR.-Spektrum sind kaum unterscheidbar von demjenigen des 1/3-Gemisches (vgl. Versuch 1.2.). – ORD. (Methanol, $c = 0,106$): Plankurve: 240 ($[\Phi] = -1220^\circ$), 365 ($[\Phi] = -330^\circ$), 436 ($[\Phi] = -230^\circ$), 589 ($[\Phi] = -125^\circ$). – MS.: s. Fig. 1.

3. Reaktionen mit dem Oncinotin/Neonocinotin(1/3)-Gemisch. – Die folgenden Versuche wurden alle mit dem aus der Droge durch Chromatographie gewonnenen, dünnschichtchromatographisch einheitlichen O/N-Gemisch (vgl. Versuch 1.2.) ausgeführt. Es wurde in keinem Fall eine Diskriminierung der beiden Komponenten oder deren Derivate beobachtet.

3.1. *Desoxo-ocinotin* (6) und *Desoxo-neonocinotin* (7). 60 mg 1/3-Gemisch in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid 12 Std. bei 20° stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung mit Kalium-natrium-tartrat-Lösung erhielt man 55 mg eines farblosen Öles, das durch Chromatographie an Alox mit Chloroform/Methanol 94:6 und durch Destillation bei 170°/10⁻³ Torr gereinigt wurde. $[\alpha]_D^{25} = -31^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,100$; Methanol; aus ORD.). – UV. (Methanol): λ_{max} 195 nm (log $\epsilon = 4,05$). – ORD. (Methanol; $c = 0,100$): Plankurve: 220 ($[\Phi] = -4380^\circ$), 280 ($[\Phi] = -880^\circ$), 340 ($[\Phi] = -470^\circ$), 400 ($[\Phi] = -290^\circ$), 600 ($[\Phi] = -110^\circ$). – Im IR.-Carbonylbereich keine Banden. – MS.: 365 (M^+ , 49, C₂₃H₄₇N₃), 336 (37, C₂₁H₄₂N₃), 335 (12, C₂₂H₄₃N₂), 307 (47, C₂₀H₃₇N₂), 293 (29, C₁₉H₃₇N₂), 126 (100, C₈H₁₆N), 124 (51, C₈H₁₄N), 110 (30, C₇H₁₂N), 98 (94), 97 (62), 84 (82), 72 (44), 70 (55).

3.2. *N-Acetyl-desoxo-ocinotin* (8) und *N-Acetyl-desoxo-neonocinotin* (9). 7 mg der Desoxo-Verbindung 6/7 liess man mit 1 ml Pyridin/Acetanhydrid 1:1 16 Std. bei 20° stehen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das farblose Öl bei 160–170°/10⁻³ Torr destilliert. – IR.: 3460, 3311 (NH), 1678 (breit, Amidbande I), 1508 (Amidbande II). – MS.: 407 (M^+ , 44), 378 (24), 364 (15), 350 (8), 335 (16), 321 (12), 307 (54), 293 (48), 283 (19), 185 (22), 152 (16), 140 (29), 139 (27), 138 (21), 126 (85), 124 (53), 98 (100), 97 (73), 84 (85), 70 (57).

3.3. *N,N-Diacetyl-desoxo-ocinotin* und *N,N-Diacetyl-desoxo-neonocinotin*. Beim 4stdg. Kochen der Desoxobasen 6/7 mit Pyridin/Acetanhydrid unter Rückfluss und Abdampfen im

⁹⁾ Der Verlust von ca. 22 mg 1 ist sowohl auf teilweises Verharzen der Substanz durch die basischen Reaktionsbedingungen, als auch auf Verluste bei der Chromatographie zurückzuführen.

Vakuum entstanden aufgrund des MS. ein Gemisch von N,N-Diacetylverbindungen. – MS.: 449 (M^+ , 28), 420 (10), 407 (10), 335 (11), 307 (36), 293 (30), 227 (13), 205 (19), 126 (67), 124 (47), 110 (49), 98 (90), 84 (69), 80 (100).

3.4. *N-Acetyl-oincinotin (4) und N-Acetyl-neooincinotin (5)*. 600 mg rohes O/N-Gemisch wurden mit 3 ml Acetanhydrid/2 ml Pyridin 16 Std. bei 20° acetyliert und wie üblich aufgearbeitet. Zur Reinigung chromatographierte man an 20 g Alox (Chloroform/Benzol 4:1). Zunächst wurden 300 mg noch schwach verunreinigtes und dann 190 mg dünn-schichtchromatographisch einheitliches Acetylbasen-Gemisch eluiert. Für analytische Zwecke destillierte man das Präparat aus 4/5 bei 220–240°/10⁻³ Torr. – IR. (CHCl_3): 3448, 3322, 1661, 1623, 1515. – NMR.: 3,3 (m ; ca. 6 H, $\text{CH}_2 - \text{N} \begin{smallmatrix} \text{COR} \\ \text{R} \end{smallmatrix}$); 2,03 (s ; ca. 3 H; $-\text{NH}-\text{COCH}_3$); 1,3 (m ; Hauptabsorption). – MS.: 421 (M^+ , 96), 378 ($[M - 43]^+$, 14), 349 (18), 308 (9), 252 (9), 223 (8), 137 (61), 124 (58), 123 (100), 110 (90), 98 (76), 97 (74), 96 (94), 84 (92), 72 (34), 70 (69).

$\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_2$ (421,675) Ber (C)— CH_3 6,41% Gef. (C)— CH_3 6,38%

3.5. *Triamino-Derivate 10 und 11*. – 3.5.1. Aus *N-Acetyl-oincinotin (4) und N-Acetyl-neooincinotin (5)*. Zu einer Lösung von 156 mg der N-Acetylverbindungen 4/5 in 10 ml abs. Äther fügte man überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid und schüttelte 24 Std. bei 20°. Nach der üblichen Aufarbeitung trocknete man die Ätherphase mit Natriumsulfat und dampfte ein. Der Rückstand (100 mg farbloses Öl) wurde bei 140–150°/10⁻³ Torr destilliert. – MS.: 393 (M^+ , 29, $\text{C}_{25}\text{H}_{51}\text{N}_3$), 364 (7), 335 (18), 322 (15), 321 (12), 309 (44), 307 (25), 293 (18), 126 (57), 124 (30), 100 (34), 98 (100), 84 (50).

3.5.2. Aus *N-Acetyl-desoxo-oincinotin (8) und N-Acetyl-desoxo-neooincinotin (9)*. 5 mg 8/9, gelöst in 5 ml Tetrahydrofuran, reduzierte man mit einem Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid (5 Std., Rückfluss). Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man das Triaminderivat-Gemisch 10/11 (dünn-schichtchromatographischer Nachweis).

3.6. *N-Acetyltriamin-Derivate 12 und 13*. 14 mg des Triamingemisches 10/11 acetylierte man mit 1 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 (20°, 12 Std.). Anschliessend wurde zur Trockne verdampft, der Rückstand zwischen wässriger Natriumcarbonatlösung und Äther verteilt und die Ätherphase eingedampft. Den öligen Rückstand (10 mg) chromatographierte man (Alox, Benzol/Chloroform 4:1) und destillierte die einheitliche Hauptfraktion bei 170–180°/10⁻³ Torr. – IR.: 1645 (tert. Amid). – MS.: 435 (M^+ , 39, $\text{C}_{27}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}$), 406 (17), 392 (13), 335 (21), 321 (11), 307 (41), 293 (33), 213 (13), 152 (13), 140 (18), 138 (17), 126 (67), 124 (45), 112 (25), 110 (32), 98 (100), 97 (53), 96 (33), 84 (65).

3.7.1. *N-Acetyl-oincinotin-methofluorid (18) und N-Acetyl-neooincinotin-methofluorid (19)*. 30 mg der N-Acetyl-Derivate 4/5 löste man in 2 ml Benzol, fügte ebensoviel Methyljodid hinzu und liess 24 Std. bei 20° im Dunkeln stehen. Nun dampfte man zur Trockne ein. Der Rückstand (*N-Acetyl-oincinotin-methojodid (16) und N-Acetyl-neooincinotin-methojodid (17)*) gab folgendes MS.: 421 (M^+ der Norbase, 37), 378 (7), 349 (10), 308 (7), 252 (7), 223 (6), 142 (CH_3J^+ , 80), 137 (38), 127 (J^+ , 28), 124 (42), 123 (100), 110 (73), 98 (84), 97 (62), 96 (73), 84 (71), 70 (55).

Einen Teil des erhaltenen Methojodid-Gemisches 16/17 löste man in Aceton/Wasser 1:1 auf, filtrierte über einen Anionenaustauscher (Dowex-2, Fluorid-Form). Nach dem Eindampfen gab das quartäre *Fluorid 18/19* das folgende MS.: 435 (M^+ , Hofmann-Base, 11), 421 (M^+ , Norbase, 4), 420 (3), 380 (2), 363 (3), 266 (1), 224 (1), 201 (1), 124 (3), 123 (2), 112 (4), 111 (4), 110 (5), 98 (100), 84 (12), 70 (17).

3.7.2. *N-Acetyl-oincinotin-trideuteriomethofluorid (22) und N-Acetyl-neooincinotin-trideuteriomethofluorid (23)*. Aus dem 4/5-Gemisch erhielt man mit CD_3J nach Versuch 3.7.1. die entsprechenden deuterierten Verbindungen. – MS. der *deuterierten Jodide*: 421 (M^+ , 47), 378 (8), 349 (10), 308 (9), 252 (8), 145 (CD_3J^+ , 154), 137 (42), 127 (J^+ , 47), 124 (43), 123 (100), 110 (75), 101 (45), 98 (59), 97 (58), 96 (77), 84 (80), 70 (57). – MS. der *Methofluoride 22/23*: 438 (8), 421 (4), 420 (2), 383 (2), 366 (3), 269 (2), 227 (2), 225 (2), 124 (5), 123 (7), 114 (8), 112 (8), 110 (10), 101 (100), 87 (11), 84 (14), 73 (18), 70 (26).

3.8. *N,N-Dimethyl-oincinotin (14) und N,N-Dimethyl-neooincinotin (15)*. 12 mg 1/3 erhitzte man mit 2 ml 90proz. Ameisensäure und 1 ml Formalin 6 Std. auf dem siedenden Wasserbad. Nach Zugabe von 1 ml konz. Salzsäure wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit

gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und Äther aufgearbeitet. Der Ätherextrakt gab 8 mg eines farblosen Öles, das das erwartete MS. zeigte: 407 (M^+ , 60), 392 (12), 364 (9), 349 (24), 336 (9), 137 (14), 123 (35), 110 (24), 100 (31), 98 (35), 97 (41), 84 (41), 58 (100).

3.9. *N,N'*-Diacetyl-*oncinotinsäure-methylester* (**24**) und *N,N'*-Diacetyl-*neoncinotinsäure-methylester* (**25**) aus *Oncinotin* (**1**)/*Neoncinotin* (**3**). 220 mg **1/3** wurden mit 20 ml 2*N* Salzsäure im evakuierten Rohr 16 Std. auf 160° erhitzt. Anschliessend wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand getrocknet (212 mg) und mit 20 ml 2*N* abs. methanolischer Salzsäure 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand mit wässriger Natriumcarbonat-Lösung und Äther behandelt. Der Äther hinterliess 183 mg eines öligen Rückstandes, bei dem es sich um die Methylester der *Oncinotin*- bzw. *Neoncinotinsäure* handelte. Das Präparat gab infolge thermischer Unbeständigkeit kein MS.; es wurde mit 6 ml Acetanhydrid/3 ml Pyridin bei 20° während 14 Std. acetyliert. Nach dem Eindampfen wurde mit Natriumcarbonat-Lösung und Äther aufgearbeitet und das ölige Produkt (176 mg) mit Chloroform/Benzol 1:1 an 5 g Alox chromatographiert. Die Hauptfraktion gab 160 mg des im Titel genannten Gemisches, das zur Analyse bei 200–230°/10⁻³ Torr destilliert wurde. – IR.: 3356 (NH), 1745 (COOCH₃), 1678 und 1515 (Amidbanden I und II), 1639 (tert. Amid). – MS.: s. Fig. 6. Hoचाуflösungswerte: 495 (M^+ , C₂₈H₅₃N₃O₄), 296 (C₁₆H₃₀N₃O₂ ca. 90% + C₁₈H₃₄NO₂ ca. 10%), 282 (C₁₇H₃₂NO₂ ca. 90% + C₁₅H₂₈N₃O₂ ca. 10%), 213 (C₁₁H₂₁N₂O₂), 114 (C₆H₁₂NO), 100 (C₅H₁₀NO), 84 (C₅H₁₀N).

3.10. *Reduktion der Methylester 24 und 25 zu den Alkoholen 26 und 27*. 20 mg des Gemisches **24/25** in 20 ml Äther liess man mit einem grossen Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid 14 Std. bei 20° reagieren. Nach der Aufarbeitung mit gesättigter wässriger *Seignette*-Salz-Lösung und Äther erhielt man 18 mg eines farblosen Öls (**26/27**), das zur Reinigung im Hochvakuum bei 140–150° destilliert wurde. – IR.: 3600, 3350 (OH, NH); keine Carbonylbande. – MS.: 439 (M^+ , 1), 410 (1), 394 (1), 381 (2), 367 (2), 355 (3), 353 (6), 339 (2), 310 (7), 308 (8), 295 (15), 282 (6), 268 (86), 254 (19), 185 (7), 183 (11), 169 (7), 157 (7), 155 (5), 152 (8), 126 (17), 124 (15), 113 (32), 100 (59), 98 (100), 84 (49).

3.11. *Diacetylverbindungen 28 und 29*. Die übliche Acetylierung von **26/27** mit Pyridin/Acetanhydrid gab die öligen *O,N*-Diacetylverbindungen **28/29**, die bei 125–130° im Hochvakuum destilliert wurden. – IR.: 1745 (O–COCH₃), 1650 (>N–COCH₃). – MS.: 523 (M^+ , 5), 494 (4), 424 (4), 395 (7), 337 (6), 324 (5), 310 (72), 296 (12), 226 (75), 199 (35), 188 (19), 129 (27), 98 (100), 85 (45).

3.12. *Hofmann'scher Abbau von N,N'*-Diacetyl-*oncinotinsäure-methylester* (**24**) / *N,N'*-Diacetyl-*neoncinotinsäure-methylester* (**25**). 3.12.1. *Pyrolyse der Methofluoride 32/33*. 140 mg des Estergemisches **24/25** liess man in 40 ml Benzol mit 6 ml Methyljodid über Nacht bei 20° stehen. Anschliessend wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 ml 50proz. Methanol gelöst und diese Lösung über einen Anionenaustauscher (Dowex-2, F[⊖]) gegeben. Das eingedampfte Eluat war ein zähes Öl und stellte das *Methofluoridgemisch 32/33* dar; es zeigte folgendes MS.: 509 (3), 478 (1), 464 (1), 454 (1), 324 (2), 310 (16), 296 (42), 282 (3), 266 (2), 256 (10), 213 (20), 197 (2), 183 (2), 169 (4), 143 (5), 126 (4), 112 (11), 98 (100), 84 (20), 70 (28).

Die Methofluoride wurden in sechs Portionen im Kugelrohr bei 0,1 Torr/Luftbad destilliert. Zwischen 140 und 180° destillierten 86 mg einer aus den *Abbauverbindungen 34, 35 und 36* bestehenden Fraktion. Zwischen 180 und 210° destillierten 30 mg über, bestehend aus den Verbindungen **34** und **35** sowie aus den *Dealkylierungsprodukten 24/25*. Die Hauptfraktion liess sich chromatographisch (20 g Alox, Benzol/Chloroform 1:1) auftrennen: 46 mg **34** (grösster Rf-Wert), 5 mg **36**, 4 mg Gemisch aus **35** und **36** und 16 mg **35**.

3.12.1.1. *N-Methyl-2-(10'-methoxycarbonyl-decyl)-piperidin (34)*. 46 mg des rohen Abbauproduktes **34** wurden nochmals chromatographiert (3 g Silicagel; Chloroform und Chloroform/Methanol-Gemische bis zu 6% Methanol). Nach Eindampfen der Hauptfraktion erhielt man 15 mg eines Öles, welches einer Säure/Basen-Trennung (Schwefelsäure/Natriumcarbonat) unterworfen wurde. Nach Destillation des basischen Teiles bei 110–120°/0,01 Torr erhielt man ca. 13 mg **34** als farbloses Öl. – IR.: 1742 (COOCH₃). – MS.: 297 (M^+ , 1), 296 (2), 266 (3), 224 (1), 124 (1), 110 (1), 98 (100).

Die Substanz zeigte denselben Rf-Wert, IR.- und Massen-Spektren wie ein synthetisches, racemisches Präparat [7].

3.12.1.2. *N,5-Diacetyl-5-aza-7-en-1-ylamin (35)*. Das rohe Präparat **35** wurde durch Chromatographie (4 g Silicagel; Chloroform/Methanol 98:2) gereinigt. Die Hauptfraktion gab 14 mg

reines **35**, das im Hochvakuum bei 20° getrocknet wurde. – IR.: 3333 (NH), 1650 (Schulter), 1675 (breite N-Acetylbande), 1538 (Amidbande-II), 976 und 922 (C=CH₂). – MS.: s. Fig. 3. 212 (M⁺) = C₁₁H₂₀N₂O₂, 112 = C₆H₁₀NO.

Die Substanz erwies sich auf Grund von Rf-Werten, Farbreaktion, IR.- und Massen-Spektren als identisch mit einem synthetischen Vergleichspräparat [7].

3.12.1.3. *N,4-Diacetyl-4-azaoc-7-en-1-ylamin (36)*. Die 5 mg **36** waren dünn-schichtchromatographisch einheitlich. Nach Destillation (115–125°/0,01 Torr) erhielt man **36** als farbloses Öl. – IR.: 3378 (NH), 1678 (Amid I), 1637 (tert. Amid), 1515 (Amid II), 993 und 920 (C=CH₂). – MS.: s. Fig. 4. Das Abbauprodukt **36** erwies sich auf Grund von Rf-Werten, Farbreaktionen, IR.- und Massen-Spektren als identisch mit einem synthetischen Vergleichspräparat [7].

3.12.2. *Durch Behandlung mit Silberhydroxid*. Die Abbauprodukte **34**, **35** und **36** liessen sich auch durch den üblichen Hofmann'schen Abbau erhalten: Die Methojodide **30/31** aus 20 mg **24/25** löste man in 120 ml 50proz. Methanol und fügte unter N₂ frisch aus 40 mg Silbernitrat bereitetes Silberhydroxid zu. Nach Stehen über Nacht wurde über Hyflo-superpel filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand auf 160° bei 12 Torr erhitzt (1 Std.). Anschliessend wurde im Hochvakuum destilliert und wie vorangehend beschrieben aufgearbeitet. Man erhielt schliesslich 8 mg **34**, 3 mg **35** und Spuren von **36** neben Mischfraktionen und etwas **24/25**. Die Identifikation mit den vorangehend beschriebenen Präparaten erfolgte anhand der Rf-Werte und der MS.

3.13. *Reduktion des Abbauproduktes 34 aus 1/3*. 20 mg **34** in 10 ml Äther liess man mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid mehrere Std. bei 20° stehen. Anschliessend wurde gesättigte Seignette-Salz-Lösung zugesetzt und mit Äther aufgearbeitet. Der rohe Aminoalkohol **37** wurde durch Chromatographie an Alox (Benzol/Chloroform 1:1) gereinigt. Das Hauptprodukt wurde bei 120–125°/0,01 Torr als farbloses Öl destilliert. $[\alpha]_D^{25} = -21^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,089$; Methanol; aus ORD). – CD. ($c = 0,2$; 95proz. Äthanol): $[\Theta]_{230} = 0$, $[\Theta]_{197} = -4500$. – ORD. ($c = 0,089$; Methanol): Plankurve mit 220 ($[\Phi] = -780^\circ$), 240 ($[\Phi] = -620^\circ$), 260 ($[\Phi] = -480^\circ$), 280 ($[\Phi] = -350^\circ$), 300 ($[\Phi] = -250^\circ$), 400 ($[\Phi] = -120^\circ$), 600 ($[\Phi] = -50^\circ$). – IR.: 3600, 3200 (OH), keine Carbonylabsorption. – MS.: 269 (M⁺, 1), 268 (2), 112 (4), 98 (100).

4. *Reaktionen mit Isoconcinotin (2)*. – 4.1. *N-Acetyl-isoconcinotin (39)*. 12 mg Isoconcinotin (**2**) versetzte man mit 0,5 ml Acetanhydrid und 0,5 ml Pyridin. Nach Stehen über Nacht bei 20° wurde abgedampft und der Rückstand über 2 g Alox mit Chloroform filtriert. Man erhielt 12 mg eines farblosen Öles. – IR. (Chloroform): 3663 (NH, frei), 3322 (NH, cheliert), 1626 (breit, sek. und tert. Amid), 1515 (Amid II). – MS.: 421 (M⁺, 88), 392 (9), 378 (35), 364 (16), 350 (16), 312 (11), 308 (41), 280 (7), 223 (33), 137 (100), 124 (49), 110 (56), 98 (65), 97 (51), 96 (88), 84 (92), 70 (42), 69 (44).

4.2. *Reduktion von N-Acetyl-isoconcinotin (39)*. 6 mg der Verbindung **39** wurden in Äther mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid (20°/16 Std.) reduziert und die Reaktionsmischung wie üblich aufgearbeitet. Man erhielt 5 mg farbloses Öl. – MS.: 393 (M⁺, 38), 364 (13), 307 (10), 296 (11), 294 (17), 279 (14), 183 (12), 140 (23), 138 (30), 126 (19), 124 (28), 112 (43), 98 (100), 84 (54), 72 (30), 70 (27).

4.3. *N,N'-Diacetyl-neoconcinotinsäure-methylester (25)* (= *N,N'-Diacetyl-isoconcinotinsäure-methylester*) aus Isoconcinotin (**2**). 25 mg Isoconcinotin (**2**) wurden analog Versuch 3.9. hydrolysiert, verestert und acetyliert. Ausbeute: 32 mg öliges **25**. – MS.: s. Fig. 7. Dünn-schichtchromatographisch liess sich zwischen **25** und dem Gemisch von **24/25** (Versuch 3.9.) kein Unterschied feststellen.

4.4. *Hofmann'scher Abbau von N,N'-Diacetyl-neoconcinotinsäure-methylester (25)*. 30 mg des Methylesters **25** (Versuch 4.3.) löste man in 1 ml Benzol und 3 ml Methyljodid. Nach 2tägigem Stehen (20°) dampfte man ein und bereitete analog Versuch 3.12.1. das entsprechende Methoxyfluorid **33**. – MS.: 509 (2), 494 (1), 478 (2), 464 (1), 454 (3), 437 (1), 352 (1), 338 (1), 336 (1), 324 (2), 310 (38), 296 (70), 282 (4), 266 (2), 256 (30), 242 (2), 213 (4), 171 (3), 169 (2), 138 (3), 129 (6), 124 (4), 110 (12), 100 (21), 98 (100), 84 (28), 70 (12).

35 mg **33** wurden analog Versuch 3.12.1. in fünf Kugelrohren pyrolysiert. Die Destillate fasste man zusammen (27 mg) und chromatographierte sie präparativ an Silicagel (Chloroform mit 10% Methanol). Man erhielt 1,5 mg des Abbauproduktes **36** (grösster Rf-Wert), 4,2 mg **34** und 12 mg

Basen mit $M = 509$ und 495^6). Das Auftreten der Verbindung **35** konnte nicht festgestellt werden. - Die Verbindungen **34** und **36** wurden massenspektrometrisch und dünn-schichtchromatographisch (mehrere Lösungsmittelsysteme) mit den aus Oncinotin/Neoocinotin hergestellten Abbauprodukten (Versuch 3.12.) identifiziert.

4.5. Reduktion des Abbauproduktes **34** aus **2**. 3,5 mg **34** (aus **2**: vgl. Versuch 4.4.) reduzierte man analog Versuch 3.13. Das destillierte Öl zeigt die folgenden Eigenschaften: Dünnschichtchromatographisch identisch mit Alkohol **37** (Versuch 3.13.). CD. ($c = 0,05$; 95proz. Äthanol): $[\Theta]_{230} = 0$, $[\Theta]_{197} = -2400$.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Pinar, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* **56**, 2719 (1973).
- [2] M. M. Badawi, A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* **51**, 1813 (1968).
- [3] M. M. Badawi, K. Bernauer, P. van den Broek, D. Gröger, A. Guggisberg, S. John, I. Kompiš, F. Schneider, H. J. Veith, M. Hesse & H. Schmid, *Pure Appl. Chemistry* **33**, 81 (1973).
- [4] F. Schneider, K. Bernauer, A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* **57**, 403 (1974).
- [5] C. H. Eugster, R. Griot & P. Karrer, *Helv.* **36**, 1387 (1953).
- [6] M. Hesse, W. Vetter & H. Schmid, *Helv.* **48**, 674 (1965); M. Hesse, *Fortschr. chem. Forsch.* **8**, 608 (1967).
- [7] A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse & H. Schmid, F. Schneider & K. Bernauer, in Vorbereitung.
- [8] H. C. Beyerman, L. Maat, J. P. Visser, J. C. Craig, R. P. K. Chan & S. K. Roy, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **88**, 1012 (1969).
- [9] J. Cymerman Craig & S. K. Roy, *Tetrahedron* **21**, 401 (1965).
- [10] H. J. Veith, A. Guggisberg & M. Hesse, *Helv.* **54**, 653 (1971).
- [11] K. Sailer & M. Hesse, *Helv.* **51**, 1817 (1968).
- [12] E. Lerch & M. Hesse, *Helv.* **55**, 1883 (1972).
- [13] H. Bosshardt, H. J. Veith & M. Hesse, *Organic Mass Spectrometry* **6**, 325 (1972).
- [14] E. Schöpp & M. Hesse, *Helv.* **56**, 124 (1973).
- [15] H. Bosshardt & M. Hesse, *Angew. Chem.* **86** (1974), im Druck.
- [16] C. Poupat, H.-P. Husson, B. Rodriguez, A. Husson, P. Potier & M. M. Janot, *Tetrahedron* **28**, 3087 (1972); C. Poupat, H.-P. Husson, B. C. Das, P. Bladon & P. Potier, *ibid.* **28**, 3103 (1972).
- [17] E. W. Warnhoff, *Progr. Chemistry nat. Products* **28**, 162 (1970).
- [18] H.-J. Veith, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* **53**, 1355 (1970).
- [19] E. Schlittler & J. Hohl, *Helv.* **35**, 29 (1952).

⁶⁾ Dieses Basengemisch (12 mg) wurde nicht weiter aufgetrennt. Nach massenspektrometrischen Untersuchungen handelt es sich dabei um ein Gemisch von **25** und anderen Hofmann-Basen.

46. Synthese des (+)-Oncinotins

von Fernand Schneider, Karl Bernauer

Chemische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G. Basel

und Armin Guggisberg, Peter van den Broek, Manfred Hesse und Hans Schmid

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(19. XII. 73)

Summary. (\pm)-Oncinotin (**19**) is synthesized through the crucial intermediates **11** and **15**. By comparison of the synthetic product with natural (-)-ocinotin, it is found that the latter contains an isomeric substance, represented by structure **20**.