

278. Die Struktur des Bisindolalkaloides Amatain (= Grandifolin, Subsessilin)¹⁾

von Vincent C. Agwada²⁾, Jorge Naranjo³⁾, Manfred Hesse und Hans Schmid†

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

und Yves Rolland, Nicole Kunesch und Jacques Poisson

Centre d'Etudes Pharmaceutiques de Château-Malabry, France,
Equipe de Recherche Associée au CNRS, No. 317

und Asima Chatterjee

Department of Pure Chemistry,
University of Science, Calcutta, Indien

(11.VII.77)

The structure of the bisindole alkaloid amataine (= grandifoline, subsessiline)

Summary

Amataine (**1**) was isolated from the roots of *Hedranthera barteri* (HOOK. F.) PICHON (*Apocynaceae*). In comparison to the alkaloid vobtusine (**5**), which was isolated from the same plant, **1** contains two hydrogen atoms less. By reduction of **1** with H₂/PtO₂ or with NaBH₄ dihydroamataine (= isovobtusine, **13**) was formed which is isomeric to **5**. Acid catalysed water addition to **1** afforded hydratoamataine (**15**), which was reduced to **5** with NaBH₄. Thermolysis of **15** gave **1**. The difference between the two isomeric bases **5** and **13** has to be attributed to a different configuration at the spirocenter C(7). In contrast to **5** amataine (**1**) contains an ether bridge instead of a hydroxy group; this bridge is located between C(2') and C(8).

Einführung. - Das Bisindolalkaloid Amatain (**1**) wurde zusammen mit seinem Aceton-Kondensationsprodukt **2** aus der Wurzelrinde der westafrikanischen *Apocynaceae Hedranthera barteri* (HOOK. F.) PICHON (= *Callichilia barteri* (HOOK. F.) STAPF [3]) sowie aus den Blättern von *Voacanga grandiflora* MIQ. [4] und aus verschiedenen Pflanzenteilen von *Callichilia subsessilis* STAPF [5] isoliert. Amatain wurde aus den Blättern von *Voacanga grandifolia* MIQ. (ROLF.) (Grandifolin) [4] und aus den Blättern von *Callichilia subsessilis* STAPF (Subsessilin) [5] isoliert. Auch bei den zuletzt genannten Pflanzen handelt es sich um Apocynaceen.

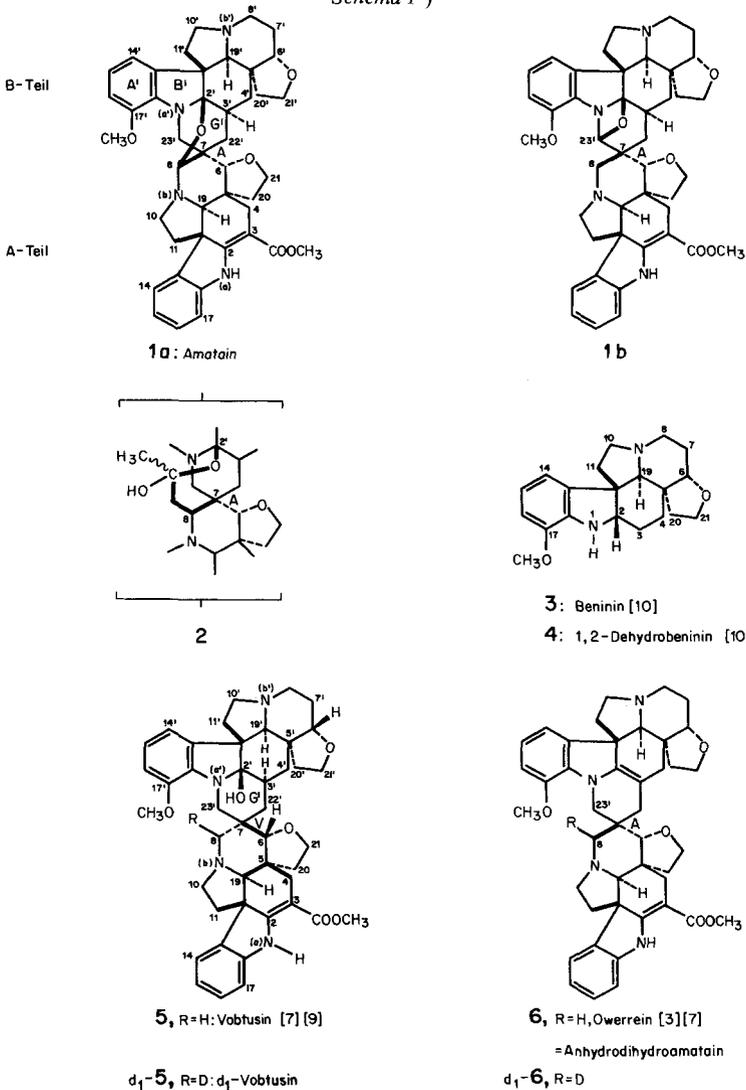
¹⁾ 164. Mitt. über organische Naturstoffe (Zürich), 163. Mitt. s. [1]; Alcaloides des Voacanga, Mémoire 17. (Châtenay-Malabry), Memoire 16. v. [2].

²⁾ Teil der Dissertation von V.V.A., Universität Zürich 1971; gegenwärtige Adresse: Department of Chemistry, Faculty of Physical Sciences, University of Nigeria, Nsukka Campus, Nigeria.

³⁾ Gegenwärtige Adresse: Universidad Catolica, PEPCE, Casilla 114-D, Santiago, Chile.

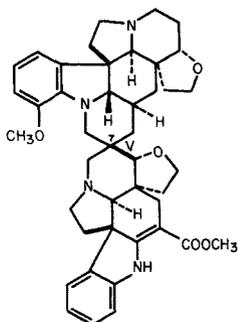
In den Wurzeln von *Hedranthera barteri* kommen neben Amatain (**1**) die folgenden Indolalkaloide vor [3]: Beninin (**3**), 1,2-Dehydrobeninin (**4**), Voacangin, Conoflorin (= Voaphyllin) und Lonicerin [6] sowie die Bisindolalkaloide Vobtusin (**5**), Owerrein (**6**), Gozilin (**7**), Callichilin und Voacamin (*Schema 1*). Die Blätter von *H. barteri* enthalten Vobtusin (**5**), das phenolische Desmethylvobtusin, Gozilin (**7**) sowie die «monomeren» Indolalkaloide Hedrantherin und 17-Hydroxyhedrantherin [7]. In *Callichilia subsessilis* kommen neben **1** Vobtusin (**5**) und Callichilin vor [8].

Schema 1⁴⁾

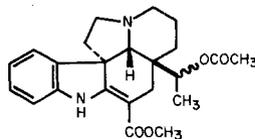


4) Für das Zentrum 7 bedeuten V = Vobtusin- und A = Amatain-Konfiguration.

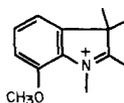
Schema 1, Fortsetzung



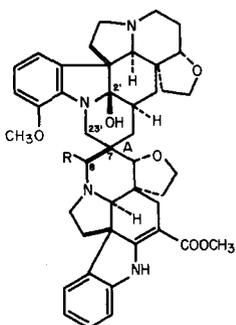
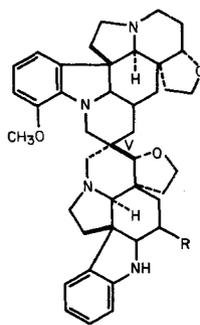
7, Gozilin [3][7]



8, (+)-Echitovenin [3]



10

13, R = H, Dihydroamatoin
d₁-13, R = D14, R = COOCH₃: Anhydro-
tetrahydrovobtusin16, R = H: Anhydro-decarbo-
methoxy-tetrahydrovobtusin

Für Amatain wird im folgenden aufgrund chemischer Umwandlungen und spektroskopischer Untersuchungen die Formel **1a** vorgeschlagen. Die alternative Struktur **1b** kann aufgrund der in dieser Arbeit angeführten Argumente nicht restlos ausgeschlossen werden; sie wird jedoch durch die in der folgenden Mitteilung angeführten Beweise hinfällig⁵⁾.

Eigenschaften von Amatain (1). - Amatain ($C_{43}H_{48}N_4O_6$, $M = 716$, Smp. 216-221° (Hexan), $[\alpha]_D^{26} = -262^\circ$ (CHCl₃)) gibt wie Vobtusin (**5**) mit Cer(IV)sulfat eine blaue Farbreaktion. Auch die spektroskopischen Eigenschaften von **1** und **5** [7] [10] [11] sind einander sehr ähnlich. Amatain zeigt im IR.-Spektrum (CCl₄) die Banden für NH (3401 cm⁻¹), die β -Anilino-acrylsäureester-Gruppierung und den

⁵⁾ In einer vorübergehenden Publikation [7], darin Fussnote ³⁾, wurden bereits die Strukturen **1a** und **1b** für Amatain angegeben. - Es sei darauf hingewiesen, dass die Numerierung der Atome in der vorliegenden und der folgenden Mitteilung verschieden sind.

Indolinkern (1684, 1613 und 1604 cm^{-1}); das Spektrum ist in der Region von 1400 bis 4000 cm^{-1} demjenigen von Vobtusin (**5**) sehr ähnlich. Auch die UV.-Spektren von **1** und **5** sind kaum unterscheidbar; die Subtraktion des Spektrums von Echitovenin (**8**) von demjenigen von Amatain (**1**) ergibt eine Kurve, welche dem Subtraktionsspektrum Vobtusin (**5**) minus Echitovenin (**8**) entspricht und für das 17-Methoxy-*N*-alkylindolin-Chromophor charakteristisch ist [10]. Amatain (**1**) ergibt nach 0,5-2,5 Std. Stehen in konzentrierter Salzsäure ein UV.-Spektrum, welches sehr ähnlich demjenigen von Anhydrovobtusin (**9**) in konzentrierter Salzsäure ist, vgl. [3] [10]. Dies spricht dafür, dass Amatain (**1**) in konzentrierter Salzsäure die Partialgruppierung **10** enthält.

Das NMR.-Spektrum von Amatain (**1**) ist durch folgende Signale charakterisiert: *s* bei 8,98 ppm (HN), *d* mit Feinaufspaltung bei 7,55 ppm ($J=8$ Hz, H-C(14); der Kopplungspartner liegt bei *ca.* 6,95 ppm; Entkopplungsexperiment), *m* zwischen 7,4-6,5 ppm (6 aromatische H), *s* bei 4,75 ppm (H-C(23') von **1b** oder H-C(8) von **1a**), *s* bei 4,18 ppm (H-C(6), H-C(19) oder H-C(19')), zwei *s* bei 3,78 und 3,76 ppm (aromatische CH_3O - und COOCH_3 -Gruppen) sowie ein *d* ($J=16$ Hz) bei 2,61 ppm. Durch INDOR-Experimente (vgl. [12]) lässt sich zeigen, dass der Kopplungspartner des letzterwähnten H-Atoms bei 2,03 ppm absorbiert; diese beiden Absorptionen stammen von den Protonen einer isolierten Methylengruppe, wahrscheinlich von 2 H-C(4). Das NMR.-Spektrum von Vobtusin (**5**) ist u.a. durch ein *d* bei 5,13 ppm ($J=14$ Hz) gekennzeichnet, das einem H an C(23') zugeschrieben wird. Dieses Signal fehlt im Spektrum von Amatain. Auch unterscheiden sich die NMR.-Absorptionen von **1** bei hohem Feld deutlich von denjenigen des Vobtusins.

Amatain (**1**) enthält zwei H-Atome weniger als Vobtusin (**5**). Wird *a priori* eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit zwischen **1** und **5** angenommen, so kann der Mindergehalt von zwei H-Atomen durch eine der folgenden Unterschiede bedingt sein: a) **1** enthält eine C,C-Doppelbindung mehr als **5**; b) **1** enthält einen Ring mehr als **5**; c) **1** enthält anstelle der Hydroxylgruppe in **5** eine Carbonylgruppe; d) **1** enthält anstelle der Hydroxylgruppe von **5** einen Ätherring.

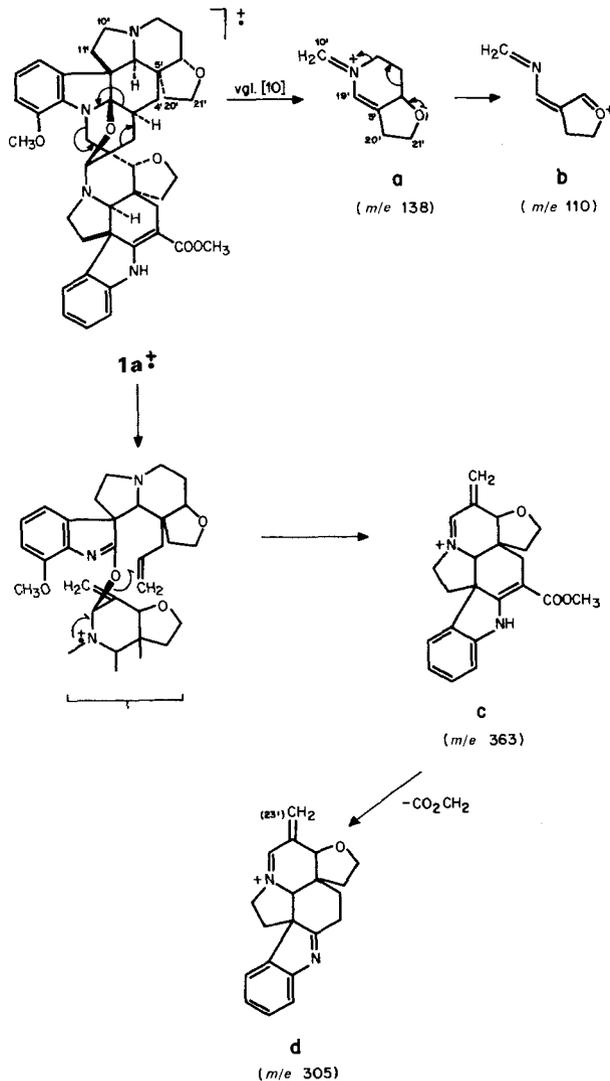
Das Massenspektrum von Amatain (**1**) zeigt die «Vobtusinpike» [10] *m/e* 138 (**a**), 110 (**b**), 363 (**c**) und 305 (**d**) (Schema 2). Die Pike *m/e* 363 ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$) und *m/e* 305 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$) entstammen dem A-Teil des Vobtusins (**5**) bzw. des Amatains (**1**); sie enthalten noch ein C-Atom (22' oder 23') des B-Teiles. Unter der Voraussetzung, dass die Genese dieser Fragment-Ionen keinen H-Transfer vom B-Teil einschliesst, kann aus ihrem Auftreten gefolgt werden, dass der Unterschied von 2 H-Atomen in den Molekularformeln von **5** und **1** in einem aus C(22'), C(23'), C(3'), C(2'), C(11'), C(4'), C(8), N(a') und dem O-Atom an C(2') zusammengesetzten Strukturelement lokalisiert ist.

Vobtusin (**5**) tauscht mit CH_3OD sofort zwei Protonen aus (H-N(a) und HO). Unter diesen Bedingungen wird im Amatain nur ein Proton, und zwar H-N(a) gegen D ausgetauscht ($M^+=717$), der Pik *m/e* 363 (**c**) wird nach 364 und 305 nach 306 verschoben. In **1** fehlt deshalb eine OH-Gruppe⁶).

Da das IR.-Spektrum von Amatain (**1**) keine 5- oder 6-Ring-Carbonylabsorption erkennen lässt, fällt die Möglichkeit einer Oxofunktion an den C-Atomen 22', 4' und

⁶) **1** wird wie **5** mit Essigsäureanhydrid/Pyridin bei 40° nicht acetyliert.

Schema 2. Fragmentierung von Amatain (1)



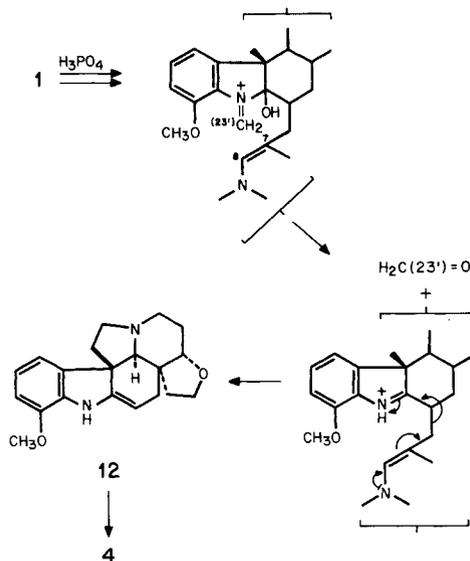
11' weg. Das UV.-Spektrum (siehe oben) schliesst das Vorliegen einer Amidgruppierung $\geq N(a')-C(23')(O)-C(7)$ aus. **1** enthält somit anstelle der OH-Funktion des Vobtusins eine Ätherfunktion. Nicht ausgeschlossen durch UV.- und IR.-Spektrn ist die Anwesenheit einer Lactamcarbonyl-Funktion an C(8). Von einer solchen Amatainstruktur sind die Fragment-Ionen *m/e* 363 und 305 jedoch nicht ableitbar.

Abbau von Amatain (1). - Beim Erhitzen von **1** mit 70proz. Phosphorsäure auf *ca.* 200° bildet sich als leicht flüchtiges Produkt in einer Menge von 0,3 mol

Formaldehyd, nachgewiesen mit Chromotropsäure-Reagens [13]. Aus dem Rückstand lässt sich in *ca.* 40proz. Ausbeute 1,2-Dehydrobeninin (**4**) [10] isolieren, welches mit einem authentischen Präparat namentlich spektroskopisch identifiziert wurde (vgl. exper. Teil⁷⁾).

Basierend auf Formel **1a** lässt sich die durch H₃PO₄ bewirkte Spaltung in Formaldehyd und 1,2-Dehydrobeninin (**4**) gemäss *Schema 3* deuten; vgl. z. B. die

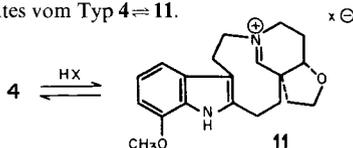
Schema 3. Bildung von Formaldehyd und 1,2-Dehydrobeninin (**4**) aus Amatain (**1**)



säurekatalysierte Formaldehydabspaltung aus Pycnanthin [14] und aus Voacangol unter Bildung von Ibogain [15]. Die Isolierung von **4** aus Amatain zeigt, dass der B-Teil des Alkaloids das in Formel **1** wiedergegebene Skelett besitzt und dass die zusätzliche Ätherfunktion im Amatain nicht von C(11') ausgehen kann. Erwähnt sei noch, dass Vobtusin (**5**) durch Erhitzen mit Phosphorsäure keinen Formaldehyd und kein **4** liefert.

Dihydroamatain (13) und Anhydro-dihydroamatain (6). - Amatain (**1**) lässt sich mit Platin und Wasserstoff in 10proz. methanolischer Essigsäure oder mit NaBH₄

⁷⁾ Wird die Spaltung mit D₃PO₄ ausgeführt, so entsteht ein Gemisch von d₅-, d₆- und d₇-1,2-Dehydrobeninin, wie es sich auch beim Behandeln von 1,2-Dehydrobeninin (**4**) selbst mit heisser D₃PO₄ bildet. Dieses Präparat zeigt das Fragmentation **a** nach wie vor bei *m/e* 138, vgl. *Schema 2*. In d₇-1,2-Dehydrobeninin sind demgemäss die H-Atome an C(3), C(11), C(14), C(15) und C(16) durch D ersetzt. Die Markierung an C(11) beruht sehr wahrscheinlich auf der Einstellung des bekannten [16] Gleichgewichtes vom Typ **4** ⇌ **11**.

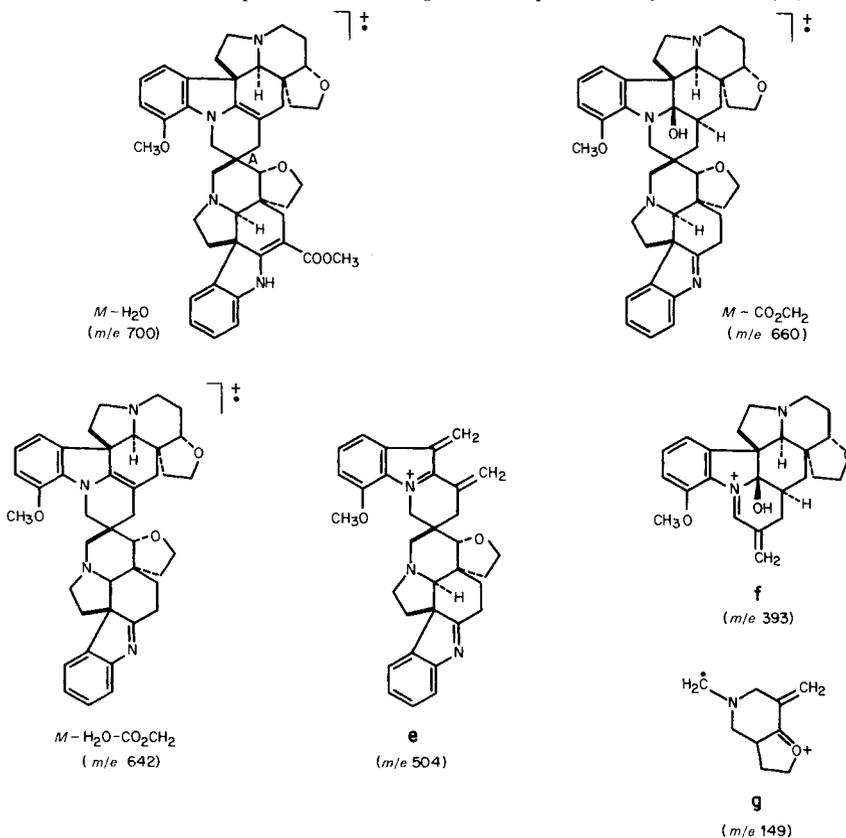


in Methanol zu Dihydroamatain (**13**) reduzieren. Dihydroamatain, $C_{43}H_{50}N_4O_6$ ($M=718$), ist isomer zu Vobtusin (**5**) und gibt eine rötlich-blaue Farbreaktion mit Cer(IV)sulfat (die Farbreaktion von **5** ist rein blau). Sein UV.-Spektrum ist praktisch identisch mit demjenigen von **5**. Im IR.-Spektrum ($CHCl_3$) werden Absorptionen für das Strukturelement $Ar-NH-C=C-COOR$ bei 3390 und 1672 cm^{-1} sowie eine Indolinbande bei 1608 cm^{-1} beobachtet. Das NMR.-Spektrum von **13** ist ähnlich demjenigen von **5**; das «Vobtusin-Dublett» erscheint jetzt bei höherer Feldstärke, nämlich bei $4,70\text{ ppm}$ ($J=14\text{ Hz}$) (Vobtusin: d bei $5,13\text{ ppm}$ ($J=14\text{ Hz}$)). Die für **1** charakteristischen Signale bei $7,55$, $4,75$ und $4,18\text{ ppm}$ fehlen im Spektrum von **13**.

Reduktion von Amatain (**1**) mit $NaBD_4$ in CH_3OD führt zu d_1 -Dihydroamatain (d_1 -**13**, $C_{43}H_{49}D_1N_4O_4$, $M=719$). Bis auf kleine Unterschiede in der Fingerprint-Region ist sein IR.-Spektrum identisch mit demjenigen von **13**.

Im Massenspektrum von **13** treten wie erwartet die Vobtusin-Hauptpeke (vgl. [10]) auf, nämlich m/e 718 (M^+), 700 ($M-H_2O$), 660 ($M-CO_2CH_2$), 642 ($M-H_2O-CO_2CH_2$), 504 (**e**), 393 (**f**), 305 (**d**), 149 (**g**), 138 (**a**) und 110 (**b**), vgl. Schemata 2 und 4. In d_1 -Dihydroamatain (d_1 -**13**) sind die Pike m/e 718, 700, 660,

Schema 4. Massenspektrometrische Fragment-Ionenpeke von Dihydroamatain (**13**)



642, 504 und 393 um eine Einheit nach höheren Massenzahlen verschoben. Für den Pik 305 ist dies nur teilweise der Fall, d. h. im Spektrum werden Signale bei m/e 305 und 306 mit dem Intensitätsverhältnis $I(305)/I(306) = 0,8$ gefunden (vgl. unten). Im Dihydroamatain (**13**) muss die Hydroxylgruppe an C(2') haften, da alle Vobtusin-Derivate, die an dieser Stelle ein H-Atom tragen, nämlich Anhydro-2', 3'-dihydrovobtusin (vgl. **14**), sein Stereoisomeres Gozilin (**7**) [3] sowie Anhydrotetrahydrovobtusin (**14**) [10], kein signifikantes Signal bei m/e 305 geben. Damit übereinstimmend steht der intensive $[M - H_2O]^+$ -Pik im Spektrum von **13**. Beide für Amatain zur Diskussion stehenden Formeln **1a** und **1b** geben dieselbe Dihydroamatain-Formel **13**. Im d_1 -Dihydroamatain (d_1 -**13**) wäre - basierend auf der Formel **1a** für Amatain - das D-Atom an C(8) (d_1 -**13a**) lokalisiert. Gemäss dem für Vobtusin (**5**) postulierten Fragmentierungsschema [10] dürfte im Massenspektrum von d_1 -**13b** nur der Pik m/e 306, d. h. das Fragment-Ion **d** mit einem D an C(23') auftreten. Aus der Formel d_1 -**13a** lassen sich hingegen Fragment-Ionen der Konstitution **d** ableiten, die D-frei sind bzw. 1 D enthalten (vgl. Schema 6, weiter unten). Dieser Befund spricht für eine Bevorzugung der Formel **1a** für Amatain. Die Beobachtung, wonach der Ätherring auch mit $NaBH_4$ geöffnet wird, steht mit der Formulierung im Einklang, dass auch der andere Kopf der Ätherbrücke - der eine Brückenkopf ist C(2') - ein O- und N-substituiertes C-Atom ist.

Beim Behandeln von Dihydroamatain (**13**) mit 6N HCl bei 25° während 15 Std. bildet sich Anhydrodihydroamatain (**6**). Vobtusin benötigt zur Bildung seines Anhydroderivates **9** wesentlich energiereichere Bedingungen [10]. Anhydrodihydroamatain (**6**, $C_{43}H_{48}N_4O_5$, $M = 700$) gibt eine grüne Farbreaktion mit Cer(IV)sulfat und wandert im DC. auf Kieselgel rascher als das isomere Anhydrovobtusin (**9**). Das IR.-Spektrum (CCl_4) von **6** ist im Bereich von 1750-1550 cm^{-1} fast gleich wie dasjenige von **13** oder **9**; das UV.-Spektrum von **6** mit $\lambda(\max)$ bei 296 nm ($\log \epsilon = 4,18$) und 325 (4,21) entspricht demjenigen von Anhydrovobtusin (**9**) [10]⁸). Die Massenspektren von **6** und **9** sind, abgesehen von Intensitätsunterschieden, voneinander nicht signifikant verschieden. Das NMR.-Spektrum von **6** ist charakterisiert durch das s von HN bei 8,88 ppm, ein d im Bereich der aromatischen Protonen zwischen 7,4 und 6,5 ppm, ein d ($J = 12$ Hz) bei 4,55 (1 H, der Partner dieses d ist, gemäss Entkopplungsexperimenten, bei 2,63 ppm lokalisiert), zwei s bei 3,82 und 3,76 ppm (CH_3O und $COOCH_3$), ein d ($J = 11$ Hz) bei 3,24 ppm (1 H-C(8)) und ein s bei 3,27 ppm (H-C(19), -C(6) oder -C(19')).

Wasserabspaltung in d_1 -Dihydroamatain (d_1 -**13**) ergibt das d_1 -Anhydrodihydroamatain (d_1 -**6**, $M = 701$). Das NMR.-Spektrum von d_1 -**6** unterscheidet sich an zwei Stellen von demjenigen der undeutierten Verbindung **6**: Das d bei 3,24 ppm (1 H) im Spektrum von **6** fehlt. Neu ist ein breites s bei 2,8 ppm, das offensichtlich vom Kopplungspartner des im Spektrum von **6** bei 3,24 ppm absorbierenden Protons stammt (H-C(8)). Gegenüber den Massenspektren von **6** bzw. **9** werden im Massenspektrum von d_1 -Anhydrodihydroamatain (d_1 -**6**) die folgenden Hauptunterschiede registriert [**6** bzw. **9** (d_1 -**6**): m/e 700 (701), 642 (643), 562 (563), 504 (505), 486 (487), 305 (305 und 306), 138 (138)]. Es erscheint wichtig darauf hinzuweisen,

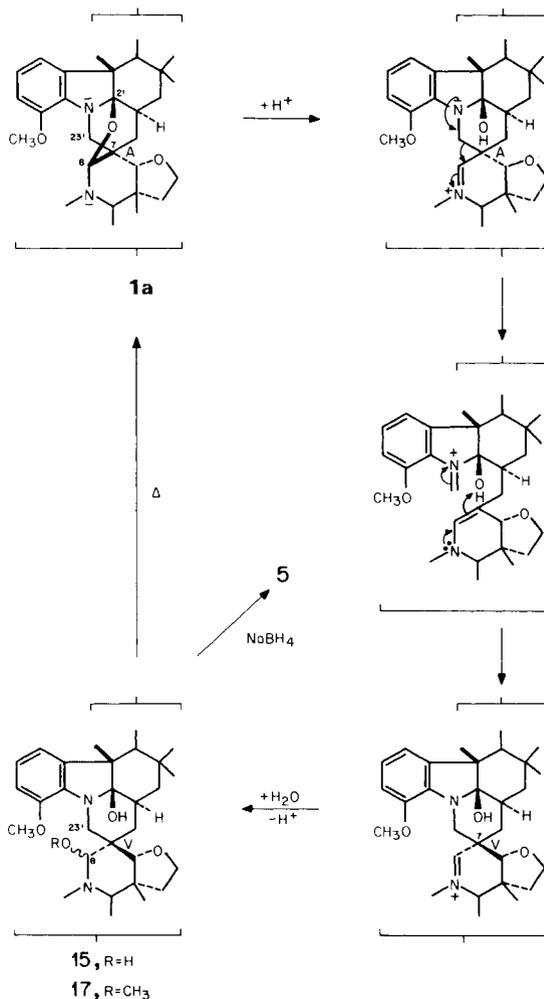
⁸) Dihydroamatain (**13**) in konzentrierter Salzsäure gibt, offenbar als Folge leichter Wasserabspaltung, ein sehr ähnliches UV.-Spektrum wie Anhydrovobtusin (**9**) unter gleichen Bedingungen.

dass in diesem Falle bezüglich des Erscheinens des Signals bei m/e 305 die gleichen Verhältnisse vorliegen, wie sie bereits bei d_1 -**13** diskutiert wurden.

Anhydrodihydroamatain (**6**) erweist sich in allen Eigenschaften als identisch mit dem Nebenalkaloid Owerrein aus *Hedranthera barteri* [3] [22]. Owerrein besitzt in CHCl_3 ein $[\alpha]_D = -496 \pm 10^\circ$. Für d_1 -Anhydrodihydroamatain wird im selben Lösungsmittel $[\alpha]_D = -473^\circ \pm 8^\circ$ gefunden⁹⁾.

Hydratoamatain (15). - Wird Amatain (**1**) in 0,01 N HCl in 50proz. wässrigem Dioxan 2 Std. auf 80° erwärmt, so bildet sich in ca. 60proz. Ausbeute das sogenannte Hydratoamatain (= 8-Hydroxyvobtusin **15**, Schema 5). Die in organischen Lösungs-

Schema 5. Möglicher Mechanismus für die Umwandlung von Amatain (**1a**) in Hydratoamatain (**15**)⁴⁾



⁹⁾ Der $[\alpha]_D$ -Wert wird in erster Linie durch den A-Teil bestimmt. Anhydrovobtusin (**9**) weist $[\alpha]_D = -453^\circ$ (CHCl_3) auf.

mitteln recht schwerlösliche Verbindung wandert auf Dünnschichtchromatogrammen langsamer als Amatain (**1**) und gibt eine blaue Farbreaktion mit Cer(IV)-sulfat. Im IR.-Spektrum (CHCl_3) wird eine breite Bande bei *ca.* 3380 cm^{-1} (OH und NH) sowie die für die β -Anilinoacrylester-Gruppierung und das Indolin charakteristische Absorption beobachtet. Das UV.-Spektrum ist praktisch identisch mit demjenigen von Vobtusin (**5**). Im NMR.-Spektrum (CDCl_3) werden aufgrund der Formel **15** folgende Signale zugeordnet: *s* bei 8,98 ppm (HN), *m* bei 7,4–6,5 ppm (7 aromatische H), *d* ($J = 14\text{ Hz}$) bei 5,07 ppm (1 H an C(23')), *d* ($J = 10\text{ Hz}$, vgl. [17]) bei 4,53 ppm (H–C(8)), zwei *s* bei 3,79 und 3,73 ppm (CH_3O , COOCH_3), sowie schliesslich ein *d*-artiges Signal bei 0,96 ppm (1 H). Bei D_2O -Zusatz wird das *d* bei 4,53 ppm in ein *s* umgewandelt (Aufhebung der Kopplung von HO mit H–C(8)). Durch Entkopplung wurde gezeigt, dass die Kopplungspartner der Dublette bei 4,53 und 5,07 in der Region von 3,1 ppm absorbieren (H–C(23') sowie HO). Das Massenspektrum von Hydratoamatain (**15**) zeigt als Pik höchster Masse das Fragment $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ bei *m/e* 716. Im übrigen ist das Spektrum nicht gut reproduzierbar.

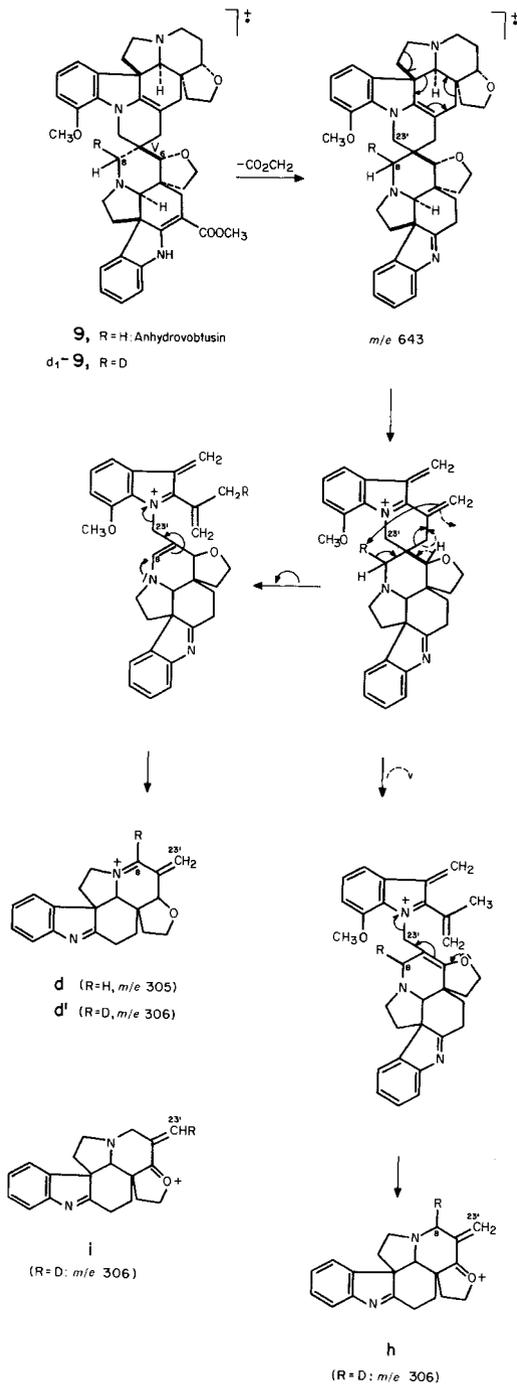
Wird an Amatain (**1**) mit D_2O /Dioxan 1:1 in Gegenwart von DCl (unter H_2O -Ausschluss) D_2O angelagert, so bildet sich eine Verbindung, die im Massenspektrum als Pik höchster Masse wiederum denjenigen bei *m/e* 716 zeigt. Unter den D_2O -Anlagerungsbedingungen wird somit kein nicht leicht austauschbares H-Atom durch D substituiert. Ein möglicher Mechanismus für die Umwandlung von Amatain (**1**) in Hydratoamatain (**15**) ist für die Amatain-Formel **1a** im Schema 5 wiedergegeben.

Reduktion von Hydratoamatain (**15**) mit $\text{NaBH}_4/\text{CH}_3\text{OH}$ liefert in sehr guter Ausbeute Vobtusin (**5**), das dünnschichtchromatographisch, durch UV.-, IR.-, NMR.- und Massen-Spektren sowie an Hand der ORD.-Kurve identifiziert wurde. Auch das D_2O -Anlagerungsprodukt von **1** gibt mit NaBH_4 Vobtusin ohne D-Einbau ($M = 718$).

Hydratoamatain (**15**) wird mit $\text{NaBD}_4/\text{CH}_3\text{OD}$ zu d_1 -Vobtusin (d_1 -**5**, $M = 719$; gleiche UV.- und IR.-Spektren wie von **5**) reduziert. Im NMR.-Spektrum ist das *d* bei 5,13 ppm ($J = 14\text{ Hz}$) noch vorhanden. Veränderungen gegenüber dem Spektrum von **5** finden sich im Bereich von 2,5–3,0 ppm. Im Massenspektrum von d_1 -**5** sind die Vobtusin-Pike 718 (M^+), 690, 660, 642, 504 und 393 um eine Einheit nach höheren Massenzahlen verschoben. Das Fragment-Ion *d* (Schema 2) kommt wiederum sowohl bei *m/e* 305 als auch 306 vor. Die beobachteten Veränderungen des Massenspektrums von d_1 -**5** gegenüber **5** stehen also im Einklang mit der 8-Stellung des Deuteriumatoms im Ersteren.

Durch Wasserabspaltung [10] aus d_1 -**5** entsteht d_1 -Anhydrovobtusin (d_1 -**9**, $M = 701$). Das Massenspektrum dieser Verbindung entspricht demjenigen von Anhydrovobtusin (**9**) [10], dessen Hauptsignale im Spektrum von d_1 -**9** um eine Einheit nach höheren Massenzahlen verschoben sind. Wie **9** zeigt auch d_1 -**9** den Pik bei *m/e* 305. Daneben findet sich aber im Spektrum des letzteren auch das Signal bei *m/e* 306. Dieses Verhalten ist wiederum verständlich, wenn das Deuteriumatom in d_1 -**9** an C(8) haftet, und deutet auf Struktur **1a** für Amatain hin (s. Schema 6). Für die Bildung des Fragment-Ions 305 aus **9** gibt es nämlich zwei konkurrierende

Schema 6. Fragmentierung von Anhydrovobtusin (9)



Möglichkeiten: Im ersten Fall wird das H von C(6) und im zweiten Fall ein H von C(8) auf den B-Teil übertragen. Befindet sich das D-Atom an C(8), so müssen die Fragment-Ionen **d** (oder **d'**) und **h** auftreten. Wäre das D an C(23') lokalisiert, so würde sich ausschliesslich das Ion **i** (*m/e* 306) bilden.

Wird Hydratoamatain mehrere Std. mit CH₃OH/CHCl₃ stehen gelassen, die Lösung eingedampft und der lackartige Rückstand mehrmals mit CD₃OD abgedampft, so ergibt sich eine Verbindung, deren UV.- und IR.-Spektrn denjenigen des Vobtusins (**5**) sehr ähnlich sind. Im NMR.-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD) fehlt das HN-Signal. Bei 4,93 ppm befindet sich das *d* (*J* = 14 Hz) von H-C(23'). Bei 4,14 ppm erscheint ein *s* für H-C(8). Drei *s*, die drei Methoxygruppen entsprechen, sind bei 3,85, 3,80 und 3,74 ppm vorhanden. Ein *d* (*J* = 14 Hz) bei 3,10 ppm stammt, wie ein Entkopplungsexperiment zeigt, vom Kopplungspartner des bei 4,93 ppm absorbierenden Protons. Aufgrund dieser Daten handelt es sich bei dieser Verbindung um 8-Methoxyvobtusin (**17**; *Schema 5*). Beim Abdampfen einer Lösung von **17** in CHCl₃/CH₃OH/H₂O und Nachbehandeln mit wässrigem Methanol wird Hydratoamatain (**15**) zurückgebildet.

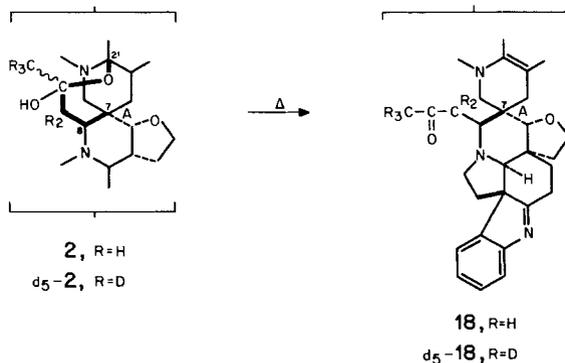
Aceton-Kondensationsprodukt 2. - Bei der Behandlung von Amatain (**1**) mit Aceton und etwas Salzsäure bildet sich das Aceton-Kondensationsprodukt **2** (*Schema 7*) [3]. Wie erwähnt entsteht **2** auch, wenn bei der Extraktion von *Hedranthera barteri* Aceton verwendet wird (vgl. [3]). Die Verbindung enthält keine Ketogruppe (IR.-Spektrum). Das NMR.-Spektrum [3] zeigt die Signale für HN, die sieben Aromatenprotonen und ein *d* (*J* = 14 Hz) bei 5,19 ppm. In der Region von 6-4,1 ppm ist kein *s*-artiges Signal vorhanden, was für das Aceton-Kondensationsprodukt **2** die Anwesenheit einer Partialgruppierung >N-CH(C)-O- ausschliesst (*cf.* das *s* bei 4,75 ppm für Amatain). Für das Kondensationsprodukt wird somit die Formel **2** abgeleitet. Neben den zwei *s* für CH₃O und COOCH₃ erscheint noch ein *s* bei 1,88 ppm für CH₃-C(O)(O)-C. Das Massenspektrum zeigt als Pik höchster Masse das Molekel-Ion bei *m/e* 774 an. Durch Verlust des Acetylrestes entsteht *m/e* 717. Ansonsten zeigt das Spektrum grosse Ähnlichkeit mit demjenigen von Amatain.

Mit Hexadeuterio-aceton wird aus **1** die entsprechende pentadeuterierte Verbindung d₅-**2**, (*M* = 779) erhalten. Ihr NMR.-Spektrum zeigt immer noch das *d* (*J* = 14 Hz) bei 5,20 ppm. Es fehlt aber das *s* bei 1,88 ppm.

Beim kurzen (10 Sek.) Erhitzen von **2** auf 300° im Hochvakuum bildet sich unter Abspaltung der Methoxycarbonyl-Gruppe und Wasser durch Ringöffnung die Verbindung **18** (*M* = 698; *Schema 7*). Das UV.-Spektrum von **18** entspricht demjenigen von Anhydro-decarbomethoxyvobtusin. Im IR. (CHCl₃) erscheinen Absorptionen bei 1706 (Keton), 1600 (Indolin) und 1579 cm⁻¹ (Imin). Im NMR.-Spektrum wird ein *m* bei 6,5-7,7 (aromatische H), ein *d* (*J* = 11 Hz) bei 5,05 ppm, ein *s* bei 3,85 (CH₃O) sowie ein *s* bei 2,28 ppm (CH₃CO) beobachtet. Beim Einstrahlen in das *m* bei 2,65 ppm vereinfacht sich das *d* bei 5,05 ppm zu einem *s*; Einstrahlen bei 5,05 ppm lässt in der 2,65 ppm Region ein «*s*-artiges» *m* entstehen.

Beim Erhitzen der Verbindung d₅-**2** entsteht das d₅-Pyrolyseprodukt d₅-**18**, dessen D-Gehalt massenspektrometrisch nicht exakt bestimmt werden kann. Vermutlich treten thermisch H/D-Austauschreaktionen ein (vgl. [18]).

Schema 7



Zur Konfiguration von Amatain (1). - Aufgrund der Umwandlungen $1 \rightarrow$ Dihydroamatain (13), $1 \rightarrow$ Hydratoamatain (15), $15 \rightarrow$ Vobtusin (5), $15 \rightleftharpoons$ 8-Methoxyvobtusin (17) und $1 \rightarrow$ Aceton-Kondensationsprodukt 2 sowie aufgrund der beschriebenen Eigenschaften dieser Verbindungen ergibt sich, dass in Amatain (1) eine $[N-CR_2-O]$ -Gruppierung vorhanden sein muss, wobei eine Sauerstofffunktion an C(2') haftet.

Da bei den Reduktionen $1 \rightarrow 13$ bzw. $15 \rightarrow 5$ die Chiralität des Zentrums 8 aufgehoben wird, 13 aber ein Isomeres von 5 darstellt, folgt, dass sich 13 und 5 durch verschiedene Konfiguration am Spirozentrum 7 unterscheiden. Bei keiner dieser beiden Reaktionen ist eine Änderung der Konfiguration am Zentrum 3' zu erwarten. Diese Annahme wird durch die Beobachtung unterstützt, dass bei Versuchen, an Anhydrovobtusin (9) Wasser anzulagern, kein Vobtusin (5) gebildet wird (siehe exper. Teil).

Falls sich bei der säurekatalysierten Wasseranlagerung an Amatain (1) ein Gleichgewicht ausbildet, dann liegt es unter den angewandten Bedingungen ganz auf der Seite von 15 (vgl. Schema 5; bezüglich vergleichbarer heterolytischer Fragmentierungen vgl. [19], bei 1,5-Diaminen [20]). Dies ist zu erwarten, da sowohl in Struktur 1b als auch in 1a der Äthering eine zusätzliche Spannung verursacht.

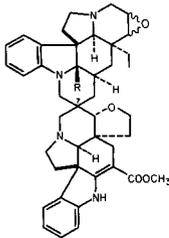
Wird Hydratoamatain (15) während 2 Sek. im Hochvakuum auf 350° erhitzt, so bildet sich unter Wasserabspaltung in guter Ausbeute Amatain (1) zurück, das durch Misch-Schmelzpunkt, Rf-Werte und anhand der Spektren identifiziert worden ist. Zur Sicherstellung dieses Befundes ist das so erhaltene 1 noch mit $NaBD_4$ reduziert worden. Behandlung des Reduktionsproduktes mit Säure ergibt unter Wasserabspaltung Anhydridihydroamatain (6), das mit dem früher aus Amatain hergestellten Produkt identisch ist (Cer(IV)sulfat-Farbreaktion und Rf-Werte). Dieser Versuch ist ausgeführt worden, weil sich Vobtusin (5) und Dihydroamatain (13) im DC. schlecht unterscheiden lassen, nicht aber ihre Anhydroderivate. Das aus 15 gewonnene «Amatain» besitzt deshalb am Spirozentrum 7 dieselbe Konfiguration wie das authentische Alkaloid. Der Mechanismus der thermischen Umwandlung $15 \rightarrow 1$ ist unbekannt; erwähnt sei, dass dabei kein weiteres zu 1 isomeres Produkt gebildet wird. Unter der Annahme, dass auch bei der Thermolyse von 15 das Zentrum 2' keine Konfigurationsänderung erfährt, ist die

Bildung eines Amatain-Isomeren mit Vobtusin-Konfiguration an C(7), in dem die Ätherbrücke von C(2') nach C(8) reicht, aus sterischen Gründen ausgeschlossen. Dieses Argument gilt nicht für ein Amatain-Isomeres mit der Ätherbrücke zwischen C(2') und C(23'). Das Ergebnis der Thermolyse von **15** führt somit ebenfalls zu einer Bevorzugung der Struktur **1a** für Amatain.

Soweit gemessen, wird die Konfigurationsumkehr an C(7) beim Übergang von Vobtusin- zu Amatain-Derivaten auch durch eine Änderung der molekularen Drehung begleitet (s. *Tab. 1*). Aufgrund dieser Beobachtung lässt sich eine Zuordnung der Bisindolalkaloide aus *Voacanga africana* treffen [5]. Das scheint auch für das Folicangin (**19**; *Schema 8*) zu gelten, das dem Amatain (**1**) entspricht. (NMR.: δ bei 4,75 und 4,18 ppm für **1** und 4,6 und 3,69 ppm für **19**; $[M]_D = -1876^\circ$ für **1** und -1895° für **19**, [5]).

Tabelle 1. Molekulare Drehungen von Vobtusin- und Amatain-Derivaten⁴)

Verbindung	Formel Nr.	$[M]_D$	Konfiguration an C(7)
Vobtusin	5	-2527°	V
Dihydroamatain	13	-3619°	A
Gozilin	7	-2359°	V
Voafolin	21	-2083°	V
Isovoafolin	22	-3810°	A
Voafolidin	23	-2064°	V
Isovoafolidin	24	-4417°	A

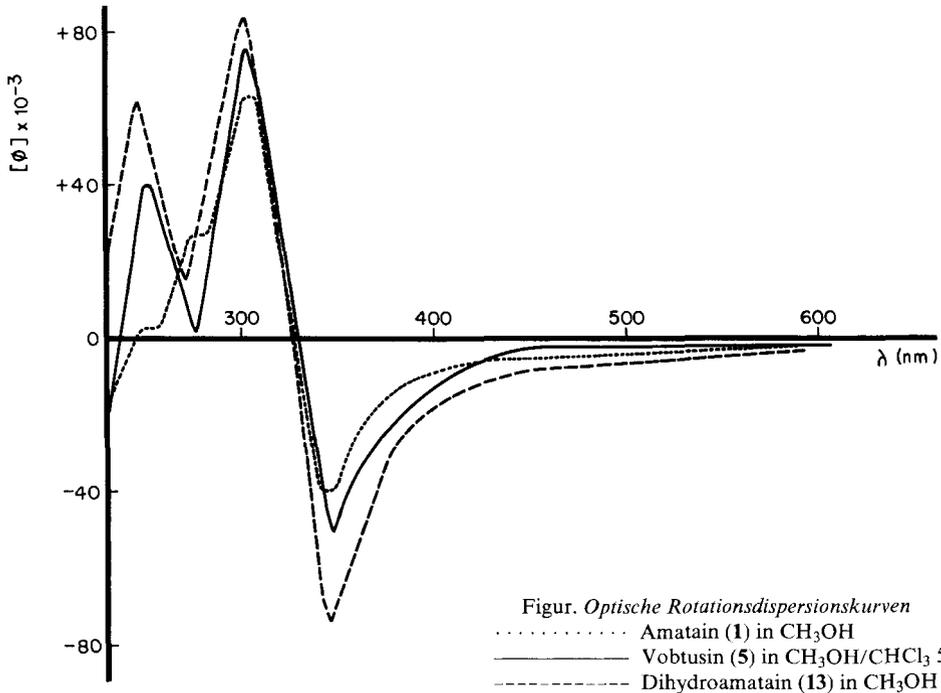


21, R = H, Voafolin (V)
22, R = H, Isovoafolin (A)
23, R = OH, Voafolidin (V)
24, R = OH, Isovoafolidin (A)

In der Figur sind die ORD.-Kurven von Amatain (**1**), Vobtusin (**5**) und Dihydroamatain (**13**) wiedergegeben. Die Kurven werden offensichtlich in erster Linie durch den A-Teil der Molekeln bestimmt, vgl. [10].

Zu den NMR.-Spektren von Vobtusin (5), Amatain (1) und Derivaten. - Das NMR.-Spektrum von Vobtusin (**5**) ist wie erwähnt durch das d eines Protons bei 5,13 ppm ($J=14$ Hz) gekennzeichnet. Der Kopplungspartner zu diesem Proton liegt aufgrund von Entkopplungs- und INDOR-Experimenten bei 3,10 ppm. Die letztgenannten Experimente haben auch ergeben, dass die beiden d bei 5,13 und 3,10 ppm von einem *AB*-System einer isolierten Methylengruppe stammen. Da die kleinste chemische Verschiebung dieses Systems 3,10 ppm beträgt, und bei Behandlung von Vobtusin (**5**) und seinen Derivaten mit Säure kein Formaldehyd abgespalten wird, muss die Methylengruppe dem Strukturelement $X-CH_2-C\equiv$ ($X=N, O$) entstammen. Das d bei 5,13 ppm kann nicht von einem Proton an C(4) stammen, da Anhydrotetrahydrovobtusin (**14**) und sein Decarboxylierungsprodukt **16** in den NMR.-Spektren Dublette bei 5,11 ppm ($J=12$ Hz) bzw. 5,22 ppm ($J=12$ Hz, Kopplungspartner bei 2,4 ppm) zeigen.

Es bleiben also aufgrund der Vobtusinformel **5** nurmehr die Protonen an C(8) oder C(23') übrig. Die Absorption eines dieser Protonen in der 5-ppm-Region ist



nur dann möglich, wenn dieses Proton durch seine Umgebung anisotrop um *ca.* 1,5–2,0 ppm entschirmt ist. Unter Zugrundelegung der oben angegebenen Formulierung der Korrelation von Amatain (1) und seinen Derivaten mit Vobtusin (5) folgt, dass die zwei Methylenprotonen in 5 nicht an C(8), sondern nur an C(23') haften können. Im Amatain (1) selbst findet sich bei tiefem Feld nur das *s* von H–C(8). Keines der Protonen an C(23') absorbiert in diesem Fall tiefer als 4,1 ppm. Wir vermuten, dass die geringere Entschirmung von einem H–C(23') in 1 durch die veränderte Konfiguration der Molekel bedingt ist, welche durch die Überbrückung des Ringes G' bedingt ist. Wir nehmen an, dass die anisotrope Verschiebung eines H–C(23') in den Vobtusin- und Amatain-Derivaten durch die einsamen Elektronenpaare von N(a') und die aromatische Methoxygruppe verursacht wird. Eine Beteiligung der letzteren wird wahrscheinlich gemacht durch die Beobachtung, wonach bei Vobtusin-Derivaten ohne diese Methoxygruppe (Voafolidin, Isovoafolidin, Voafolin und Isovoafolin, vgl. *Tab. 1*) ein H–C(23') zwischen 4 und 4,6 ppm absorbiert [5] (*Tab. 2*).

Zur Abklärung der Natur des Protons von Vobtusin (5), das als *d* bei 5,13 ppm erscheint, sind noch folgende Experimente ausgeführt worden: Beim Stehenlassen von Vobtusin (5) in Äthanol/Chloroform mit 30proz. Wasserstoffperoxid bildet sich Vobtusin-*N*(b')-oxid (20). Der Stoff gibt eine blaue Farbreaktion mit Cer(IV)sulfat, ein dem Vobtusin ähnliches UV.-Spektrum, und hat ein IR.-Spektrum, das in der 1650-cm⁻¹-Region dem von 5 entspricht. Im NMR.-Spektrum ist die Region von 9–4,5 ppm nicht signifikant verschieden von derjenigen im Spektrum von 5. Das

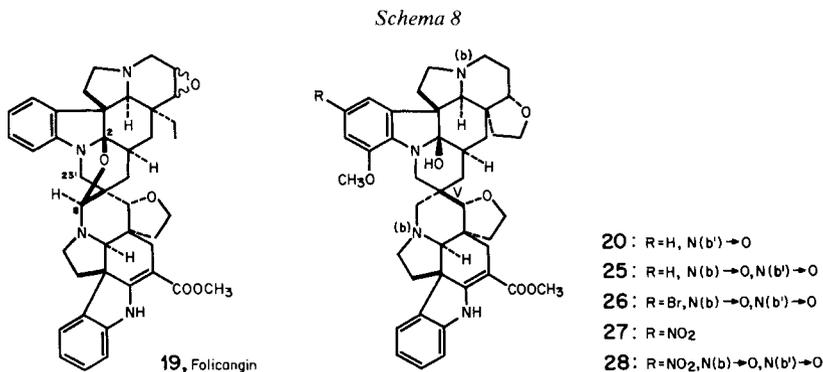
Tabelle 2. Chemische Verschiebung ^{a)} des δ eines Methylenprotons in den Spektren von Amatain (1)- und Vobtusin (5)-Derivaten^{b)}

Verbindung	Formel d Nr.	δ des Kopplungspartners	Konfiguration an C(7)
Amatain	1	-	A
Gozilin	7	5,37 (14)	V
Anhydro-decarbomethoxy-tetrahydrovobtusin	16	5,21 (12)	V
Amatain-Aceton-Kondensationsprodukt	2	5,20 (14)	A
15'-Nitrovobtusin	27	5,18 (14)	V
Vobtusin	5	5,13 (14)	V
Vobtusin-N-oxid	20	5,13 (14)	V
Anhydrotetrahydrovobtusin	14	5,11 (12)	V
Hydratoamatain	15	5,07 (14)	V
Anhydro-decarbomethoxy-2	18	5,05 (11)	A
8-Methoxyvobtusin	17	4,93 (14)	V
Dihydroamatain	13	4,69 (14)	A
Voafolin	21	4,60 (14)	V
Anhydrodihydroamatain	6	4,55 (12)	A
Voafolidin	23	4,40 (13)	V
Anhydrovobtusin	9	4,38 (12)	V
Isovoafolin	22	4,15 (14)	A
Isovoafolidin	24	3,96 (14)	A

^{a)} Chemische Verschiebungen in δ (ppm), Kopplungskonstanten J (Hz) in Klammern.

^{b)} In den NMR-Spektren von Amatain (1), Vobtusin-N,N'-dioxid (25), 15'-Bromvobtusin-N,N'-dioxid (26) und 15'-Nitrovobtusin-N,N'-dioxid (28) kann das d nicht sicher gefunden werden.

d bei 5,13 ppm ($J = 14$ Hz) ist nach wie vor vorhanden, ebenso das d bei 0,84 ppm ($J = 12$ Hz, 1 H). Während das Verhältnis des Integrals der Region 4,5-3,0 ppm zu demjenigen der Region 3,0-1,8 ppm in 5 0,8 beträgt, ist es in 20 1,4, d. h. einige aliphatische Protonen sind von höheren nach tieferen Feldern verschoben. Mit flüssigem SO_2 liefert 20 Vobtusin (5) zurück. Es handelt sich bei 20 also nicht um ein Lactam. Die Verbindung spaltet vermutlich thermisch im Massenspektrometer ein Sauerstoffatom und die Methoxycarbonylgruppe ab und ergibt danach ein MS. wie Decarbomethoxyvobtusin.



Weitere Oxydation von **20** liefert das *N*(b), *N*(b')-Dioxid **25** in amorpher Form. **25** gibt eine blaue Farbreaktion mit Cer(IV)sulfat und ein dem Vobtusin (**5**) vergleichbares UV.-Spektrum. In der Carbonylregion des IR.-Spektrums sind keine wesentlichen Veränderungen gegenüber dem Spektrum von **5** festzustellen. Das MS. ist identisch mit dem des *N*(b')-Oxids **20**. Von besonderem Interesse ist das NMR.-Spektrum von **25**. Es zeigt ein *s* bei 9,09 ppm (HN) und ein *d* mit Feinaufspaltung ($J=8$ Hz) bei 7,84 ppm (H-C(14)); zwischen 7,4 und 6,4 ppm findet sich ein *m*, bei 4,37 ppm ein *s* (H-C(19)); die beiden CH₃O-Gruppen absorbieren bei 3,84 und 3,82 ppm. Unter Verwendung des Integrals des *d* bei 7,8 ppm (= 1 Proton) ergibt sich für die übrige Aromatenregion ein Wert von 6,5 Protonen. Es sei erwähnt, dass *N*(b)-Oxidierung von Pleiocarpin und seinen Derivaten H-C(14) nach 8,0-8,5 ppm verschiebt [22].

Reduktion von **25** mit flüssigem SO₂ [21] oder Eisen(II)sulfat [22] [23] liefert **5**. Diese Reagentien sind recht spezifisch für *N*-Oxid-Reduktionen. Bromierung von **25** mit Pyridiniumperbromid [24] in Methanol gibt nach Chromatographie das amorphe 15'-Bromvobtusin-*N*(b), *N*(b')-dioxid (**26**), das in der Carbonylregion des IR.-Spektrums sehr ähnlich der des Vobtusins ist. Im Massenspektrum wird als Ion höchster Massenzahl *m/e* 752 bzw. 754 ($M^+ - H_2O - C_2H_2O_2$) gefunden. Das NMR.-Spektrum (CD₃OD) enthält erwartungsgemäss kein HN-Signal. H-C(14) erscheint als *d* ($J=8$ Hz) bei 7,74 ppm. Die Region von 7,6-6,3 ppm entspricht, bezogen auf das Eichsignal bei 7,74 ppm, 6,5 Protonen. Das *s* für H-C(19) liegt bei 4,28 ppm. Die *s* der Methoxygruppen finden sich bei 3,85 bzw. 3,78 ppm.

15'-Nitrovobtusin (**27**), hergestellt durch Nitrierung von **5** mit Salpetersäure/Salzsäure (siehe exper. Teil), gibt in Pyridin/Methanol mit H₂O₂ ein *N*-Oxid, bei dem es sich mit grosser Wahrscheinlichkeit um das *N*(b), *N*(b')-Dioxid **28** handelt. Das UV.-Spektrum ist ähnlich demjenigen von **27**, das langwellige und das kurzwellige Maximum sind um ca. 8-10 nm nach kürzeren Wellen verschoben. Im IR. ist die Absorption im Carbonylbereich von **27** und **28** recht ähnlich. Im NMR.-Spektrum erscheinen ein *s* bei 9,05 ppm (HN), ein breites *s* und ein *d* bei 7,83 ppm und davon nur teilweise getrennt ein *s* bei 7,71 ppm. Diese Signalgruppe entspricht 3 Protonen, nämlich H-C(14), H-C(14') und H-C(16'). Die Signalgruppe von 7,5-6,5 ppm entspricht 4 Protonen. Das Vobtusin-*d* bei 5,13 ppm fehlt; H-C(19) und die Methoxygruppen erscheinen als *s* bei 4,35 bzw. 3,93 und 3,79 ppm. In d₆-Dimethylsulfoxid wird die Aromatenregion besser aufgelöst (vgl. exper. Teil). 15'-Nitrovobtusin (**27**) zeigt für H-C(14') und H-C(16') Absorptionen bei 7,67 und 7,61 ppm, für die restlichen Aromatenprotonen 7,5 bis 6,65 ppm und das Vobtusin-*d* ($J=13$ bis 14 Hz) bei 5,18 ppm, vgl. [25]. Bei höherem Feld beginnen die Signale bei 4,4 ppm.

Vobtusin (**5**) bildet also zunächst ein Mono-*N*-oxid, das die Aromatenregion im NMR.-Spektrum nicht verändert und auch das Vobtusin-*d* bei 5,13 ppm nicht verschiebt. Weitere Oxydation zum Di-*N*-oxid führt zur Verschiebung eines Signals der Aromatenprotonen nach tieferem Feld. Aufgrund der NMR.-Spektren der nitrierten *N*-Oxide ergibt sich, dass dieses Signal H-C(14) entsprechen muss. In den Di-*N*-oxiden tritt ferner ein breites *s* in der Region von 4,2-4,4 ppm auf, das wir H-C(19) zuschreiben. Die *N*-Oxidierung erfolgt also zuerst am *N*(b')- und dann am *N*(b)-Atom. Letztere bringt das Vobtusin-*d* bei 5,13 ppm zum Verschwin-

den, woraus geschlossen werden kann, dass das diesem d zugeordnete Proton an einem mit dem N(b)-Atom verbundenen C-Atom haftet oder durch eine geringfügig veränderte Geometrie der Molekel eine andere Umgebung wahrnimmt. Es ist zu erwarten, dass die Resonanzposition dieses Protons nach tieferen (oder höheren) Feldern verschoben wird. Ein zusätzliches d mit einer Kopplung von *ca.* 14 Hz in der Aromatenregion lässt sich aber für keines der oben angeführten $N(b)$, $N(b')$ -Dioxide feststellen. Es werden jedoch in allen NMR.-Spektren bei Feldern höher als *ca.* 4,1 ppm starke Absorptionen registriert, die keine vollständige Analyse ermöglichen. Auch wird in der Aromatenregion stets eine zusätzliche, nicht spezifizierte, breite Absorption, die im Durchschnitt 0,7 Protonen entspricht, festgestellt. Ob diese breite Absorption von einem H-C(23') stammt, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Erwähnt sei nur, dass das scharfe d von $-N-CH<$ im Alpinigenin (= Alkaloid E) bei der N -Oxidierung um 0,80 ppm nach tieferem Feld verschoben wird, dabei aber in ein schlecht aufgelöstes Signal übergeht [24]. Angeführt sei noch, dass das NMR.-Spektrum von Vobtusin (5) in $CDCl_3$ beim Zusatz von Trifluoressigsäure ebenfalls kein Vobtusin- d in der 5,1-Region mehr zeigt und die Signale recht unscharf werden.

Schlussfolgerungen. - Für das Alkaloid Amatain wurde die Struktur **1a** oder **1b** abgeleitet, wobei **1a** aus chemischen und spektroskopischen Gründen stark zu bevorzugen ist. Zwischen **1a** und **1b** kann aber aufgrund der vorliegenden Daten nicht restlos entschieden werden (vgl. folgende Mitteilung); alle oben beschriebenen chemischen Reaktionen könnten auch mit **1b** formuliert werden.

Eine völlig befriedigende Erklärung für das d im NMR.-Spektrum von Vobtusin ($\delta = 5,13$ ppm), Vobtusin- und Amatain-Derivaten kann nicht gegeben werden.

V.C.A. und J.N. danken der Eidgenössischen Stipendienkommission für die Ausrichtung von Bundesstipendien. Zu danken haben wir den Herren Dr. T. Winkler, Dr. P. Hamm, Dr. O. Sciacovelli, Dipl.-chem. R. Wagner (alle Universität Zürich) und Dr. G. Englert (Hoffmann-La Roche, Basel) für NMR.-Spektren, Herrn Dr. K. Noack (Hoffmann-La Roche, Basel) für ORD.-Kurven, den Herren N. Bild und Dr. H.-J. Veith für Massenspektren und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Smp. auf Kofler-Block. Abdampfoperationen bei maximal 50° Badtemp. im Rotationsverdampfer (RV.) bei Wasserstrahlvakuum. Chromatogramme an Silicagel (Merck, 0,05-0,20 mm). Dünnschichtchromatogramme (DC.) an Kieselgel G (Merck); Sichtbarmachen durch Cer(IV)sulfat-Farbreaktion (CR.). UV.-Spektren in 95proz. Äthanol, Angaben von $\lambda(\max)$ in nm ($\log \epsilon$), $\min. = \lambda(\min)$, Sch. = Schulter. IR.-Spektren in $CHCl_3$, wenn nicht anders angegeben; Angaben in cm^{-1} . NMR.-Spektren in $CDCl_3$ bei 100 MHz; chemische Verschiebungen (δ) relativ zu internem Tetramethylsilan (= 0 ppm): br. = breit, s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett (J in Hz). Massenspektren (MS.) auf CEC-Gerät Typ 21-110 B, Direkteinlass, 70 eV; Angaben in m/e (rel. %). Bei Rotationsdispersionskurven (ORD.) Angaben der Extremwerte in nm ($[\varnothing]$); G = Gipfel, T = Tal, Sch. = Schulter.

Die amorphen Produkte wurden für die Messungen mehrere Std. bei 20° im Hochvakuum (HV.) getrocknet. Abkürzungen: DMSO = Dimethylsulfoxid, V. = Vakuum.

1. Amatain (1). - Bezüglich der Isolierung aus der Wurzelrinde von *Hedranthera bartei* (Hook. f.) PICHON vgl. [3]. Die Verbindung wurde mehrere Male aus Hexan umkristallisiert, Smp. 216-221°. CR.: blau $[\alpha]_D^{26} = -262 \pm 3^\circ$ ($c = 0,727$). - UV.: max. 262 (4,02), 298 (4,12), 326-328 (4,22); min. 247 (3,84), 277

(3,81), 306 (4,09). - UV. (0,05N äthanolischer Chlorwasserstoff): 250 Sch. (4,11), max. 294 (4,21), 330 (4,23); min. 271 (3,81), 307-308 (4,07). UV. (konz. Salzsäure; nach 0,5 oder 2,5 Std.): 234-240 Sch. (4,10-4,05), 280-285 Sch. (3,72-3,75), max. 296 (3,81), 332 (3,94); min. 261 (3,45), 304 (3,78). - UV. (0,05N äthanol. KOH-Lösung): keine signifikanten Veränderungen. - UV. (C₂H₅OH; Amatain minus Echitovenin (8)): max. 260 (3,96), 299 (3,48); min. 240 (3,22), 287 (2,95). - ORD. (CH₃OH, $c=0,0492$): 302-307 (+ 63000°, G), 342-346 (- 40900°, T), 250-258 (+ 2870°, Sch.), 276-280 (+ 26600°, Sch.). - IR. (CCl₄): 3401 (NH), 1684 und 1613 (-NH-C=C-CO₂CH₃), 1604 (Indolin). IR. (KBr): 3401, 1681, 1610. IR. (CHCl₃): 3448, 1689, 1610. - NMR.: 8,98 (s, HN), 7,55 (d, $J=8$, H-C(14)), 7,4-6,5 (6 arom. H), 4,75 (s, H-C(8)), 4,18 (s, 1H), 3,78 und 3,76 (2 s, 2 CH₃O), 3,50 (s-artiges m, ca. 3 H), 2,61 (d mit Feinaufspaltung, $J=16$, H-C(4)), 2,03 (d mit Feinaufspaltung, $J=16$, H-C(4)), Einstrahlungen: 7,55 → 6,95 (Vereinfachung), 9,65 → 7,55 (br. s). - INDOR: 2,53 → 2 INDOR-Signale bei 2,03 ($J=16$), 2,68 → 2 INDOR-Signale bei 2,03 ($J=16$). - NMR. (220 MHz): 8,98 (s, HN), 7,59 (d, $J=8$, H-C(14)), 7,18 (t, $J=8$, 1H), 6,94 (t, $J=8$, 1H), 6,84 (d, $J=8$, 1H), 6,78 (d × d, $J_1 \approx 6,5$, $J_2 \approx 3$, 1H), 6,69 (m, 2 H), 4,75 (s, H-C(23')), 4,20 (s, 1H), 3,80 und 3,78 (2 s, 2 CH₃O), 3,5 (m, ca. 3 H), 2,61 (d, $J=16$, H-C(4)), 2,48 (s, 1H). Die s bei 4,20 und 2,48 können von einem der Protonen an C(6), C(19), C(6') und C(19') stammen. - MS.: 716 (M⁺, 94, C₄₃H₄₈N₄O₆), 683 (22), 658 (27), 578 (11, C₃₅H₃₆N₃O₅), 536 (18, C₃₂H₃₀N₃O₅), 502 (42, C₃₀H₂₆N₃O₄), 391 (18, C₂₄H₂₇N₂O₃), 363 (85, ca. 9% C₂₃H₂₇N₂O₂, ca. 76% C₂₂H₂₃N₂O₃), 331 (50, C₂₁H₁₉N₂O₂), 305 (C₂₀H₂₁N₂O), 168 (35, C₁₂H₁₀N), 138 (100, C₈H₁₂NO).

2. Amatain-Aceton-Kondensationsprodukt 2. - Bezüglich der Isolierung aus *Hedranthera barteri* (HOOK. F.) PICHON und der Bildung aus Amatain vgl. [3]. Smp. > 300°. CR.: blau. $[\alpha]_D^{25} = -221 \pm 2^\circ$ ($c=0,104$). - UV.: max. 222 (4,54), 264 (4,07), 300 (4,14), 326 (4,18); min. 248 (3,93), 278 (3,89), 310 (4,12). - IR. (CCl₄): 3390 (HN), 1681 und 1613 (-NH-C=C-CO₂CH₃). - IR. (CHCl₃): 3367, 1675, 1610. - NMR.: 8,96 (s, HN, 1H), 7,25-6,40 (m, 7 arom. H), 5,19 (d, $J=14$, 1H), 3,79 und 3,74 (2 s, CH₃O bzw. COOCH₃), 1,88 (s, CH₃CO); eine exakte Auswertung der Integrale war nicht möglich. - MS.: 774 (M⁺, 44, C₄₆H₅₄N₄O₇), 717 (80), 698 (17), 659 (41), 560 (22), 502 (8), 490 (8), 449 (8), 393 (8), 389 (7), 379 (9), 363 (6), 331 (17), 305 (27), 138 (100).

*d*₅-Amatain-Aceton-Kondensationsprodukt *d*₅-2. 76 mg Amatain (1) wurden mit 20 ml *d*₆-Aceton, die 0,01 ml 38proz. DCl in D₂O enthielten, unter Wasserausschluss 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurden 0,4 g wasserfreies Na₂CO₃ zugegeben. Es wurde eingedampft, der Rückstand in 20 ml salzsäurefreiem, trockenem CHCl₃ gelöst, filtriert, wieder eingedampft und der Rückstand mit Hexan/Äther/CH₃OH 5:5:1 an Kieselgel chromatographiert. Zuerst wurden 12 mg Amatain (1) und dann 50 mg des amorphen Kondensationsproduktes *d*₅-2 eluiert. Für die physikalischen Messungen wurde das Produkt mit thiophenfreiem Benzol lyophilisiert. CR.: blau. $[\alpha]_D^{25} = -203 \pm 9^\circ$ ($c=0,058$, CH₃OH; aus ORD.). - UV.: max. 265 (4,05), 300 (4,13), 328-330 (4,19); min. 245 (3,86), 276 (3,85), 306 (4,09). - ORD. (CH₃OH, $c=0,058$): 248 (+ 3240°, Sch.), 271 (- 5010°, T), 302 (+ 70270°, G), 348 (- 34070°, T); 0° bei 267, 275, 327. - IR.: 3390 (HN), 1681, 1613 (β-Anilinoacrylester und Indolin). - NMR.: 8,96 (s, HN), 7,4-6,55 (m, arom. H), 5,20 (d, $J=14$, H-C(23')), 3,80 und 3,73 (2 s, 2 CH₃O), 2,61 (s, 1H), 0,81 (d, $J=10$, 1H). Entkopplung: 3,03 → 5,20 (s). - MS.: 780 (1), 779 (1), 722 (2), 721 (2), 704 (45), 703 (72), 702 (67), 701 (47), 566 (36), 565 (58), 564 (54), 504 (16), 503 (22), 502 (20), 366 (7), 365 (9), 364 (10), 363 (10), 307 (17), 306 (35), 305 (38), 138 (100).

3. Pyrolyseprodukt 18 aus 2. - 7,0 mg Amatain-Aceton-Kondensationsprodukt 2 wurden in einem Pyrexrohr i.V. 10 s auf 300° erhitzt. Das gelbe, lackartige Produkt wurde durch präp. DC. gereinigt. Die Bande mit Rf 0,63 (Äther/Hexan/CH₃OH 5:2:0,5) lieferte 6 mg farblosen Lack. CR.: blau, nach grün verblassend. - UV.: max. 269 (4,08), 310 Sch. (3,11), min. 246 (3,89). - IR.: 1706 (Keton), 1600 (Indolin), 1579 (Imin). - NMR.: 7,7-6,5 (m, arom. H), 5,05 (d, $J=11$), 3,85 (s, CH₃O), 2,28 (s, CH₃CO). Entkopplung: 2,65 → 5,05 (s), 5,05 → 2,65 (s-artiges m). - MS.: 698 (M⁺, 3), 642 (2), 560 (8), 502 (4), 361 (4), 305 (17), 279 (6), 251 (8), 250 (7), 149 (10), 138 (100), 110 (11).

*d*₅-Pyrolyseprodukt *d*₅-18. 2 mg *d*₅-Amatain-Aceton-Kondensationsprodukt *d*₅-2 wurden i.HV. 10 s auf 300° erhitzt. Das Produkt wurde durch DC. mit Äther/Hexan/CH₃OH 5:2:0,5 gereinigt. CR.: blau, nach grün verblassend. - MS.: 705, 704, 703, 702 (M⁺, 8), 566, 565, 564 (6), 504, 503, 502 (3), 306, 305 (10), 149 (7), 138 (100), 110 (9), 83 (13), 69 (10).

4. Dihydroamatain (13=Isovobtusin) aus Amatain (1). 4.1. Durch katalytische Hydrierung. 31 mg Amatain (1) in 7,5 ml 10proz. methanol. Essigsäure wurden mit 64 mg PtO₂ bei 20°/760 Torr bis zur Aufnahme von 1,1 mol H₂ hydriert (80 Min.), wonach die Hydrierung zum Stillstand kam. Nach

Filtration wurde mit 20 ml H₂O verdünnt, überschüssiges NaHCO₃ hinzugefügt, mit CHCl₃ ausgezogen und der CHCl₃-Auszug eingedampft. Der Rückstand (20 mg) war im DC. einheitlich, konnte aber nicht kristallin erhalten werden. CR.: rötlich-blau. $[\alpha]_D^{29} = -457 \pm 10^\circ$ ($c=0,26$, CHCl₃), $[\alpha]_D^{25} = -430 \pm 20^\circ$ ($c=0,023$, CH₃OH; aus ORD.). - UV.: 234 Sch. (4,16), max. 264 (4,00), 298-302 (4,08), 326 (4,13); min. 248 (3,85), 278 (3,83), 308-310 (4,06). - ORD. (CH₃OH, $c=0,023$): 250-254 (+57500°, G), 266-276 (+25200°, T), 300-310 (+71840°, G), 347 (-57400°, T); 0° bei 327. - IR.: 3390 (HN), 1672, 1608 (β -Anilinoacrylester und Indolin). Das IR.-Spektrum ist in der Region von 1200-4000 praktisch identisch mit demjenigen von Vobtusin (5). Auch in der Fingerprint-Region gibt es nur wenige Unterschiede: Banden bei 1159, 1134, 994 und 884. - NMR.: 8,88 (s, HN), 7,25-6,4 (m, 7 arom. H), 4,70 (d, $J=14$, H-C(23')), 3,75 und 3,73 (2 s, 2 CH₃O), 0,94 (d, $J=13$). Entkopplungen: 2,93 → 4,70 (s), 4,70 → 2,9 (Veränderung). - MS.: 718 (M⁺, 17), 700 (10), 660 (17), 642 (35), 586 (6), 504 (50), 393 (23), 305 (21), 149 (22), 138 (100), 110 (13).

4.2. *Durch Reduktion mit NaBH₄*. 65 mg Amatain (1) in 5 ml CH₃OH wurden innerhalb von 30 Min. in Portionen mit 200 mg NaBH₄ versetzt. Nach Stehen über Nacht, Einengen, Zugabe von H₂O und und CHCl₃-Extraktion wurden 70 mg amorphes Produkt erhalten, das mit Hexan/CHCl₃/CH₃OH 5:5:1 chromatographiert wurde. Umfällen aus CH₃OH ergab 51 mg nichtkristallines Pulver, welches sich bezüglich CR., $[\alpha]_D$, ORD., UV., IR., NMR. und MS. als identisch mit dem unter 4.1 hergestellten Präparat erwies.

d₁-Dihydroamatain (d₁-13). 55 mg i.HV. getrocknetes Amatain (1) wurden unter Ausschluss von H₂O in 5 ml CH₃OD mit 172 mg NaBD₄ wie oben beschrieben reduziert. Aufarbeiten ergab 37 mg amorphes Produkt, das i.HV. getrocknet wurde. CR.: rötlich-blau. $[\alpha]_D = -507 \pm 15^\circ$ ($c=0,033$, CH₃OH; aus ORD.). - UV.: max. 222 (4,59), 262 (4,04), 302 (4,14), 328 (4,21); min. 248 (3,87), 278 (3,87), 306 (4,11); (Inflex.) 293 (4,09). UV. (konz. Salzsäure; nach 10 Min.): max. 279, 297, 325; min. 257, 283, 303. - ORD. (CH₃OH, $c=0,033$): 250 (+63130°, G), 269 (+32730°, T), 302 (+102590°, G), 346 (-63590°, T); 0° bei 328. - IR.: 3367, 1672, 1631 Sch., 1608. - NMR.: 8,88 (s, HN), 7,3-6,4 (m, arom. H), 4,70 (d, $J=14$, H-C(23')), 3,75, 3,73 (2 s, 2 CH₃O), 3,16 (s), 0,95 (d, $J=12$, ca. 1H). Entkopplung: 2,93 → 4,70 (s). - MS.: 719 (M⁺, 10), 701 (5), 661 (10), 643 (20), 563 (8), 505 (38), 394 (18), 306 (12), 305 (10), 149 (21), 138 (100).

5. *Anhydrodihydroamatain (6)*. - 13 mg Dihydroamatain (13) wurden in 2 ml 6N HCl (wässrig) i.V. 15 Std. bei 20° stehen gelassen. Dann wurde mit H₂O verdünnt, mit K₂CO₃ alkalisch gestellt, mit CHCl₃ ausgeschüttelt und das Rohprodukt an Kieselgel (Äther/Hexan/CH₃OH 5:2:0,5) chromatographiert, wodurch 8 mg eines hellen Lackes erhalten wurden. CR.: blauviolett, nach grün verblassend. - UV.: 275 Sch. (4,1); max. 296 (4,18), 325 (4,21); min. 252 (3,90), 308 (4,14). - IR. (CCl₄): 3356, 1678 und 1608 (β -Anilinoacrylester und Indolin). - NMR.: 8,88 (s, HN), 7,4-6,5 (m, arom. H), 4,55 (d, $J=11$, 1H-C(23')), 3,82 und 3,76 (2 s, 2 CH₃O), 3,24 (d, $J=11$, 1H-C(8)), 3,27 (s, 1H, H-C(6), -C(19) oder C(19')). Entkopplungen: 4,55 → 2,61 (s), 2,61 → 4,55 (s). - MS.: 700 (M⁺, 6), 642 (4), 562 (10), 530 (2), 504 (6), 486 (2), 305 (4), 149 (34), 138 (100).

d₁-Anhydrodihydroamatain (d₁-6). 30 mg d₁-13 wurden wie oben beschrieben in das Anhydro-Derivat d₁-6 umgewandelt: 13 mg hellgelber Lack. CR.: blauviolett, nach grün verblassend. $[\alpha]_D^{25} = -473 \pm 8^\circ$ ($c=0,062$, CHCl₃; aus ORD.). - UV.: 278 Sch. (4,1); max. 297 (4,18), 325 (4,21); min. 251 (3,91), 308 (4,14). - ORD. (CHCl₃, $c=0,062$): 248 (+48920°, T), 261 (+52100°, G), 271 (+46400°, T), 299 (+88200°, G), 347 (-78860°, T); 0° bei 323. - IR. (CH₂Cl₂): 3362, 1678, 1610. - NMR.: 8,88 (s, HN), 7,3-6,4 (m, arom. H), 4,55 (d, $J=11$, H-C(8)), 3,78 und 3,84 (2 s, 2 CH₃O), 3,28 (s, H-C(23')), 3,23 (s, 1H; das d bei 3,24 im Spektrum von 6 fehlt), 2,53 (d, $J=11$, H-C(8)). Entkopplungen: 4,55 → 2,53 (s), 2,53 → 4,55 (s). - MS.: 701 (M⁺, 5), 643 (3), 563 (11), 531 (3), 505 (6), 487 (3), 376 (3), 306 (7), 305 (6), 149 (45), 138 (100).

6. *Hydratoamatain (15)*. - 50 mg Amatain (1) in 10 ml 50proz. wässrigem, peroxidfreiem Dioxan, das 0,1 ml 1N HCl enthielt, wurden 2 Std. auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden 150 mg NaHCO₃ hinzugefügt und i.V. bei 20° eingengt. Dann wurde mehrmals mit CHCl₃ ausgeschüttelt und das schliesslich erhaltene Rohprodukt mit Äther/Hexan/CH₃OH 5:5:1 chromatographiert. Zuerst wurden ca. 14 mg Amatain (1) und dann 38 mg rohes 15 eluiert, das aus CHCl₃/Äther umkristallisiert wurde, Smp. ab 260° (Zers.). CR.: hellblau. $[\alpha]_D = -222 \pm 12^\circ$ ($c=0,043$, CHCl₃; aus ORD.). UV.: ca. 234 Sch.; max. 264, 300, 326; min. 246, 278, 306; (Inflex.) bei ca. 297. Infolge der geringen Löslichkeit konnten keine genauen Extinktionen bestimmt werden. Die Kurve deckt sich aber praktisch

mit derjenigen von Vobtusin (**5**). - ORD. (CHCl_3 , $c=0,043$): 254 (+ 58340°, G), 278 (+ 21630°, T), 303 (+ 77940°, G), 346 (- 44770°, T); 0° bei 328. - IR.: 3367 (HN), 1672 und 1608 (β -Anilinoacrylester und Indolin). - NMR.: 8,98 (s, HN), 7,4-7,0 (m, 2 arom. H), 7,0-6,5 (m, 5 arom. H), 5,07 (d, $J=14$, H-C(23')), 4,53 (d, $J=10$, H-C(8)), 3,79 und 3,73 (2 s, 2 CH_3O), 3,35 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 0,96 (d, $J=13$, 1H). Bei Zugabe von D_2O wird das d bei 4,53 zu einem s. Entkopplungen: 3,11 \rightarrow 5,07 (s) und 4,53 (s). - MS.: 716 ($M^+ - 18$, 12), 658 (17), 504 (13), 502 (7), 393 (10), 363 (10), 331 (8), 305 (31), 138 (100).

Behandlung von Amatain (1) mit $\text{D}_2\text{O}/\text{DCl}$. 77 mg Amatain (**1**) wurden unter N_2 in 7 ml wasserfreiem Dioxan/ D_2O 1:1 gelöst und hierauf mit 0,1 ml 38proz. DCl in D_2O versetzt. Unter Wasserausschluss wurde 2 Std. bei 70° gehalten, dann bis zur schwach alkalischen Reaktion wasserfreies Na_2CO_3 zugesetzt und mit feuchtem CHCl_3 ausgeschüttelt. Die CHCl_3 -Extrakte wurden eingedampft und mit Äther/Hexan/ CH_3OH 5:2:0,5 chromatographiert. Eine rasche Umkristallisation aus $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ gab 34 mg Kristalle. Smp.: Zers. ab ca. 300°. CR.: blau. - MS.: identisch mit demjenigen von **15**.

7. 8-O-Methyl-hydratoamatain (= 8-Methoxyvobtusin (17)). - 30 mg Hydratoamatain (**15**) wurden mit etwas Salzsäure enthaltendem $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 20 Std. bei 20° stehen gelassen. Nach dem Abdampfen wurde noch 2mal mit CD_3OD abgedampft und i.V. getrocknet. CR.: blau. - IR.: 3378, 1672, 1608. - NMR. ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): kein HN, 7,35-7,0 (m, 2 arom. H), 7,0-6,6 (m, 5 arom. H), 4,93 (d, $J=14$, H-C(23')), 4,14 (s, H-C(8)), 3,85, 3,80, 3,74 (3 s, 3 CH_3O), 3,10 (d, H-C(23')). Entkopplung: 3,10 \rightarrow 4,93 (s). - MS.: 748 (M^+ , <1), 720 (3), 704 (9), 702 (9), 660 (9), 644 (10), 642 (15), 579 (6), 564 (7), 521 (8), 504 (21), 365 (11), 307 (4), 305 (3), 138 (100), 110 (21).

8. Hydrolyse von 8-Methoxyvobtusin (17). - Die zur NMR.-Aufnahme verwendete Lösung von **17** wurde mit CHCl_3 , CH_3OH und H_2O eingedampft und der Rückstand mit 2 ml $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 einige Std. stehen gelassen. Dann wurde eingedampft, mehrmals mit CHCl_3 nachverdampft und der Rückstand rasch aus $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ umgelöst: **15**, Zers. ab 270°. CR.: blau. - NMR.: 8,98 (s, HN), 7,4-7 (m, 2 arom. H), 7,0-6,5 (m, 5 arom. H), 5,06 (d, $J=14$, H-C(23')), 4,53 (d, $J=10$, H-C(8)), 3,80 und 3,72 (2 s, 2 CH_3O), 3,34 (s, 1H), 0,96 (d, $J=12$, 1H). Entkopplungen: 3,1 \rightarrow 5,06 (s) und 4,53 (s). - MS.: identisch mit demjenigen von **15**.

9. Säureabbau von Amatain (1). - 9.1. *Nachweis von Formaldehyd.* 1 mg **1** wurde in 3 ml 70proz. wässriger H_3PO_4 in einer kleinen Destillationsapparatur im Metallbad zum Sieden erhitzt. Das Destillat wurde unter Eiskühlung fraktioniert (je ca. 0,3 ml) aufgefangen. Die ersten vier Fraktionen zeigten nach Zusatz von je 0,5 ml 70proz. Schwefelsäure und 1 mg Chromotropsäure nach 15 Min. Erwärmen auf dem siedenden Wasserbad eine rotviolette Färbung (Nachweis von CH_2O). Eine Blindprobe blieb farblos. Bei der quantitativen Formaldehydbestimmung wurde das gesamte Destillat gesammelt. Die spektrophotometrische Bestimmung erfolgte nach *Bricker & Johnson* [13] und ergab 0,3 mol Formaldehyd pro mol Amatain (**1**).

9.2. *Nachweis von 1,2-Dehydrobeninin (4).* Alle Destillationsrückstände der Formaldehydbestimmungen (5 Versuche, mit total 5 mg Amatain ausgeführt) wurden vereinigt, mit H_2O verdünnt, die wässrige Phase mit Na_2CO_3 alkalisch gestellt und mit CHCl_3 extrahiert. Der eingedampfte CHCl_3 -Auszug wurde durch präp. DC. mit Äther/Hexan/ CH_3OH 5:2:0,5 aufgetrennt. Es wurde schliesslich ca. 1 mg 1,2-Dehydrobeninin (**4**) [10] mit weinroter CR. erhalten, das durch Rf-Wert, UV., IR. und MS. charakterisiert wurde. - UV.: max. 226 (4,2), 253 (3,65), 305 (3,6); min. 248 (3,6), 280 (3,45). - IR.: 1712 (Enamin), 1614, 1595, 1487, 1462, 1441. - MS.: 324 (M^+ , 100), 293 (10), 280 (19), 239 (96), 238 (91), 224 (23), 210 (20), 162 (M^{2+} , 7), 152 (14), 139 (20), 138 (29).

9.3. *Mit D_3PO_4 .* 4,9 mg Amatain (**1**) wurden mit 3,5 ml 70proz. $\text{D}_3\text{PO}_4/\text{D}_2\text{O}$ unter Wasserausschluss und unter trockenem N_2 solange auf ca. 200° erhitzt, bis kein Destillat mehr übertrat. Der Rückstand wurde mit D_2O verdünnt, mit ausgeglühtem K_2CO_3 alkalisch gestellt und anschliessend mit CHCl_3 extrahiert. Durch präp. DC. wurden 0,8 mg 1,2-Dehydrobeninin erhalten, das eine Mischung von d_5 -, d_6 - und d_7 -Base darstellte. - MS.: 331 (43), 330 (100), 329 (80), 245 (45), 244 (55), 243 (40), 152 (46), 139 (17), 138 (17).

Wurde 1,2-Dehydrobeninin (**4**) unter denselben Bedingungen mit $\text{D}_3\text{PO}_4/\text{D}_2\text{O}$ erhitzt, so ergab sich ebenfalls ein Gemisch aus d_5 -, d_6 - und d_7 -Base (MS.).

10. Amatain (1) aus Hydratoamatain (15). - Eine Lösung von 29 mg **15** in 2 ml CHCl_3 wurde in einem Kugelrohr so eingedampft, dass ein dünner Film entstand. Im V. wurde nun die Kugel ca. 1 sec. in einem Metallbad von 340° erhitzt. Dieser Prozess wurde nochmals wiederholt. Der Rückstand wurde

mit Äther extrahiert, der Ätherauszug filtriert, eingedampft (27 mg) und der Rückstand aus Hexan umkristallisiert; Smp. 216–220°, keine Smp.-Erniedrigung mit **1**. Die Identifizierung des Pyrolyseproduktes mit **1** erfolgte ferner anhand der blauen CR., Rf-Werten sowie UV-, IR- und NMR.-Spektren. - UV.: max. 262 (3,92), 298 (3,95), 322–324 (4,00); min. 248 (3,83), 280 (3,74), 304 (3,91). - IR.: 3436, 1692, 1610; Fingerprintregion identisch mit derjenigen von **1**. - NMR.: 8,97 (s, HN), 7,4–6,5 (m, arom. H), 4,75 (s), 4,18 (s), 3,78 und 3,76 (2 s, 2 CH₃O), 3,51 (s-artiges m, ca. 3 H). - MS.: identisch mit demjenigen von **1**.

Zur Sicherstellung des Befundes, wonach bei der Pyrolyse von **15** tatsächlich **1** gebildet wird, wurden noch folgende Versuche durchgeführt: 5 mg **15** wurden wie oben pyrolysiert. Das durch präp. DC. (Dioxan/Äther/Hexan 3:2:5) gereinigte Produkt (2,5 mg) wurde in 2 ml CH₃OH gelöst und die Lösung mit einem starken Überschuss an NaBH₄ 15 Std. bei 20° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung (vgl. 4.2.) ergab 1,5 mg Base mit gleichen Rf-Werten wie Amatain (**1**) und Vobtusin (**5**). Das Produkt wurde deshalb unter N₂ 15 Std. mit 0,3 ml 6N wässriger Salzsäure stehen gelassen. Aufarbeitung (vgl. 5) lieferte ca. 0,5 mg Base, die dieselbe CR. gab wie Anhydrodihydroamatain (**6**) und in verschiedenen DC.-Systemen (Kieselgel mit Äther/Hexan/CH₃OH 5:2:0,5 und 5:2:0,1) gleiche Rf-Werte zeigte wie **6**. (Anhydrovobtusin wandert unter diesen Bedingungen deutlich langsamer.)

11. Vobtusin (5) aus Amatain (1). - Eine Lösung von 50 mg Amatain (**1**) in 10 ml 20proz. wässrigem Methanol, das 0,01 ml 38proz. Salzsäure enthielt, wurde so lange auf dem Wasserbad erhitzt, bis sich bei DC.-Prüfung kein Ausgangsmaterial mehr nachweisen liess; das gebildete Produkt stellte Hydratoamatain (**15**) dar. Nach dem Abkühlen wurden 40 ml CH₃OH und dann in Portionen während 2 Std. 2,1 g NaBH₄ zugesetzt. Dann wurde i.V. eingengt, Wasser zugefügt und mit CHCl₃ ausgezogen. Übliche Aufarbeitung lieferte 49 mg Rückstand, der nach Kristallisation aus CH₃OH 40 mg Vobtusin (**5**) gab, Zers. > 300°. CR.: blau. Die Identifizierung erfolgte anhand der nachfolgenden Daten: [α]_D = -321 ± 12° (c = 0,042, CHCl₃; aus ORD.). - UV.: 235 Sch. (4,02); max. 265 (3,99), 299 (4,05), 326 (4,15); min. 248 (3,78), 278 (3,77), 304 (4,02). - ORD. (CHCl₃, c = 0,042): 252 (+ 58230°, G), 278 (+ 29690°, T), 303 (+ 87675°, G), 347 (- 46050°, T); 0° bei 328. - IR.: 3367, 1672, 1592; die Fingerprintregion war identisch mit derjenigen von natürlichem Vobtusin. - NMR.: 8,95 (s, HN), 7,4–6,5 (m, 7 arom. H), 5,13 (d, J = 14, H-C(23')), 3,78 und 3,72 (2 s, 2 CH₃O), 3,24 (s, 1H), 3,05 (d, J = 14), 2,59 (s, H-C(19')?), 0,85 (d, J = 10, 1H). - MS.: 718 (M⁺, 2), 700 (1), 660 (5), 642 (10), 504 (25), 305 (27), 149 (14), 138 (100), 110 (9).

*d*₁-Vobtusin (*d*₁-5). 26 mg Hydratoamatain (**15**) (aus **6**) wurden unter Wasserausschluss in 2,5 ml CH₃OD gelöst. Die Lösung wurde mit einem grossen Überschuss von NaBD₄ versetzt, nach 20 Std. wurde abgedampft, Wasser zugefügt und mit Äther und hierauf mit CHCl₃ ausgezogen. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingedampft und der Rückstand durch präp. DC. (Dioxan/Äther/Hexan 3:2:5) aufgetrennt: 20 mg amorphes *d*₁-Vobtusin (*d*₁-5). CR.: blau. - IR.: 3378, 1675, 1610. - NMR.: 8,95 (s, HN), 7,25–6,55 (m, 7 arom. H), 5,13 (d, J = 14, H-C(23')), 3,80 und 3,73 (2 s, 2 CH₃O), 3,25 (s, 1H), 3,08 (d, J = 14), 0,88 (d, J = 9, 1H); in der Region von 3,0–2,5 ppm ist das Spektrum gegenüber demjenigen von Vobtusin (**5**) verändert. - MS.: 719 (M⁺, 5), 691 (2), 661 (7), 643 (5), 505 (15), 394 (5), 306 (8), 149 (12), 138 (100).

12. *d*₁-Anhydrovobtusin (*d*₁-9). - 15 mg *d*₁-Vobtusin (*d*₁-5) wurden 6 Std. im Bombenrohr mit 2,5 ml 2N HCl (wässrig) auf 85° erhitzt. Nach Neutralisation mit K₂CO₃ und der üblichen Aufarbeitung wurden 4,5 mg amorphes *d*₁-Anhydrovobtusin (*d*₁-9) isoliert, das die folgenden Eigenschaften zeigte, vgl. [10]. CR.: dunkelblau, nach gelbgrün verblassend. - UV.: max. 230 (4,65), 294 (4,25), 323 (4,26); min. 252 (3,80), 307 (4,19). - IR.: 3380, 1720, 1672, 1610; Fingerprintregion praktisch identisch mit der von authentischem Anhydrovobtusin (**9**). - MS.: 701 (M⁺).

13. Vobtusin-N(b')-oxid (20). - Eine Lösung von 200 mg Vobtusin (**5**) in 10 ml CHCl₃ wurde mit 15 ml C₂H₅OH und hierauf mit 10 ml 30proz. wässrigem Wasserstoffperoxid versetzt. Es wurde im Dunkeln 48 Std. bei 25° stehen gelassen, dann in 100 ml Wasser gegossen und gründlich mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Die CHCl₃-Auszüge wurden mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (200 mg) gab nach Kristallisation aus CH₃OH ca. 100 mg **20**. Beim Erhitzen Zers. ab 260°. CR.: blau. - UV.: max. 264 (4,09), 299 (4,16), 328 (4,22); min. 245 (3,86), 278 (3,87), 308 (4,15). - IR. (KBr): 3401 (HN), 1669 und 1603 (β-Anilinoacrylester und Indolin). - NMR.: 8,96 (s, HN), 7,3–7,0 (m, 2 arom. H), 7,0–6,4 (m, 5 arom. H), 5,13 (d, J = 14, H-C(23')), 3,79 und 3,73 (2 s, 2 CH₃O), 3,56 (s, H-C(19')?), 3,29 (s), 0,84 (d, J = 12); das s bei 2,59 im Spektrum von Vobtusin fehlt, d.h. das

Signal bei 3,29 stammt wahrscheinlich von H-C(19'). - MS.: 660 (13), 658 (12), 642 (12), 640 (15), 542 (7), 540 (6), 504 (32), 502 (19), 393 (14), 305 (22), 303 (13), 149 (13), 138 (100), 110 (13).

Zu etwa 2 ml flüssigem SO₂ wurden 4,5 mg Vobtusin-N(b')-oxid (**20**) gegeben. Die Lösung wurde 18 Std. bei ca. -70° gehalten, dann das SO₂ verdampft, zum Rückstand NaHCO₃ gegeben und mit CH₂Cl₂ ausgezogen. Chromatographie mit Essigester/Methanol 9:1 ergab ca. 2 mg Vobtusin, das anhand des Rf-Wertes identifiziert wurde.

14. Vobtusin-N(b),N(b')-dioxid (25). - 740 mg **20** in 25 ml C₂H₅OH wurden mit 25 ml 30proz. wässrigem Wasserstoffperoxid 18 Std. bei 25° im Dunkeln stehen gelassen. Dann wurde i.V. eingeengt und 100 ml einer gesättigten wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung zugefügt. Anschliessend wurde wiederholt mit CHCl₃ ausgeschüttelt, die vereinigten CHCl₃-Phasen wurden mit Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Na₂CO₃ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (554 mg) wurde an Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH 25:2 chromatographiert. Zuerst wurden 146 mg Edukt und dann 71 mg reines **25** eluiert. Die späteren Fraktionen lieferten noch 42 mg rohes **25**. Das amorphe Dioxid wurde i.V. getrocknet. CR.: dunkelblau. [α]_D = -154 ± 9° (c = 0,056, CH₃OH; aus ORD.). - UV.: max. 263 (4,02), 298 (4,02), 322-324 (4,05); min. 248 (3,84), 278 (3,77), 306 (3,97). - ORD. (CH₃OH, c = 0,056): 270 (+7635°, T), 301 (+62565°, G), 346 (-29535°, T); 0° bei 325. - IR. (KBr): 3367 (HN), 1675, 1605 (β-Anilinoacrylester und Indolin), 1629 Sch. IR. (CH₂Cl₂): 3367, 1681, 1610, 1629 Sch. - NMR.: 9,09 (s, HN), 7,84 (d, J = 8, H-C(14)), 7,4-6,4 (m, arom. H), 4,37 (br. s, H-C(19)), 3,84 und 3,82 (2 s, 2 CH₃O). NMR. (CD₂Cl₂): 9,05 (s, HN), 7,68 (d, J = 8, H-C(14)), 7,4-6,4 (m, 6,5 H bezogen auf Integral des d bei 7,68 = 1H), 4,35 (s, H-C(19)), 3,82 und 3,76 (2 s, 2 CH₃O). NMR. (CD₃OD): kein HN, 7,74 (d, J = 8, H-C(14)), 7,5-6,4 (m, 6,5 H; Integration wie oben), 4,26 (s, H-C(19)), 3,83 und 3,76 (2 s, 2 CH₃O). Entkopplung: 6,88 → 7,74 (br. s). - MS.: Die Substanz ist thermisch instabil; als Pik höchster Masse erscheint m/e 660.

17 mg Dioxid **25** wurden wie unter 13. beschrieben mit flüssigem SO₂ reduziert. Nach Aufarbeitung und DC.-Reinigung wurden 2,4 mg reines Vobtusin (**5**) erhalten, das durch Rf-Wert, die blaue CR. sowie IR.- und MS.-Spektrum identifiziert wurde.

3 mg **25** wurden mit 1 ml 10proz. wässriger Eisen(II)sulfatlösung 15 Min. auf 80° erwärmt. Ausschütteln mit CHCl₃ ergab ebenfalls Vobtusin (**5**) (DC.-Vergleich mit Chloroform/Methanol 1:16 und Essigester/Methanol 4:1).

15. 15'-Bromvobtusin-N(b),N(b')-dioxid (26). - 90 mg Dioxid **25** in 10 ml CH₃OH wurden mit einer Lösung von 47 mg Pyridinium-perbromid in 5 ml CH₃OH in drei Portionen innerhalb von 15 Min. versetzt. Nach ca. 1 Std. bei 20° war die Reaktion im wesentlichen beendet (DC.). Die Probe stand 16 Std. im Dunkeln, wurde auf etwa 5 ml eingeengt, stand nochmals 4 Std., wurde eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Essigester/Methanol 2:1). Das Rohprodukt (74 mg) wurde nochmals chromatographiert, wobei 56 mg homogenes, amorphes Produkt erhalten wurden. CR.: hellviolett. [α]_D = -144 ± 8° (c = 0,061, CH₃OH; aus ORD.). - UV.: max. 276 (4,18), 296 Sch. (4,1), 324-326 (4,17); min. 250 (3,70), 306 (4,01). - IR. (KBr): 3413, 1678, 1610. - ORD. (c = 0,061, CH₃OH): 276 (-5000°, T), 302 (+66370°, G), 344 (-43375°, T); 0° bei 273 und 326. - NMR. (CD₃OD): kein HN, 7,74 (d, J = 8, H-C(14)), 7,6-6,3 (m, 6,5 H bezogen auf Integral des Signals bei 7,74 = 1 H), 4,28 (s, H-C(19)), 3,85 und 3,78 (2 s, 2 CH₃O). Entkopplung: 6,92 → 7,74 (Änderung). - MS.: Die Substanz ist thermisch instabil und lieferte nicht reproduzierbare Spektren.



16. 15'-Nitrovobtusin (27). - 222 mg **5** wurden unter Umschwenken in 20 ml 2N HCl gelöst. Dann wurden 400 ml H₂O zugesetzt, die Mischung auf 0° gekühlt und tropfenweise mit 10 ml einer Mischung aus 1 Teil konz. Salzsäure und 1 Teil konz. Salpetersäure (v/v) innerhalb von 10 Min. versetzt. Es wurde noch 25 Min. bei ca. 0° gehalten, wobei sich die Lösung intensiv gelb färbte. Dann wurde mit 20proz. Ammoniak basisch gestellt, mit CHCl₃ ausgeschüttelt, mit H₂O gewaschen, über Na₂CO₃ getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit CH₂Cl₂, das 6% CH₃OH enthielt, chromatographiert: 172 mg **27**, das aus CH₃OH umkristallisiert wurde. Diese Methode zur Herstellung von 15'-Nitrovobtusin ist der in [25] beschriebenen vorzuziehen.

17. 15'-Nitrovobtusin-N(b),N(b')-dioxid (28). - 72 mg **27** in 2 ml Pyridin und 1 ml CH₃OH wurden bei 0° mit einer Mischung aus 4 ml 30proz. Wasserstoffperoxid und 1 ml Pyridin versetzt. Nach 48 Std. bei 25° im Dunkeln wurde mit 100 ml CH₂Cl₂ verdünnt, die Lösung mit 30 ml ges. Ammoniumchlorid-

Lösung geschüttelt, mit Na_2CO_3 getrocknet, filtriert und eingedampft. Zur Entfernung von Pyridin wurde 5mal mit je 50 ml Hexan nachverdampft. Der Rückstand wurde mit Essigester/Pentan/Methanol 5:2:1 chromatographiert: 25 mg amorphes, aber einheitliches **28**. CR.: orange. $[\alpha]_D = -141 \pm 57^\circ$ ($c = 0,087$, CH_3OH ; aus ORD.). - UV.: max. 286-288 (3,87), 326-328 (3,83), 412-416 (4,11); min. 262-264 (3,75), 306-308 (3,73), 356 (3,67). - ORD. (CH_3OH , $c = 0,087$): 244 (+52650°, G), 278 (+11830°, T), 302 (+39480°, G), 345 (-34330°, T), 448 (+3230°, G), 495 (-1630°, T); 0° bei 325, 439, 461. - IR. (KBr): 3413, 1680, 1608, 1626 Sch., 1509 (NO_2). - NMR. (DMSO): 9,82 (s, HN), 8,18 (br. s, H-C(16') oder -C(14')), 7,69 (br. s, H-C(14') oder -C(16')), 7,62 (d, $J \approx 8$, H-C(14)), 7,5-6,6 (m, 4H), 4,19 (s, H-C(19)), 3,97 (s, $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(17')$), 3,73 (s, COOCH_3). - NMR. (CDCl_3): 9,05 (s, HN), 7,83 und 7,71 (br. s und d bzw. s, 3H), 7,5-6,5 (m, 4H), 4,35 (s, H-C(19)), 3,93 (s, $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(17')$), 3,79 (s, COOCH_3).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. W. Gray, A. Guggisberg, K. P. Segebarth, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 60, 1304 (1977).
 [2] Y. Rolland, N. Kunesch, J. Poisson, E. W. Hagaman, F. M. Schell & E. Wenkert, *J. org. Chemistry* 41, 3270 (1976).
 [3] V. Agwada, M. B. Patel, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 53, 1567 (1970).
 [4] P. L. Majumder, R. Raychaudhuri & A. Chatterjee, Privatmitteilung; vgl. [5] und folgende Mitteilung.
 [5] N. Kunesch, B. C. Das & J. Poisson, *Bull. Soc. chim. France* 1970, 4370.
 [6] J. Naranjo, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 53, 749 (1970); *Ch. Kump*, Dissertation Universität Zürich 1964.
 [7] J. Naranjo, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 55, 1849 (1972).
 [8] R. Goutarel, A. Rassat, M. Plat & J. Poisson, *Bull. Soc. chim. France* 1959, 893.
 [9] O. Lefebvre-Soubeyran, *Acta crystallogr. B* 29, 2855 (1973).
 [10] A. A. Gorman, V. Agwada, M. Hesse, U. Renner & H. Schmid, *Helv.* 49, 2072 (1966).
 [11] J. Poisson, M. Plat, H. Budzikiewicz, L. J. Durham & C. Djerassi, *Tetrahedron* 22, 1075 (1966).
 [12] W. von Philipsborn, *Angew. Chem.* 83, 470 (1971).
 [13] C. E. Bricker & H. R. Johnson, *Analyt. Chemistry* 17, 400 (1945).
 [14] A. A. Gorman, N. J. Dastoor, M. Hesse, W. von Philipsborn, U. Renner & H. Schmid, *Helv.* 52, 33 (1969).
 [15] O. Riobé & H. Cottin, *C.r. hebd. Séances Acad. Sci.* 245, 1140 (1957).
 [16] G. F. Smith & J. T. Wróbel, *J. chem. Soc.* 1960, 792.
 [17] R. D. Stolor & A. A. Gallo, *Tetrahedron Letters* 1968, 3331.
 [18] E. Schöpp & M. Hesse, *Helv.* 56, 124 (1973).
 [19] C. A. Grob & P. W. Schiess, *Angew. Chem.* 71, 1 (1967).
 [20] D. Pocar, G. Bianchetti & P. Dalla Croce, *Chem. Ber.* 97, 1225 (1964).
 [21] M. Polonowski, *Bull. Soc. chim. France* 39, 1147 (1926).
 [22] D. W. Thomas, H. Achenbach & K. Biemann, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 3423 (1966).
 [23] A. Chatterjee, P. L. Majumder & A. B. Ray, *Tetrahedron Letters* 1965, 159; W. R. Dunstan & E. Goulding, *Trans. chem. Soc.* 75, 792, 1004 (1899); C. C. J. Culvenor, *Pure appl. Chemistry* 3, 83 (1953); M. Osterlin, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 76, 224 (1943).
 [24] A. Guggisberg, M. Hesse, H. Schmid, H. Böhm, H. Rönsch & K. Mothes, *Helv.* 50, 621 (1967).
 [25] V. Agwada, A. A. Gorman, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 50, 1939 (1967).