

120. Zur Kenntnis der stickstoffhaltigen Inhaltsstoffe von Castoreum

von **B. Maurer** und **G. Ohloff**

Firmenich SA, Forschungsabteilung, 1211 Genf 8

Herrn Prof. *V. Prelog* zu seinem 70. Geburtstag gewidmet

(22.III.76)

Investigation of the Nitrogen-containing Compounds of Castoreum. – *Summary.* Fourteen nitrogen-containing compounds, **2–15**, have been identified for the first time from the scent gland of the Canadian beaver. Seven of them, **2–8**, are closely related to the alkaloid (–)-castoramine (**1**), the only base isolated so far from this source.

Getrocknete Duftdrüsen des kanadischen Bibers (*Castor fiber* L.), unter dem Handelsnamen Castoreum (Bibergeil) bekannt, gehören neben Moschus, Zibet und Ambra zu den wertvollsten tierischen Drogen in der Parfümerie [1]. Die lederartig-tierische Geruchsnote sowie die fixierende Wirkung alkoholischer Zubereitungen sind als herausragende Eigenschaften dieses Grundstoffes erwähnenswert.

Eine Reihe von Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung dieses kostbaren Produktes führte, besonders durch die Arbeiten von *Lederer* [2] in den Vierzigerjahren, zur Identifizierung von etwa 40 Inhaltsstoffen. Seither sind keine nennenswerten Veröffentlichungen auf diesem Gebiet erschienen.

Obwohl die gefundenen Verbindungen (hauptsächlich Phenole und aromatische Carbonsäuren) den lederartigen Geruch verständlich erscheinen lassen, gelang mit ihrer Hilfe bis heute keine befriedigende synthetische Rekonstitution von Castoreum. Wir entschlossen uns deshalb zu einer erneuten Untersuchung, wobei wir fanden, dass die basischen Anteile (ca. 0,2% der handelsüblichen luftgetrockneten Drüsen) eine intensive, an Nikotin erinnernde Geruchsnote aufweisen, welche für den charakteristischen Geruch der Droge zweifellos mitverantwortlich ist. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die eingehende Analyse der Stickstoffbasen von Castoreum.

Neben dem bis heute einzigen aus Biberdrüsen isolierten Alkaloid (–)-Castorammin (**1**) identifizierten wir folgende mit **1** nahe verwandten Verbindungen: (–)-Isocastorammin (**2**), (–)-Desoxynupharidin (**3**), (–)-7-*epi*-Desoxynupharidin (**4**), (–)-1-*epi*-Desoxynupharidin (**5**), (–)-1-*epi*, 7-*epi*-Desoxynupharidin (**6**) und (–)-7-Demethyl-desoxynupharidin (**7**). Einer nur in Spuren vorkommenden Komponente ordneten wir aufgrund des Massenspektrums die Konstitution **8** zu. Als weitere Basen fanden wir das Isochinolin-Derivat **9** sowie die Pyrazine **10–15**.

(–)-*Castorammin* (**1**). Erst 16 Jahre nach seiner Isolierung [2a] konnte für dieses Alkaloid durch Überführung in (–)-Desoxynupharidin (**3**) [3] eine Konstitutionsformel abgeleitet werden, welche etwas später durch eine Totalsynthese [4] bestätigt wurde. Mit der bekanntesten relativen [5] und absoluten Konfiguration [6] [7] von (–)-Desoxynupharidin (**3**) sind auch die Struktur und absolute Konfiguration von **1**

Tabelle I. Stickstoffbasen aus *Castoreum*

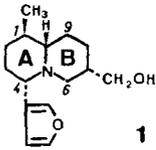
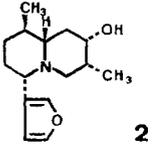
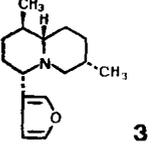
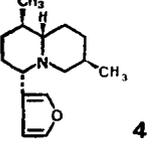
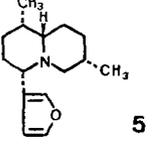
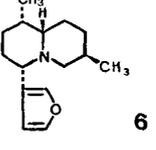
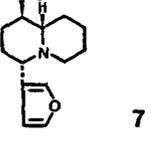
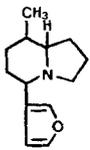
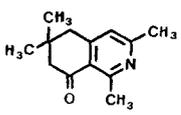
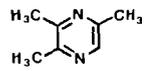
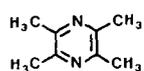
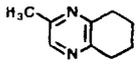
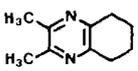
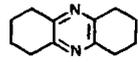
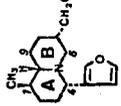
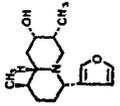
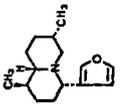
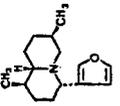
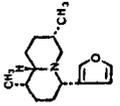
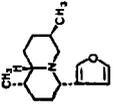
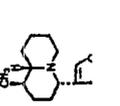
Strukturformel	Name	Konzentration ^{a)} (%)
	(-)-Castoramin	0,12
	(-)-Isocastoramin	0,024
	(-)-Desoxynupharidin	0,008
	-)-7- <i>epi</i> -Desoxynupharidin	0,001
	(-)-1- <i>epi</i> -Desoxynupharidin	0,002
	(-)-1- <i>epi</i> ,7- <i>epi</i> -Desoxynupharidin	0,001
	(-)-7-Demethyl-desoxynupharidin	0,002

Tabelle 1. (Fortsetzung und Schluss)

Strukturformel	Name	Konzentration ^{a)} %
	5-(3-Furyl)-8-methyl-octahydroindolizin	< 0,0002
8		
	1,3,6,6-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-8-on	0,001
9		
	Trimethylpyrazin	< 0,001
10		
	Tetramethylpyrazin	< 0,001
11		
	5,6,7,8-Tetrahydrochinoxalin	< 0,001
12		
	2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinoxalin	< 0,001
13		
	2,3-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinoxalin	< 0,001
14		
	1,2,3,4,6,7,8,9-Octahydrophenazin	< 0,001
15		

a) Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf teilweise getrocknete handelsübliche Biberdrüsen. Es handelt sich um approximative Werte, welche einerseits aus Gas-Chromatogrammen, andererseits aus isolierten Ausbeuten abgeschätzt wurden.

Tabelle 2. NMR-Spektren (90 MHz, CDCl₃) der Chinolizidin-Alkaloide 1-7. Chemische Verschiebung ($\delta_{\text{rms}} = 0$ ppm)/Multiplizität/Kopplungs-konstanten J in Hz; $\text{äq} = \text{äquatorial}$; $\text{ax} = \text{axial}$.

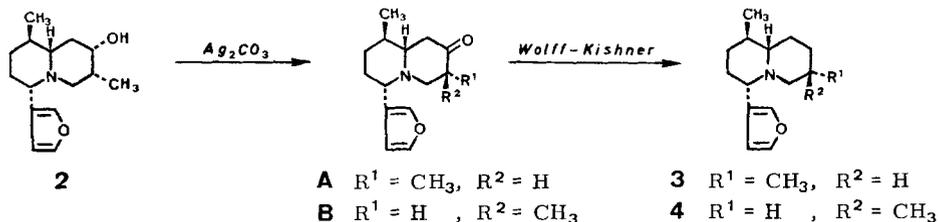
Strukturformel	CH ₃ an C(1)	CH ₃ (oder CH ₂) an C(7)	H an C(4) (ax)	H _α an C(6) (äq)	Furyl-Protonen α -Stellung	β -Stellung	andere Signale
	0,91/d/6; äq	3,80/AB-Teil eines ABX-Systems/ $J_{\text{AB}} \sim 11$	2,93/dd/7; ~ 7	3,08/dd/12; ~ 2	7,33/m/ <2 7,39/m/ <2	6,44/m/ <2	4,82/b, verschwindet nach Zugabe von D ₂ O; (-OH)
	0,91/d/6; äq	0,98/d/7; ax	2,88/dd/8; ~ 6 teilweise überdeckt	2,78/dd/12; 3 teilweise überdeckt	7,27/m/ <2 7,33/m/ <2	6,38/m/ <2	3,76/dt/11; 5 (H and C(8)) verschwindet bei Zugabe von D ₂ O; (-OH)
	0,90/d/5; äq	1,02/d/7; ax	2,96/dd/8; 6	2,69/dd/12; 3	7,28/m/ <2 7,33/m/ <2	6,40/m/ <2	
	0,91/d/5,5; äq	0,75/d/6; äq	2,7-3,0/m; schlecht aufgelöst; (2H)		7,28/m/ <2 7,35/m/ <2	6,44/m/ <2	
	1,12/d/7; ax	1,03/d/7; ax	2,6-2,9/m; schlecht aufgelöst; (2H)		7,27/m/ <2 7,33/m/ <2	6,42/m/ <2	
	1,04/d/6,5; ax	0,71/d/6; äq	2,65-2,90/m; schlecht aufgelöst; (2H)		7,24/m/ <2 7,33/m/ <2	6,40/m/ <2	
	0,91/d/5,5; äq	-	2,75-3,05/m; schlecht aufgelöst;		7,29/m/ <2	6,42/m/ <2	

gesichert. Die physikalischen und spektralen Eigenschaften der von uns isolierten Verbindung (s. exper. Teil) stimmen mit den veröffentlichten Daten [3] [4] [8] überein.

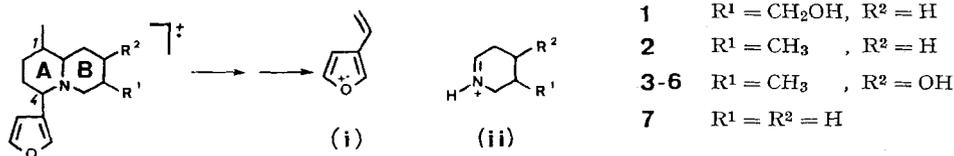
(–)-*Isocastorammin* (**2**). (NMR.-, IR.- und Massenspektrum s. Fig. 1). Dass es sich bei **2** um ein isomeres Castorammin handelt, ergibt sich vor allem aus den beinahe dekungsgleichen Massenspektren der beiden Verbindungen. Ausserdem beweist das Fragment *M*-135 bei *m/e* 114, dass die Hydroxylgruppe am B-Ring sitzt¹⁾. Im IR.-Spektrum (CHCl₃) lassen die starken *Bohlmann*-Banden [9] bei ca. 2800 cm⁻¹ ein *trans*-Chinolizidin-System und die Bande bei 3640 cm⁻¹ eine freie Hydroxylgruppe erkennen. Das NMR.-Spektrum zeigt u. a. zwei Dublette bei $\delta = 0,91$ (*J* = 6 Hz) und 0,98 ppm (*J* = 7 Hz), die bei der Integration je 3 Protonen ergeben. Ein Vergleich der entsprechenden Werte für die Verbindungen **3–6** (s. Tabelle 2) ergibt, dass das Signal bei 0,91 ppm einer äquatorialen Methylgruppe an C(1), dasjenige bei 0,98 ppm einer axialen Methylgruppe an C(7) zugeordnet werden muss. Die Aufspaltung des Signals bei 3,76 ppm (>CH–OH) in ein Triplet (*J* = 5 Hz) und ein Dublett (*J* = 11 Hz) beweist die axiale Lage des betrachteten Protons sowie seine Flankierung von zwei äquatorialen und einem axialen Kopplungspartner. Eine solche Anordnung der Protonen ist bei der gegebenen Konfiguration der beiden Methylgruppen nur möglich, wenn eine äquatoriale Hydroxylgruppe an C(8) sitzt.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurde **2** mit Silbercarbonat auf *Celite* zu einem Gemisch der Ketone **A** und **B**²⁾ (Verhältnis ca. 2:1) oxydiert (s. *Schema 1*). Dieses Epimerengemisch liess sich mit Base äquilibrieren, wobei das Gleichgewichtsverhältnis von **A** und **B** ca. 5:95 betrug.

Schema 1



1) In den Massenspektren der Verbindungen **1–8** findet man als häufigste Fragmente immer die Ionen (i) und (ii). (i) (*m/e* 94) ist als allen Spektren gemeinsames Ion nicht strukturspezifisch,



weil es neben dem Furanring nur C(3) und C(4) des A-Rings enthält. Die Masse von (ii) (**1** und **2** *m/e* 114, **3** bis **6** *m/e* 98, **7** *m/e* 84, **8** *m/e* 70) ist charakteristisch für die Bruttozusammensetzung des B-Rings. Über eine ausführliche Interpretation der Massenspektren von *Nuphar*-Alkaloiden sowie Diskussion der Fragmentierungsmechanismen s. [8].

2) Formeln von synthetischen (nicht natürlichen) Verbindungen sind mit *Buchstaben*, solche von natürlichen, aus *Castoreum* isolierten Verbindungen mit *Zahlen* bezeichnet.

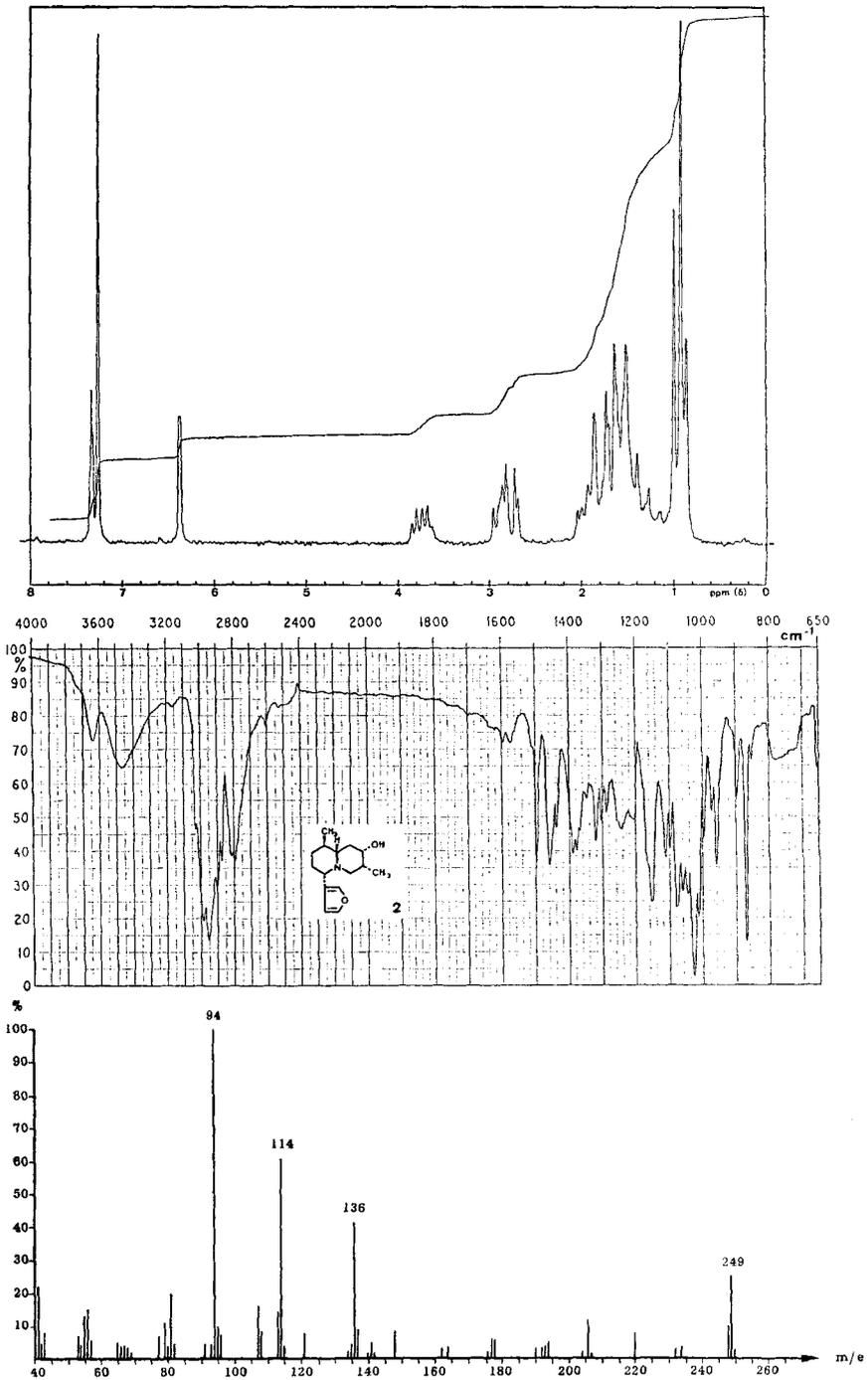


Fig. 1. NMR-, IR.- und Massenspektrum von (-)-Isocastoramin (2)

Dieser Versuch beweist das Vorliegen einer axialen Methylgruppe vicinal zur Hydroxylgruppe in **2**, was mit den Folgerungen aus dem NMR.-Spektrum übereinstimmt. Das äquilibrierte Ketongemisch liess sich nach *Wolff-Kishner* zu einem Gemisch von (–)-Desoxynupharidin (**3**) und (–)-7-*epi*-Desoxynupharidin (**4**) (Verhältnis 1:2) reduzieren, welches durch präparative Gas-Chromatographie getrennt werden konnte. Damit sind Struktur und absolute Konfiguration von **2** bewiesen. **2** scheint bis jetzt weder in der Natur gefunden³⁾ noch synthetisiert worden zu sein.

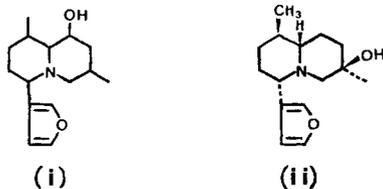
(–)-*Desoxynupharidin* (**3**). Das aus Castoreum isolierte **3** war mit einem authentischen, durch Abbau von (–)-Castoramin erhaltenen (s. exper. Teil) Präparat identisch, und seine spektralen Eigenschaften entsprachen den Literaturangaben [5] [6] [8] [11]. Die relative und absolute Konfiguration von **3** sind durch eine Röntgenstrukturanalyse des Hydrobromids gesichert [7]. Das natürliche Vorkommen von **3** blieb bis heute auf *Nuphar*-Arten beschränkt⁴⁾.

(–)-7-*epi*-Desoxynupharidin (**4**). Das Racemat von **4** war von *Bohlmann et al.* [5] synthetisiert worden. Später wurde (–)-**4** aus *Nuphar luteum* subsp. *variegatum* isoliert [13]. Die Spektraldaten der aus Castoreum isolierten Verbindung stimmen im wesentlichen mit den Literaturangaben überein und sind identisch mit denjenigen des Hauptproduktes **4**, erhalten durch *Wolff-Kishner*-Reduktion des Ketongemisches **A + B**.

(–)-1-*epi*-Desoxynupharidin (**5**) und (–)-1-*epi*,7-*epi*-Desoxynupharidin (**6**). Beide Alkaloide sind unseres Wissens bisher nicht in der Natur gefunden worden. Die Identifizierung erfolgte durch Vergleich ihrer IR.-Spektren mit den veröffentlichten Spektren [5] ihrer Racemate. Die vier diastereomeren Desoxynupharidine **3–6** lassen sich aufgrund von charakteristischen Unterschieden in der Fingerprint-Region (s. Fig. 2) eindeutig identifizieren. Die Massenspektren von **3–6** sind praktisch deckungsgleich, hingegen weisen die NMR.-Spektren wesentliche Unterschiede auf (s. Tabelle 2). Aus der Grösse der chemischen Verschiebungen und dem Wert der Kopplungskonstanten der Methyldoublette lässt sich die Konfiguration an C(1) und C(7) bestimmen. (Für die Korrelation von axialen Methylgruppen mit höheren δ -Werten und grösseren Kopplungen und von äquatorialen Methylgruppen mit niedrigeren δ -Werten und kleineren Kopplungen vgl. [14]).

(–)-7-*Demethyl-desoxynupharidin* (**7**). Das IR.-Spektrum von **7** (s. Fig. 3) sieht denjenigen der Dimethylverbindungen **3–6**, abgesehen von einigen charakteristischen Unterschieden in der Fingerprint-Region, sehr ähnlich. Auch bei **7** weisen starke *Bohlmann*-Banden (2750–2800 cm^{-1}) auf die Anwesenheit eines *trans*-Chinolidin-

³⁾ Zwei isomere Alkaloide, Nupharolidin (**i**) [10] und Nupharolutin (**ii**) [8] sind aus den Rhizomen von *Nuphar luteum* isoliert worden. Beide Verbindungen unterscheiden sich durch ihre Spektraldaten wesentlich von **2**.



⁴⁾ Übersichtsartikel über *Nuphar*-Alkaloide s. [12].

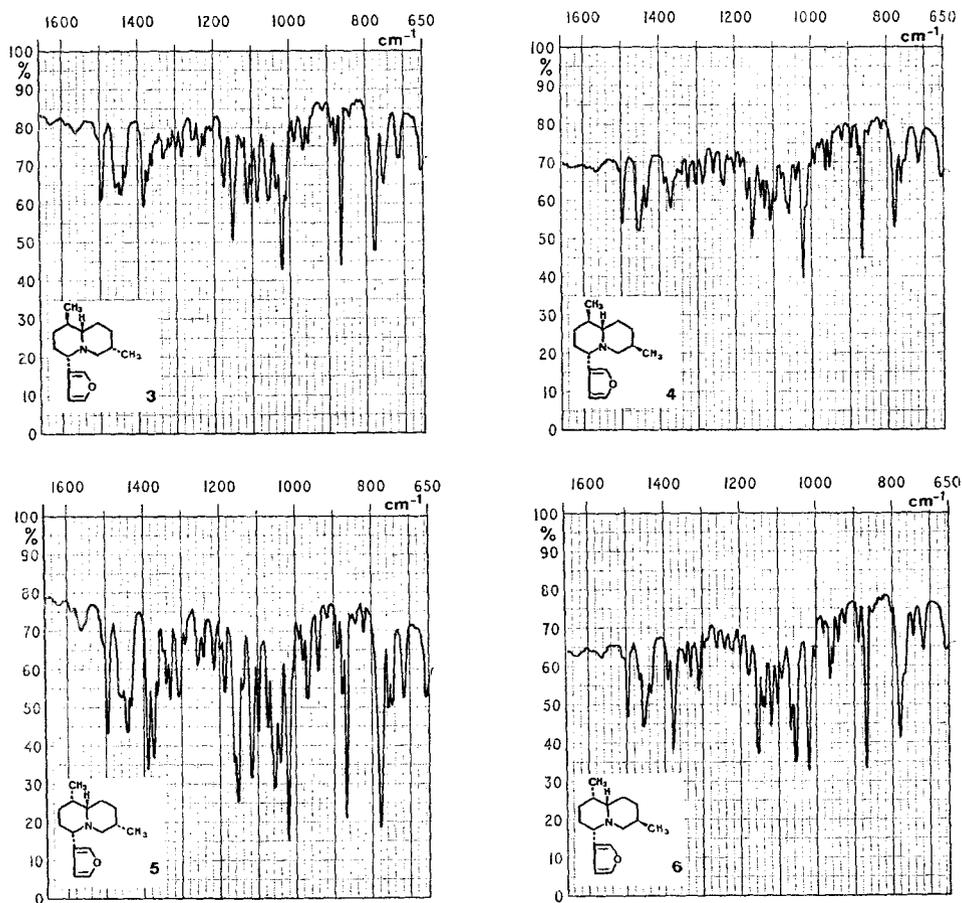


Fig. 2. IR-Spektren (Film) der diastereomeren Desoxynupharidine 3 bis 6 (Fingerprint-Region)

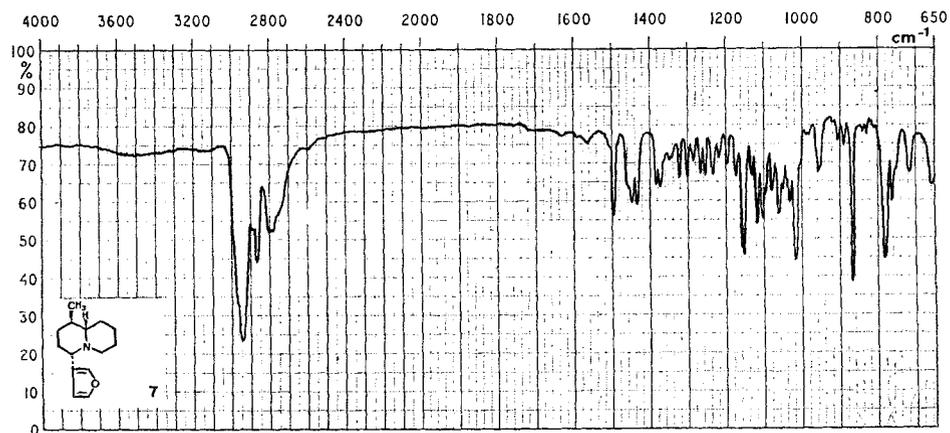
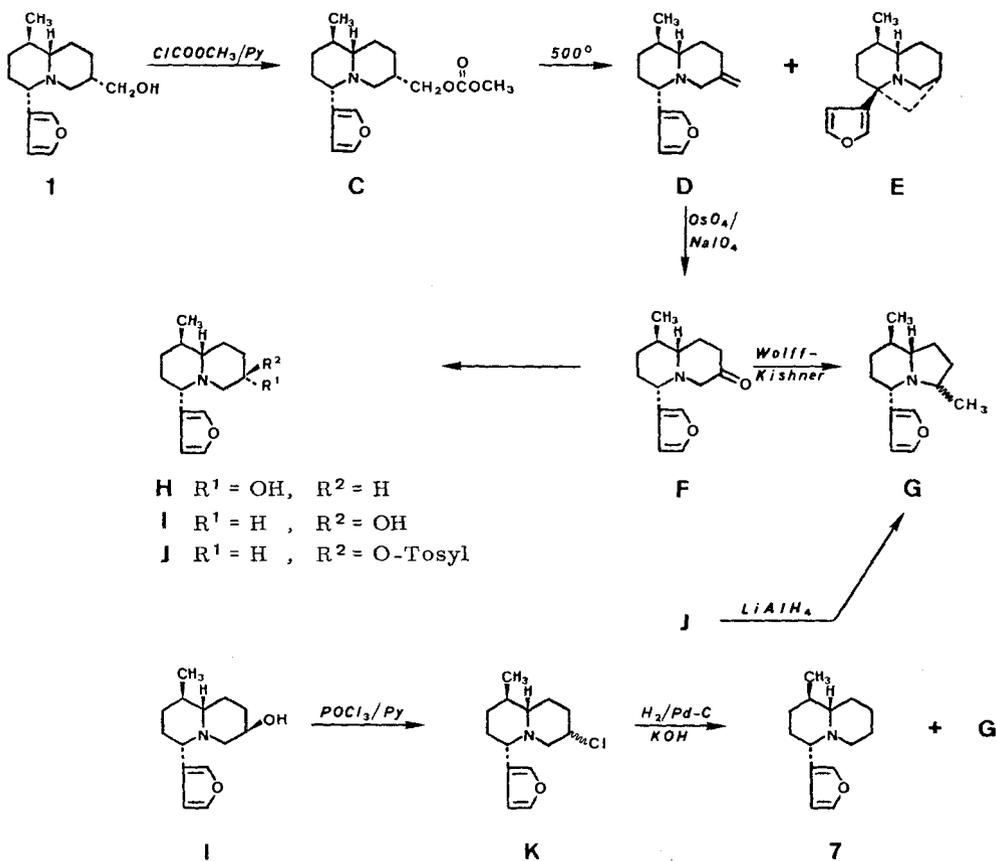


Fig. 3. IR-Spektrum (Film) von 7

Systems hin. Das Massenspektrum zeigt den gleichen Habitus wie dasjenige von Desoxy-nupharidin (**3**) (s. Fig. 4), nur besitzen das Molekel-Ion (m/e 219) und einige Fragment-Ionen (m/e 204, 190, 176, 164, 163, 162, 148, 110, 84, 83) eine um 14 (m/e)-Einheiten kleinere Masse als die entsprechenden Ionen von **3**. **7** unterscheidet sich von **3** somit durch das Fehlen einer Methylengruppe und zwar aus dem B-Ring oder der Methylgruppe an C(7). Dies wird durch das intensive Fragment-Ion $M-135$ bei m/e 84 bewiesen¹⁾. Das NMR.-Spektrum weist nur ein Dublett für eine sekundäre Methylgruppe auf. Die chemische Verschiebung und die Kopplungskonstante dieses Signals (0,91 ppm, $J = 5,5$ Hz) sind charakteristisch für eine äquatoriale Methylgruppe an C(1) (s. Tabelle 2). Damit kann für das neue Alkaloid nur die Struktur **7** formuliert werden. Aus Analogiegründen und wegen des stark negativen optischen Drehwertes besitzt **7** die gleiche absolute Konfiguration wie die übrigen Chinolizidin-Basen aus Castoreum. **7** ist unseres Wissens das erste *Nuphar*-Alkaloid mit 14 C-Atomen.

Zusätzlich zur spektroskopischen Evidenz wollten wir einen chemischen Struktur-beweis für **7** liefern. Dies geschah durch oxydativen Abbau von (-)-Castorammin (**1**) (s. Schema 2).

 Schema 2²⁾


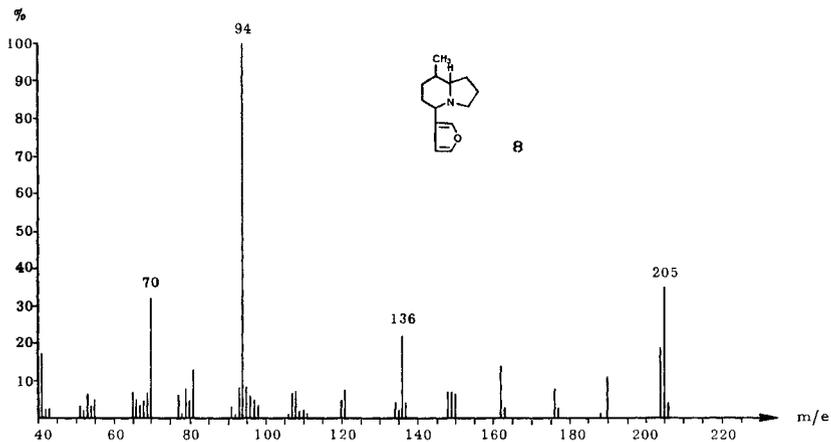
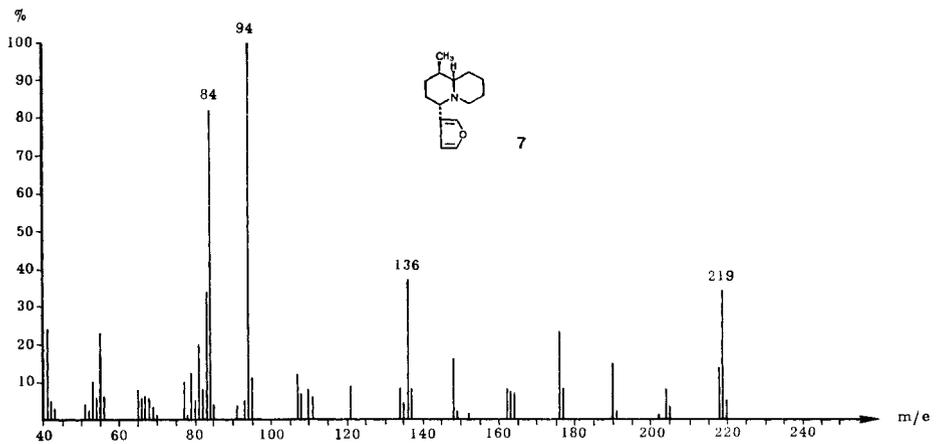
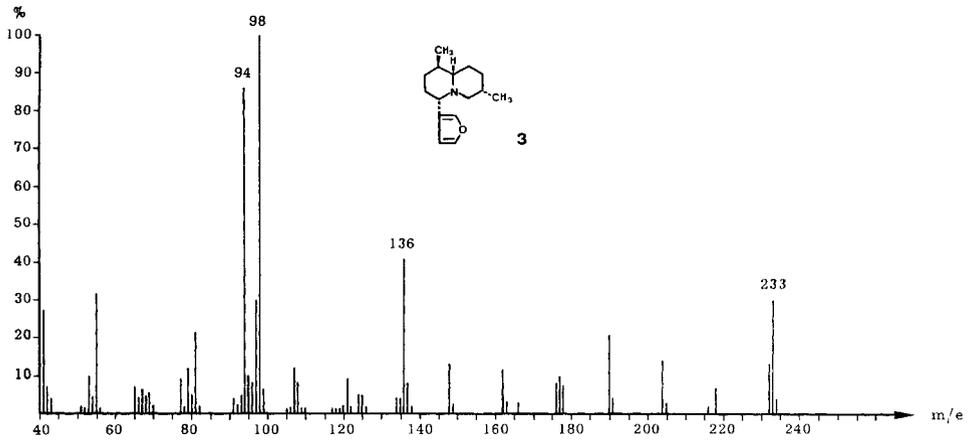
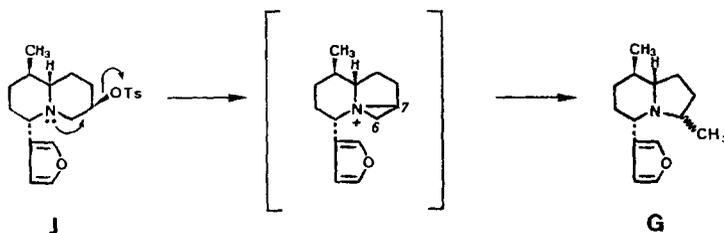


Fig. 4. Massenspektren (70 eV) der Verbindungen **3**, **7** und **8**

1 wurde mit Chlorameisensäuremethylester/Pyridin in den Kohlensäureester **C** übergeführt, dessen Pyrolyse (500°) neben der erwarteten Methylidenverbindung **D** das überbrückte Amin **E**⁵⁾ lieferte (**D/E** ca. 3:1). **D** wurde mit Osmiumtetroxid/Natriumperjodat zum Keton **F** oxydiert, dessen Reduktion nach *Wolff-Kishner* jedoch *nicht* zum gewünschten Chinolizidin-Derivat **7** führte, sondern ausschliesslich das Umlagerungsprodukt **G**⁶⁾ (als Epimerengemisch) lieferte. Die Reduktion des Ketons **F** mit LiAlH₄ verlief dagegen wie erwartet und führte zu einem chromatographisch trennbaren Gemisch der Alkohole **H** und **I** (Verhältnis ca. 1:5). Während die Reduktion des aus **I** erhaltenen Toluolsulfonates **J** mit LiAlH₄ wiederum nur das Umlagerungsprodukt **G** ergab⁷⁾, gelang schliesslich die Überführung von **I** in **7**, wenigstens teilweise, durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Chlorverbindung **K**. Auch bei dieser Reaktion wurde als Hauptprodukt die ringverengte Verbindung **G** gebildet. Das auf diesem Wege erhaltene **7** war nach Massenspektrum und Retentionszeit (Kapillarsäule) mit natürlichem 7-Demethyl-desoxy-nupharidin (**7**) identisch.

5-(3-Furyl)-8-methyl-octahydroindolizin (**8**). Von dieser Spurenkomponente war wegen Substanzmangels nur ein Massenspektrum verfügbar. Aufgrund der Ähnlichkeit der Massenspektren von **3**, **7** und **8** (s. Fig. 4) kann vermutet werden, dass es sich bei **8** um ein weiteres Glied einer homologen Reihe handelt. Das Fragment *M*-135 bei *m/e* 70 beweist, dass sich **8** von **7** durch das Fehlen einer Methylengruppe im B-

- 5) Die Struktur von **E** beruht auf den folgenden spektroskopischen Befunden: Das Massenspektrum zeigt ein intensives Molekel-Ion bei *m/e* 231, aber ein deutlich anderes Fragmentierungsverhalten als die isomere Verbindung **D**. Das ¹H-NMR.-Spektrum lässt die Anwesenheit eines β-substituierten Furanrings erkennen, jedoch fehlen Signale für olefinische Protonen, und auch das typische Multipllett bei ca. 3 ppm für das Proton an C(4) ist abwesend. Das Fehlen der *Bohlmann*-Banden im IR.-Spektrum beweist, dass kein *trans*-Chinolizidin-System mehr vorliegt. Die genannten Daten stehen im Einklang mit der für **E** formulierten Struktur, welche auch durch das ¹³C-NMR.-Spektrum bestätigt wird. So beweisen die Signale bei 58,56 (*t*), 61,55 (*d*) und 62,98 (*s*), dass das N-Atom an eine Methylengruppe, ein Methin und ein quartäres C-Atom gebunden ist.
- 6) Die Struktur von **G** ergibt sich vor allem aus dem Massenspektrum, dessen Basispik *M*-15 bei *m/e* 204 eine leicht absplaltbare Methylgruppe, d. h. ein α-methylsubstituiertes Amin anzeigt. Im NMR.-Spektrum sind zwei sekundäre Methylgruppen bei 0,64 (*d*, *J* = 6 Hz) und 0,90 ppm (*d*, *J* = 6 Hz) erkennbar. Die ungewöhnliche Lage des Signals bei 0,64 ppm erklärt sich durch den abschirmenden Ringstromeffekt des Furylrestes, denn die Methylgruppe am Fünfring befindet sich in gewissen Konformationen ca. 3 Å über der Ebene des aromatischen Ringes.
- 7) Die Tendenz zur Bildung von ringverengten Produkten muss ihre Ursache in der leicht erfolgenden intramolekularen nukleophilen Substitution an C(7) durch das N-Atom haben. Das



dabei erzeugte Aziridinium-Derivat wird in der Folge erwartungsgemäss nur an der C(6)-Methylengruppe nukleophil substituiert, was zur Bildung des Indolizidins **G** führt.

Ring unterscheidet¹⁾. Die Stellung der Methylgruppe an C(1) erscheint aus Analogiegründen sehr wahrscheinlich, wird jedoch durch das Massenspektrum nicht bewiesen. Die Frage nach der relativen und absoluten Konfiguration von **8** bleibt vorläufig offen.

1,3,6,6-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-8-on (**9**). Die Spektraldaten dieser Verbindung stimmen mit denjenigen eines kürzlich von *Demole* [15] im Aroma von *Burley*-Tabak gefundenen Alkaloids überein.

Pyrazin-Derivate 10–15. Bei den Pyrazin-Derivaten **10–15** handelt es sich durchwegs um bekannte Verbindungen, welche durch Vergleich der Spektraldaten mit denjenigen von authentischen Verbindungen identifiziert wurden. Während Trimethylpyrazin (**10**) und Tetramethylpyrazin (**11**) als Aromabestandteile von gerösteten Nahrungsmitteln weit verbreitet sind (vgl. [16]), fand man die weniger häufigen 5,6,7,8-Tetrahydrochinoxaline **12**, **13** und **14** u. a. im Aroma von geröstetem Kaffee [17]. 1,2,3,4,6,7,8,9-Octahydrophenazin (**15**) wurde unseres Wissens bisher noch nicht in der Natur nachgewiesen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Schmelzpunkte (Smp.) sind nicht korrigiert und wurden in offenen Kapillaren im Ölbad bestimmt. Die spezifischen Drehungen wurden in Chloroformlösung gemessen (Konzentration (*c*) in Klammern). Für die Aufnahme der Spektren dienten folgende Geräte: IR.: *Perkin-Elmer* 720 (Angabe der Bandenlage in cm^{-1} ; Abkürzungen für die Intensitäten: *s* = stark, *m* = mittel, *w* = schwach, *sh* = Schulter); ¹H- und ¹³C-NMR.: *Bruker* HFX-90/3-15" (CDCl_3 -Lösungen mit TMS ($\delta = 0$ ppm) als internem Standard; Abkürzungen: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *m* = Multiplett, *br.* = breites, unstrukturiertes Signal, *J* = Kopplungskonstante in Hz, $w^{1/2}$ = Signalbreite auf halber Höhe in Hz); Massenspektren (MS.): *Atlas* CH4 (Elektronenenergie 70 eV, Intensitäten des Molekel-Ions (*M*) und der häufigsten Fragment-Ionen sind in % des stärksten Signals (= 100%) angegeben). Gas-chromatographische Untersuchungen (GC.) auf gepackten Kolonnen wurden mit einem *Varian-Aerograph*-Gas-Chromatographen, Modell 1800, durchgeführt. Glaskolonnen: A. Silicon⁸⁾ 5% auf Chromosorb G⁹⁾, Länge 3 m, \varnothing 4 mm; B. Carbowax 20 M, 15% auf Chromosorb W 85 80/100 mesh, Länge 1,5 m, \varnothing 4 mm; Trägergas Helium (40 ml/Min.). GC./MS.-Kopplung: Massenspektrometer *Atlas* CH4 B (Separator-Temp. 250°, Ionenquellen-Temp. 250°, Elektronenenergie 70 eV) direkt gekoppelt mit Kapillarsäule (nach *Grob* [18]¹⁰⁾, Länge 33 m, \varnothing 0,31 mm, beschichtet mit Ucon HB 5100). Gas-Chromatograph: *Carlo Erba*, Fraktovap GT 450 (Temp. 80–170°, $\Delta T = 2^\circ/\text{Min.}$).

1. Isolierung und Charakterisierung. – In einem 25 l Ausrührgefäß wurden zu 8 l Äther unter Rühren 10 kg Castoreum¹¹⁾ gegeben und die Lösung 4mal mit je 1500 ml 10proz. Salzsäure extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden 4mal mit je 1500 ml Äther gewaschen, mit 50proz. Natronlauge alkalisch gestellt und 4mal mit je 1500 ml Äther extrahiert. Der Ätherextrakt lieferte nach 2maligem Waschen mit ges. NaCl-Lösung, Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen i. V. 21,3 g Rohbasen als gelbliches, nikotinartig riechendes Öl.

Eine Probe (300 mg) wurde im Kugelrohr destilliert (bis 150°/0,005 Torr) und das Destillat durch direkte GC./MS.-Kopplung untersucht. Die Hauptmenge (21,0 g) der Rohbasen wurde an 1 kg Aluminiumoxid *Woelm* (basisch, Akt. IV) chromatographiert, wobei folgende Fraktionen

⁸⁾ Silicon GE XE-60 (*Applied Science Laboratories Inc.*).

⁹⁾ Chromosorb G, DMCS treated and acid washed 60/80 mesh (*John Mansville Products Corp.*).

¹⁰⁾ Hergestellt von *H. + G. Jaeggi*, Labor für Gas-Chromatographie, 9043 Trogen, Schweiz.

¹¹⁾ Das für diese Untersuchung verwendete Castoreum wurde durch folgendes Verfahren gewonnen: 10 kg handelsübliche, teilweise getrocknete Biberdrüsen wurden fein zerhackt und mit siedendem Äthanol erschöpfend extrahiert. Der Extrakt wurde filtriert, durch Destillation bis 100° von der Hauptmenge des Lösungsmittels befreit und der dickflüssige Rückstand mit Diäthylphthalat auf das ursprüngliche Gewicht der Drüsen verdünnt.

erhalten wurden: *Fraktion A* (1,60 g, eluiert mit 360 ml Methylenchlorid; Mischfraktion, neben anderen Verbindungen die Basen **3** bis **15** enthaltend), *Fraktion B* (10,2 g, eluiert mit 900 ml Methylenchlorid; farbloses Öl, zu über 95% (-)-Castorammin (**1**) enthaltend), *Fraktion C* (1,50 g, eluiert mit 750 ml Methylenchlorid; kristalline Mischfraktion von **1** und **2**), *Fraktion D* (1,10 g, eluiert mit weiteren 750 ml Methylenchlorid; farblose Kristalle vom Smp. 104–107°, praktisch einheitliches (-)-Isocastorammin (**2**)), *Fraktion E* (1,35 g, eluiert mit 2000 ml Methylenchlorid; Mischfraktion, i.V. bis 160° nicht destillierbar, nicht weiter untersucht), *Fraktion F* (4,80 g, eluiert mit 2000 ml Methylenchlorid/Methanol 7:3; Gemisch von schwerflüchtigen, sehr polaren Verbindungen, nicht weiter untersucht).

Fraktion A (1,60 g) wurde an 400 g Aluminiumoxid *Woelm* (neutral, Akt.II) mit Petroläther (50–70°) → Petroläther/Methylenchlorid 7:3 chromatographiert. Die Basen **3** bis **9** und **12** bis **15** wurden in folgender Reihenfolge eluiert: **5** → **6** → **3** → (**13**, **14**, **15**) → (**12**, **8**, **4**) → (**7**, **9**). Analysenreine Verbindungen wurden aus angereicherten Chromatographie-Fractionen durch präp. GC. (Silicon, 150–220°, 6°/Min.) abgetrennt und durch ihre Spektraldaten charakterisiert.

Direkte GC./MS.-Kopplung. Diese Methode erlaubte, neben den isolierten Verbindungen **1** bis **9** und **12–15** zwei Pyrazin-Derivate (**10** und **11**) zu identifizieren, deren Menge für eine präparative Isolierung nicht ausreichte. Ausserdem liessen sich aus dem Gas-Chromatogramm der Gesamtfraktion die Konzentrationen der einzelnen Verbindungen abschätzen.

(-)-Castorammin (**1**). *Fraktion B* (10,2 g) wurde in 20 ml Äthanol gelöst, unter Eiskühlung tropfenweise mit 4,6 g konz. Schwefelsäure versetzt und die Lösung bis zur beginnenden Trübung mit Äther versetzt, worauf das Sulfat von **1** auskristallisierte. Das Salz wurde durch 2maliges Umkristallisieren aus siedendem Äthanol gereinigt und mit Äther/2 N NaOH in die freie, nun kristalline Base übergeführt. Ausbeute 8,92 g. Smp. 64,5–65,5° ([2a]: 65–66°), $[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$ (1,0) ([2a]: -84° (6,7% in Äthanol)). – IR. (CCl₄): identisch mit Literaturspektrum [4]. – NMR. (90 MHz): s. Tab. 2. – MS.: 249 (*M*, 26), 234 (3), 220 (10), 218 (11), 206 (16), 194 (5), 178 (8), 164 (5), 162 (5), 148 (8), 136 (45), 121 (8), 114 (82), 107 (16), 94 (100), 81 (22), 57 (19), 55 (22), 41 (21); identisch mit Literaturspektrum [8].

(-)-Isocastorammin (**2**). *Fraktion D* (1,10 g) wurde aus Methylenchlorid/Pentan umkristallisiert. Ausbeute 690 mg. Farblose Nadeln vom Smp. 109°, $[\alpha]_D^{20} = -124^\circ$ (1,0). Aus der Mutterlauge konnten weitere 310 mg leicht verunreinigtes **2** gewonnen werden. – IR. (CHCl₃): s. Fig. 1. – NMR. (90 MHz): s. Fig. 1 und Tab. 2. – MS.: s. Fig. 1.

(-)-Desoxynupharidin (**3**). Farbloses Öl, $[\alpha]_D^{20} = -90^\circ$ (1,0) ([6]: -105° (2,5% in Methanol), [19]: $-109,86^\circ$ (1,16% in Äthanol)). – IR. (Film): s. Fig. 2, vgl. [5] [19]. – NMR. (90 MHz): s. Tab. 2, vgl. [6]. – MS.: s. Fig. 4, vgl. [8] [11].

(-)-7-epi-Desoxynupharidin (**4**). Farbloses Öl, $[\alpha]_D^{20} = -75^\circ$ (1,0) ([13]: -89° (3,5% in Äthanol)). – IR. (Film): s. Fig. 2, vgl. [5]. – NMR. (90 MHz): s. Tab. 2, vgl. [13]. – MS.: 233 (*M*, 36), 218 (6), 204 (15), 190 (19), 177 (13), 162 (13), 148 (16), 136 (44), 121 (10), 107 (14), 98 (100), 97 (36), 94 (89), 81 (25), 69 (13), 55 (40), 41 (39).

(-)-7-epi-Desoxynupharidin (**5**). Farbloses Öl, $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$ (0,5). – IR. (Film): s. Fig. 2, vgl. [5]. – NMR. (90 MHz): s. Tab. 2. – MS.: 233 (*M*, 30), 218 (6), 204 (14), 190 (20), 177 (10), 162 (12), 148 (13), 136 (40), 121 (9), 107 (12), 98 (100), 97 (30), 94 (84), 81 (21), 65 (6), 55 (31), 41 (28).

(-)-7-epi,7-epi-Desoxynupharidin (**6**). Farbloses Öl, $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$ (1,0). – IR. (Film): s. Fig. 2, vgl. [5]. – NMR. (90 MHz): s. Tab. 2. – MS.: 233 (*M*, 29), 218 (5), 204 (12), 190 (19), 177 (10), 162 (10), 148 (12), 136 (41), 121 (8), 107 (11), 98 (100), 97 (30), 94 (84), 81 (21), 65 (6), 55 (31), 41 (26).

(-)-7-Demethyl-desoxynupharidin (**7**). Farbloses Öl, $[\alpha]_D^{20} = -85^\circ$ (0,5). – IR. (Film): s. Fig. 3. – NMR. (90 MHz): s. Tab. 2. – MS.: s. Fig. 4.

5-(3-Furyl)-8-methyl-octahydroindolizin (**8**). Farbloses Öl. – MS.: s. Fig. 4.

1,3,6,6-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-8-on (**9**). Spektraldaten (MS., IR.) identisch mit denen von [15].

Trimethylpyrazin (**10**). Nach Retentionszeit und MS. (vgl. [20]) identisch mit einem authentischen Präparat.

Tetramethylpyrazin (11). Nach Retentionszeit und MS. (vgl. [21]) identisch mit einem authentischen Präparat.

5,6,7,8-Tetrahydrochinoxalin (12). Diese Verbindung wurde nach einer modifizierten [17] Literaturvorschrift [22] aus 2-Chlorcyclohexanon und Äthylendiamin hergestellt. Das synthetische Präparat war mit natürlichem **12** identisch. Farbloses Öl. – IR. (Film): 3075 *m*, 1565 *w*, 1530 *w*, 1460 *m*, 1430 *s*, 1400 *s*, 1350 *m*, 1230 *m*, 1180 *m*, 1150 *s*, 1140 *sh*, 1075 *m*, 1050 *m*, 990 *m*, 935 *m*, 900 *m*, 855 *m*, 830 *m*, 740 *w*. – NMR. (90 MHz): *s*. [17] [23]. – MS.: 134 (*M*, 100), 133 (56), 119 (23), 106 (28), 93 (4), 79 (19), 67 (9), 52 (22), 41 (17), 39 (19); vgl. [17] [23].

2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinoxalin (13). Das synthetische Referenzpräparat (hergestellt aus 2-Chlorcyclohexanon und 1,2-Diaminopropan nach [17] und [22]) und natürliches **13** besaßen identische Spektraldaten. Farbloses Öl. – IR. (Film): 3060 *w*, 3020 *w*, 1530 *w*, 1460 *s*, 1455 *sh*, 1450 *sh*, 1430 *sh*, 1375 *s*, 1345 *m*, 1310 *m*, 1270 *m*, 1185 *m*, 1155 *m*, 1135 *s*, 1070 *w*, 1030 *w*, 1005 *w*, 985 *m*, 940 *w*, 915 *w*, 905 *w*, 860 *w*, 810 *m*, 735 *w*. – NMR. (90 MHz): 1,93 (*m*, 4H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,51 (*s*, 3H; $-\text{CH}_3$), 2,93 (*m*, 4H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 8,19 (*s*, 1H; arom. Proton); vgl. [17]. – MS.: 148 (*M*, 100), 147 (53), 133 (19), 120 (28), 107 (4), 106 (4), 93 (3), 80 (12), 79 (25), 77 (7), 66 (4), 52 (30), 39 (27); vgl. [17].

2,3-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinoxalin (14). Synthetisches (aus 1,2-Diaminocyclohexan und Diacetyl nach [17] und [22]) und natürliches **14** waren nach Retentionszeit und Spektraldaten identisch. Das Produkt wurde durch Sublimation (40°/0,005 Torr) gereinigt. Smp. 50–54,4° (Lit. [22]: 52,2–55,8°). – IR. (CHCl_3): 1455 *sh*, 1450 *sh*, 1440 *m*, 1430 *m*, 1405 *s*, 1365 *w*, 1350 *w*, 1190 *m*, 1140 *m*, 980 *m*, 955 *w*, 930 *w*, 865 *w*, 825 *w*. – NMR. (90 MHz): 1,90 (*m*, 4H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,49 (*s*, 6H; $2 \times -\text{CH}_3$), 2,89 (*m*, 4H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); vgl. [17]. – MS.: 162 (*M*, 100), 161 (40), 147 (11), 134 (16), 121 (22), 120 (10), 106 (5), 93 (8), 80 (16), 79 (27), 77 (7), 52 (27), 39 (9); vgl. [17].

1,2,3,4,6,7,8,9-Octahydrophenazin (15). Synthetisches **15** (aus 1,2-Diaminocyclohexan und 2-Chlorcyclohexanon nach [17] und [22]) und aus Castoreum isoliertes **15** waren in jeder Hinsicht (IR., NMR., MS. und Misch-Smp.) identisch. Farblose Kristalle vom Smp. 107–108°. – IR. (CHCl_3): 1455 *w*, 1435 *m*, 1425 *sh*, 1400 *s*, 1340 *m*, 1190 *w*, 1135 *m*, 980 *w*, 920 *w*, 875 *w*, 830 *w*, 815 *w*. – NMR. (90 MHz): 1,91 (*m*, 8H), 2,91 (*m*, 8H). – MS.: 189 (*M* + 1, 14), 188 (*M*, 100), 187 (31), 173 (4), 160 (35), 145 (2), 132 (8), 120 (2), 94 (2), 79 (13), 77 (10), 65 (3), 52 (14), 41 (6), 39 (8).

2. (–)-Desoxynupharidin (3) aus (–)-Castoramin (1). – Da die Überführung von **1** in **3** nach einer beschriebenen Methode [3] Schwierigkeiten bereitet, suchten wir nach einem anderen Verfahren.

(–)-Castoramin (**1**) (861 mg; 3,46 mmol) wurde nach der Methode von Galinovsky [24] in das Toluolsulfonat übergeführt und das rohe Toluolsulfonat (900 mg, 65% d. Th.; viskoses Öl) mit LiAlH_4 (400 mg) in trockenem Äther (15 ml) während 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Der Ansatz wurde durch tropfenweise Zugabe von H_2O hydrolysiert, in 10proz. Salzsäure (20 ml) aufgenommen, die saure wässrige Phase mit Äther gewaschen, mit 2 *N* NaOH alkalisch gestellt und mehrmals mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt lieferte nach dem Waschen mit ges. NaCl-Lösung, Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen i.V. einheitliches **3** (404 mg; 50% d. Th. bezogen auf **1**). Das farblose Öl wurde zur Analyse im Kugelrohr destilliert (120°/0,005 Torr). Die Spektraldaten und der optische Drehwert stimmen mit denjenigen von natürlichem **3** überein.

3. Überführung von (–)-Isocastoramin (2) in (–)-Desoxynupharidin (3) und (–)-7-epi-Desoxynupharidin (4). – (–)-Isocastoramin (**2**) (250 mg; 1,0 mmol) wurde mit Ag_2CO_3 auf Celite (6,4 g; Herstellung s. [25]) in Toluol (50 ml) während 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Filtrieren und Eindampfen des Filtrats erhielt man ein Gemisch (241 mg) der epimeren Ketone **A** und **B** (Verhältnis ca. 2:1). Die Zusammensetzung dieses Gemisches ergab sich aus dem NMR.-Spektrum (90 MHz, CDCl_3) durch Betrachtung des Intensitätsverhältnisses der C(7)-Methylsignale. **A**: 0,89 (*d*, *J* ~ 6 Hz; äquatoriales $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$), 1,20 (*d*, *J* = 7 Hz; axiales $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(7)$). **B**: 0,89 (*d*, *J* ~ 6 Hz; äquatoriales $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$), 0,88 (*d*, *J* ~ 6 Hz; äquatoriales $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(7)$). Beim Äquilibrieren (6 Std. bei 20°) des Epimerengemisches mit Natriumäthylat (200 mg Na

gelöst in 5 ml abs. Äthanol) wechselte das Verhältnis **A/B** von 2:1 auf 5:95. Das äquilibrierte Ketongemisch (150 mg; 0,607 mmol) wurde in einer Mischung von Diäthylenglykol (7 ml) und 80proz. Hydrazinhydrat (5 ml) gelöst und unter Zusatz von gepulvertem KOH (300 mg) während 2 Std. unter Rückfluss gekocht (Bad-Temp. 120°). Der Rückflusskühler wurde durch einen absteigenden Kühler ersetzt und die Bad-Temp. auf 200° gesteigert. Hydrazin und H₂O (und auch ein wenig Produkt!) destillierten ab. Man liess 3 Std. bei 200° sieden, kühlte ab und vereinigte Destillat und Rückstand. Der Ansatz wurde mit H₂O (50 ml) verdünnt und die alkalische Lösung mit Äther mehrere Male extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Man erhielt nach Destillation im Kugelrohr (120°/0,005 Torr) ein Gemisch (95 mg) von 65% (-)-7-*epi*-Desoxynupharidin (**4**) und ca. 35% (-)-Desoxynupharidin (**3**). Analytische Proben von **3** (Pik 2) und **4** (Pik 1) wurden durch präp. GC. (Silicon, 140–220°, $\Delta T = 6^\circ/\text{Min.}$) voneinander getrennt und aufgrund ihrer IR.-Spektren identifiziert. $[\alpha]_D^{20}$ des Gemisches von **3** und **4**: -70° (0,2).

4. 7-Demethyl-desoxynupharidin (7) durch oxydativen Abbau von (-)-Castoramin (1). – *Castoramin-methylcarbonat (C)*. Eine Lösung von 900 mg (3,61 mmol) (-)-Castoramin (**1**) in 20 ml trockenem Pyridin wurde bei 0° tropfenweise mit 5 ml Chlorameisensäuremethylester versetzt und anschliessend 4 Std. bei 20° gerührt. Der Ansatz wurde auf ges. NaHCO₃-Lösung gegossen und mit Pentan extrahiert. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde die Pentanphase eingedampft, wobei 1,10 g (99% d. Th.) Kohlensäureester **C** als gas-chromatographisch einheitliches Öl erhalten wurden. – IR. (Film): 3160 *w*, 2820 *m*, 2790 *m*, 1745 *s*, 1500 *m*, 1440 *s*, 1270 *s*, 870 *s*, 785 *s*. – NMR.: neben andern Signalen 3,71 (*s*, 3 H; $-\text{OCH}_3$) und 4,25 (*d*, *J* = 7, 2 H; $-\text{CH}_2\text{O}-$).

Pyrolyse von C. Eine Lösung des oben erhaltenen rohen Kohlensäureesters **C** (1,10 g; 3,58 mmol) in 5 ml Pentan wurde in einer Argon-Atmosphäre (330 Torr) durch ein auf 500° erhitztes Quarzrohr (innerer \varnothing 15 mm, Länge 1 m; beschickt mit Quarz-Füllkörpern) getropft. Am unteren Ende des Rohres sammelte man das Pyrolysat in drei hintereinandergeschalteten Kühlfallen. Das rohe Pyrolysat (610 mg) wurde mit Hexan an 15 g Aluminiumoxid (*Woelm* basisch, Akt. IV) chromatographiert, wobei zunächst 150 mg (18% d. Th.) des überbrückten Amins **E**, dann 390 mg (47% d. Th.) der erwarteten Methylenverbindung **D** eluiert wurden. Beide Verbindungen **D** und **E** stellen farblose Öle dar und wurden zur Analyse durch präp. GC. (Carbowax, 230°) gereinigt.

Spektraldaten von **D**: $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$ (4,0). – IR. (Film): 3100 *m*, 2810 *sh*, 2790 *m*, 2750 *w*, 1655 *m*, 1500 *m*, 1440 *m*, 1105 *s*, 1040 *s*, 1020 *s*, 895 *s*, 870 *s*, 785 *s*. – NMR. (90 MHz): 0,92 (*d*, *J* = 6, 3 H; $>\text{CH}-\text{CH}_3$), 2,98 (*m*, 1 H; $\text{H}-\text{C}(4)$), 3,29 (*d* mit weitreichender Kopplung, *J* = 12, 1 H; $\text{H}_{\text{äq}}-\text{C}(6)$), 4,60 und 4,66 (2 br. *s*, je 1 H; $>\text{C}=\text{CH}_2$), 6,46 (*m*, *J* < 2, 1 H; β -Furyl-H), 7,33 und 7,35 (2 *m*, *J* < 2, je 1 H; α -Furyl-H). – MS.: 231 (*M*, 94), 230 (25), 216 (28), 202 (13), 188 (10), 176 (16), 136 (18), 107 (14), 96 (59), 95 (50), 94 (100), 81 (29), 68 (22), 53 (16), 41 (30).

Spektraldaten von **E**: $[\alpha]_D^{20} = +9,3^\circ$ (1,0). – IR. (Film): *keine Bohlmann*-Banden, 1500 *m*, 1160 *m*, 1055 *m*, 1025 *m*, 870 *s*, 790 *s*. – NMR. (90 MHz): 0,87 (*d*, *J* = 6, 3 H; $>\text{CH}-\text{CH}_3$), 6,36 (*m*, *J* < 2, 1 H; β -Furyl-H), 7,31 (*m*, *J* < 2, 2 H; α -Furyl-H). – ¹³C-NMR. (CDCl₃, 22,63 MHz): 21,12 (*q*), 24,57 (*t*), 28,53 (*t*), 31,20 (*t*), 33,92 (*d*), 34,44 (*t*), 35,22 (*d*), 44,65 (*t*), 58,56 (*t*), 61,55 (*d*), 62,98 (*s*), 108,21 (*d*), 135,05 (*s*), 136,93 (*d*), 141,03 (*d*); in Klammern sind die aus dem «off»-Resonanz-entkoppelten ¹³C-NMR.-Spektrum entnommenen Multiplizitäten der Signale angegeben. – MS.: 231 (*M*, 94), 230 (24), 216 (69), 203 (40), 202 (85), 188 (28), 177 (26), 174 (31), 162 (100), 148 (13), 134 (20), 94 (25), 77 (18), 69 (18), 55 (18), 41 (41).

Keton F. Ein Gemisch von 390 mg (1,69 mmol) Methylidenverbindung **D**, 4 ml Äther, 4 ml Tetrahydrofuran und 4 ml H₂O wurde bei 20° mit 80 mg OsO₄ versetzt. Nach 5 Min. gab man 1,0 g (4,67 mmol) NaIO₄ hinzu und versetzte bis zur Lösung des Niederschlags mit H₂O. Man liess 20 Min. bei 20° rühren, goss den Ansatz auf ges. NaHCO₃-Lösung und extrahierte mit Äther/Pentan 1:1. Man erhielt 350 mg (89% d. Th.) rohes Keton **F**, welches wegen seiner Zersetzlichkeit ohne Reinigung sofort weiter verarbeitet wurde. Zur Analyse wurde eine Probe durch präp. GC. (Carbowax, 240°) gereinigt. Farbloses Öl, welches sich an der Luft allmählich unter Braunfärbung zersetzt. – IR. (Film): 3160 *w*, 2810 *m*, 2790 *m*, 1720 *s*, 1500 *m*, 870 *s*, 790 *s*. – NMR. (90 MHz): 1,02 (*d*, *J* = 5,5, 3 H; $>\text{CH}-\text{CH}_3$), 3,07 (*d* \times *d*, *J*₁ = 6, *J*₂ = 8, 1 H; $\text{H}-\text{C}(4)$), 3,33 (*d* mit weitreichender Kopplung, *J* = 15, 1 H; $\text{H}_{\text{äq}}-\text{C}(6)$), 6,38 (*m*, *J* < 2, 1 H; β -Furyl-H), 7,29 und 7,35 (2 *m*,

$J < 2$, je 1H; α -Furyl-H). – MS.: 233 (M , 12), 205 (19), 204 (14), 190 (11), 176 (11), 162 (21), 148 (9), 136 (26), 121 (13), 107 (18), 94 (100), 81 (22), 70 (24), 55 (19), 41 (39).

Wolff-Kishner-Reduktion von Keton **F**. Umlagerungsprodukt **G**. 200 mg (0,858 mmol) Keton **F**, 300 mg pulverisiertes KOH, 7 ml Diäthylenglykol und 5 ml 80proz. Hydrazinhydrat wurden 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Der Rückflusskühler wurde durch einen absteigenden Kühler ersetzt und die Bad-Temp. auf 200° erhöht. Man liess 2 Std. bei 200° kochen, kühlte ab, goss auf H₂O und extrahierte das Produkt mit Äther. Das Rohprodukt (108 mg) wurde durch präp. GC. (Silicon, 140–230°) gereinigt, wobei man ein farbloses Öl erhielt (60 mg), welches ein Epimerengemisch (ca. 2:1) darstellte und nicht weiter aufgetrennt wurde. Die Retentionszeit (Silicon) beider Epimeren war wesentlich kürzer als diejenige des isomeren (–)-7-Demethyl-desoxynupharidins (**7**).

Spektraldaten von **G**: IR. (Film): 3160 *w*, 2810 *m*, 1500 *m*, 1460 *m*, 1375 *m*, 1315 *m*, 1285 *m*, 1155 *s*, 1025 *m*, 1020 *sh*, 870 *s*, 785 *s*. – NMR. (90 MHz): 0,64 (*d*, $J = 6, 3$ H; CH₃ am Fünfring), 0,90 (*d*, $J = 6, 3$ H; CH₃ am Sechsring). – MS.: 219 (M , 9), 218 (6), 205 (16), 204 (100), 190 (3), 176 (4), 162 (3), 148 (3), 136 (7), 121 (4), 107 (7), 94 (60), 81 (12), 55 (9), 41 (16).

Reduktion von Keton **F** mit LiAlH₄. Alkohole **H** und **I**. 350 mg (1,5 mmol) rohes Keton **F** wurden mit 60 mg (1,5 mmol) LiAlH₄ in 20 ml Äther reduziert (2 Std. bei 20°). Das Rohprodukt (350 mg) enthielt die epimeren Alkohole **H** und **I** (Verhältnis ca. 1:5), welche durch Chromatographie an 10 g Aluminiumoxid (Woelm basisch, Akt. IV) mit Hexan/Äthylacetat 98:2 getrennt wurden. Der zuerst eluierte axiale Alkohol **H** (30 mg) stellt ein farbloses Öl dar und wurde durch präp. GC. (Carbowax, 240°) gereinigt. – IR. (Film): 3500 *s* br., 3160 *w*, 2820 *m*, 2790 *sh*, 1500 *m*, 1020 *s*, 975 *m*, 870 *s*, 785 *s*. – NMR. (90 MHz): 0,91 (*d*, $J = 6, 3$ H; >CH–CH₃), 2,84 (*d*, $J = 10, 1$ H, verschwindet nach Zusatz von D₂O; cheliertes OH), 2,84–3,11 (*m*, 2H; H–C(4) und H_{äq}–C(6)), 3,73 (doublettartiges *m*, 1H, geht nach H/D-Austausch in ein *m* mit $w/2 = 8$ über; H_{äq}–C(7)), 6,35 (*m*, $J < 2, 1$ H; β -Furyl-H), 7,27 und 7,33 (2 *m*, $J < 2$, je 1 H; α -Furyl-H). – MS.: 235 (M , 22), 220 (3), 218 (1), 206 (9), 192 (11), 178 (4), 164 (7), 148 (8), 136 (36), 121 (7), 107 (14), 100 (48), 94 (100), 81 (20), 70 (8), 55 (19), 41 (21).

Als zweite Verbindung wurde der äquatoriale Alkohol **I** (155 mg) eluiert und aus Hexan umkristallisiert. Ausbeute 100 mg, Smp. 134–135°, $[\alpha]_D^{20} = -83,8^\circ$ (1,0). – IR. (CHCl₃): 3650 *m*, 3400 *m* br., 3160 *w*, 2810 *m*, 1500 *m*, 1060 *s*, 1025 *s*, 875 *s*. – NMR. (90 MHz): 0,93 (*d*, $J = 5,5, 3$ H; >CH–CH₃), 1,49 (br., 1H, überdeckt, verschwindet beim H/D-Austausch; OH), 2,91–3,15 (*m*, 2H; H–C(4) und H_{äq}–C(6)), 3,62 (*m*, $w/2 = 22, 1$ H; H_{ax}–C(7)), 6,42 (*m*, $J < 2, 1$ H; β -Furyl-H), 7,31 und 7,35 (2 *m*, $J < 2$, je 1 H; α -Furyl-H). – MS.: identisch mit demjenigen von **H**.

Reduktion des Toluolsulfonates **J** mit LiAlH₄. 47 mg (0,2 mmol) Alkohol **I** wurden in 2 ml abs. Pyridin gelöst und bei 0° mit 76 mg (0,4 mmol) Toluolsulfochlorid versetzt. Man liess die Lösung 24 Std. bei 0° stehen und tropfte sie dann zu einer Lösung von 76 mg (2 mmol) LiAlH₄ in 5 ml abs. Äther. Man kochte 1 Std. unter Rückfluss, hydrolysierte mit 10proz. Natronlauge und extrahierte die alkalische Lösung mit Äther. Der Hauptpik des Rohproduktes (20 mg) wurde durch präp. GC. (Carbowax, 180°) isoliert und entsprach nach Massenspektrum und Retentionszeit dem Umlagerungsprodukt **G**. Im Reaktionsgemisch konnte das erwartete 7-Demethyl-desoxynupharidin (**7**) nicht nachgewiesen werden.

Reduktion des Alkohols **I** über die Chlorverbindung **K**. 7-Demethyl-desoxynupharidin (**7**). Eine Lösung von 10 mg Alkohol **I** in 2 ml Pyridin wurde bei 0° tropfenweise mit 0,5 ml POCl₃ versetzt und 48 Std. bei 0° aufbewahrt. Man goss auf Eis, versetzte mit 10 ml 10proz. Natronlauge und extrahierte mit Äther. Der Extrakt wurde mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Man erhielt 12 mg eines praktisch einheitlichen (GC). Rohproduktes, welches nach dem Massenspektrum die erwartete Chlorverbindung **K** darstellte. – MS.: 255 ($M + 2, 3$), 253 ($M, 9$), 218 ($M - 35, 24$), 204 (18), 136 (32), 118 (16), 107 (10), 94 (100), 81 (13), 65 (5), 55 (10), 41 (14).

Das rohe Chlorid (5 mg) wurde in 3 ml Äthanol gelöst und in Gegenwart von 200 mg KOH und 40 mg 10proz. Pd/C (Fluka) während 15 Std. bei RT. und gewöhnlichem Druck hydriert. Man filtrierte vom Katalysator ab und extrahierte das Produkt mit Äther. Das Rohprodukt erwies sich als ein Gemisch von vier Hauptkomponenten und wurde durch GC./MS.-Kopplung analysiert. Neben zwei unbekanntem Verbindungen mit langer Retentionszeit (8 bzw. 30% des Gemisches)

identifizierte man anhand der Retentionszeit (Kapillarkolonnen) und des MS. das Umlagerungsprodukt **G** (40%) sowie das erwartete 7-Demethyl-desoxy-nupharidin (**7**) (25%).

Wir danken Herrn Professor *E. Winterfeldt* für anregende Diskussionen und Herrn *W. Thommen* für die Aufnahme der NMR.-Spektren von sehr kleinen Substanzmengen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *E. Lederev* in *L. Zechmeister*, Fortschr. der Chemie org. Naturstoffe, Bd. VI, S. 87, 112, Springer-Verlag, Wien 1950.
- [2] a) *E. Lederev*, Bull. Soc. Chim. biol. 25, 1381 (1943) [Chem. Abstr. 40, 3809 (1946)]; b) *idem*, J. chem. Soc. 1949, 2115; *idem*, Perfumery Essent. Oil Rec. 40, 353 (1949).
- [3] *Z. Valenia & A. Khaleque*, Tetrahedron Letters 1959 (12), 1.
- [4] *F. Bohlmann, E. Winterfeldt, H. Laurent & W. Ude*, Tetrahedron 19, 195 (1963).
- [5] *F. Bohlmann, E. Winterfeldt, P. Studt, H. Laurent, G. Boroschewski & K. M. Kleine*, Chem. Ber. 94, 3151 (1961).
- [6] *C. F. Wong, E. Auer & R. T. La Londe*, J. org. Chemistry 35, 517 (1970).
- [7] *K. Oda & H. Koyama*, J. chem. Soc. (B) 1970, 1450.
- [8] *J. T. Wróbel, A. Iwanow, C. Braekman-Danheux, T. I. Martin & D. B. McLean*, Canad. J. Chemistry 50, 1831 (1972).
- [9] *F. Bohlmann*, Chem. Ber. 91, 2157 (1958).
- [10] *J. T. Wróbel & A. Iwanow*, Roczn. Chem. 43, 997 (1969) [Chem. Abstr. 71, 91720q (1969)].
- [11] *O. Achmatowicz, H. Banaszek, G. Spiteller & J. T. Wróbel*, Tetrahedron Letters 1964, 927.
- [12] *J. T. Wróbel* in *R. H. F. Manske*, The Alkaloids 9, 441 (1967).
- [13] *C. F. Wong & R. T. La Londe*, Phytochemistry 9, 659 (1970).
- [14] *T. M. Moynehan, K. Schofield, R. A. Y. Jones & A. R. Katritzky*, J. chem. Soc. 1962, 2637.
- [15] *E. Demole & C. Demole*, Helv. 58, 523 (1975).
- [16] *J. A. Maga & C. E. Sizer*, J. agric. Food Chemistry 21, 22 (1973).
- [17] *O. G. Vitzthum & P. Werkhoff*, J. agric. Food Chemistry 23, 510 (1975) und dort zit. Ref.
- [18] *K. Grob & J. A. Völlmin*, J. chromatog. Sci. 8, 218 (1970).
- [19] *M. Kotake, I. Kawasaki, S. Matsutani, S. Kusumoto & T. Kaneko*, Bull. chem. Soc. Japan 35, 1494 (1962).
- [20] *I. M. Goldman, J. Seibl, I. Flament, F. Gautschi, M. Winter, B. Willhalm & M. Stoll*, Helv. 50, 694 (1967).
- [21] *P. Friedel, V. Krampl, T. Radford, J. A. Renner, F. W. Shephard & M. A. Gianturco*, J. agric. Food Chemistry 19, 530 (1971).
- [22] *B. D. Mookherjee, M. G. Beets, A. O. Pittet, M. E. Mason, E. T. Theimer, M. S. Tibbetts, W. J. Evers, I. Katz, R. A. Wilson, R. Muralidhara, C. Giacino, E. A. Karoll & M. H. Voch* (International Flavors & Fragrances Inc.), Brit. Patent 1.310.771 [Chem. Abstr. 76, 25313 (1972)].
- [23] *J. P. Walradt, A. O. Pittet, T. E. Kinlin, R. Muralidhara & A. Sanderson*, J. agric. Food Chemistry 19, 972 (1971).
- [24] *F. Galimovsky & H. Nesvadba*, Mh. Chem. 85, 1300 (1954).
- [25] *M. Fieser & L. F. Fieser*, «Reagents for Organic Synthesis», Vol. 2, S. 363, Wiley-Interscience, New York 1969.