

116. *Ruspolia hypercrateriformis* M.R.: Isolierung und Strukturaufklärung von neuen Pyrrolidin-Alkaloiden

169. Mitt. über organische Naturstoffe¹⁾²⁾

von Felix Roessler^{a)}, Dietmar Ganzinger^{a)}, Siegfried Johnhe^{b)}, Emanuel Schöpp^{a)} und Manfred Hesse^{a)}

^{a)} Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich,
Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

und

^{b)} Akademie der Wissenschaften der DDR, Institut für Biochemie
der Pflanzen, Halle/Saale

Frau Professor *Asima Chatterjee* zum 60. Geburtstag gewidmet

(7.1.78)

Ruspolia hypercrateriformis M.R.: Isolation and Structure Elucidation of New Pyrrolidine Alkaloids

Summary

Three new pyrrolidine alkaloids have been isolated from *Ruspolia hypercrateriformis*, which belongs to the plant family of *Acanthaceae*. The structure of the alkaloids ruspolinone (**1**), norruspulinone (**2**) and norruspolinone (**3**) (*Scheme 1*) has been elucidated by means of spectroscopic data of the pure compounds and their derivatives, by chemical transformation of **2** to **1** by methylation, by transformation of **3** and **2** to identical hydrogenation products, and by comparison of degradation products with synthetically prepared model compounds.

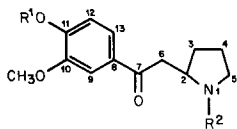
In dieser Mitteilung wird über die drei neuen Pyrrolidin-Alkaloide Ruspolinon (**1**), Norruspulinon (**2**) und Norruspolinon (**3**) (*Scheme 1*) aus den Wurzeln von *Ruspolia hypercrateriformis* M.R. berichtet³⁾. Die Pflanze ist im tropischen Afrika beheimatet und gehört zur Familie der *Acanthaceae*.

Norruspulinon (**2**, C₁₃H₁₇NO₃, M=235, Smp. 175° (Zers.)) zeigt im UV.-Spektrum (C₂H₅OH) Banden bei 212 nm (log ε = 4,08), 235 (4,10), 282 (3,97), 309 (3,90) und 353 (3,37, Schulter); in äthanolischer NaOH-Lösung tritt eine Verstärkung der längstwelligigen Absorption ein (352 (4,34)), was auf das Vorlie-

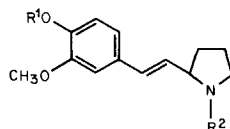
¹⁾ 168. Mitt. s. [1].

²⁾ Teil der geplanten Dissertation von F. R., Universität Zürich.

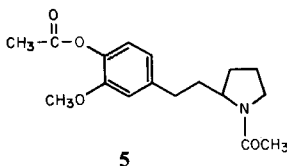
³⁾ Isolierung und Charakterisierung weiterer Alkaloide aus *R. hypercrateriformis* (aus Fraktion 2 und 3, s. exper. Teil) sind Gegenstand laufender Untersuchungen.

Schema 1⁴⁾

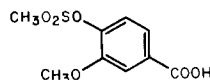
- 1 $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{H}$, Ruspolinon
 2 $R^1 = R^2 = \text{H}$, Norruspolinon
 7 $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{CH}_3\text{CO}$
 4 $R^1 = R^2 = \text{CH}_3\text{CO}$
 6 $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$



- 3 $R^1 = R^2 = \text{H}$, Norruspolin
 8 $R^1 = R^2 = \text{CH}_3\text{CO}$
 9 $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{H}$
 10 $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$
 12 $R^1 = R^2 = \text{CH}_3\text{SO}_2$



5



11

gen einer phenolischen Hydroxylgruppe hindeutet. Im IR.-Spektrum (KBr) erscheinen u. a. Banden für OH (3540), NH (3350) und für ein Arylketon (1645, 1575, 1505, 1460 cm^{-1}). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) weist drei aromatische Protonen auf, welche als $d \times d$ bei 7,36 (o - und m -Kopplung), als d bei 7,15 (m -Kopplung) bei tiefem Feld und als d bei 6,66 ppm (o -Kopplung) erscheinen. Des weiteren kann die Anwesenheit eines Methyläthers (3,73 ppm, s) und der neben der Carbonylgruppe liegenden Methylenprotonen (3,13 ppm, d) nachgewiesen werden; der Kopplungspartner dieser Methylenprotonen, ein Methinproton, absorbiert bei 3,75–3,50 ppm als m . Aufgrund der chemischen Verschiebung muss sich das Methinproton neben dem Stickstoffatom befinden.

Norruspolinon (2) lieferte bei der Acetylierung das N, O -Diacetylderivat 4 ($M=319$). Die katalytische Hydrierung von 4 ergab die entsprechende 7-Desoxy-Verbindung 5 ($M=305$), welche im IR. (CHCl_3) die Esterbande bei 1764 und die Bande eines N, N -disubstituierten Amids bei 1630 cm^{-1} zeigt.

Behandlung von 2 mit Diazomethan in Äther lieferte zwei Produkte: O -Methyl-norruspolinon (=Ruspolinon; 1) und N, O -Dimethyl-norruspolinon (6, $M=263$). 1 erwies sich als identisch (DC., UV., IR., $^1\text{H-NMR}$., MS. und Farb-reaktion mit $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ -Reagens) mit dem natürlichen Ruspolinon (1).

Ruspolinon (1, $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$, $M=249$). Das UV.-Spektrum von 1 [λ_{max} bei 227 nm ($\log \epsilon=4,24$), 272 (4,05), 302 (3,92)] stimmt mit demjenigen von 3,4-Dimethoxyacetophenon überein [2]. Im IR.-Spektrum (CHCl_3) wird die NH-Bande bei 3350 und die Keto-Gruppe bei 1675 cm^{-1} registriert. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist sehr ähnlich demjenigen von 2, jedoch absorbieren bei 3,94 ppm zwei CH_3O -Gruppen. Von 1 wurde das N -Acetylderivat 7 ($M=291$) bereitet.

Die dritte Base, Norruspolin (3, $M=219$, $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$) zeigt im UV.-Spektrum ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) bei Zugabe von Base eine deutliche Rotverschiebung der Absorptionen

4) Aus Gründen der Übersichtlichkeit und Einheitlichkeit wird die hier angegebene, mit den IUPAC-Regeln nicht übereinstimmende Numerierung der Gerüst-atome verwendet.

bei 267 (log $\epsilon = 4,07$) und 290 nm (3,80, Inflexion) nach 290 (4,06) bzw. 314 nm (4,05), was auf die Anwesenheit einer phenolischen Hydroxylgruppe schliessen lässt. Aufgrund des IR.-Spektrums ist im Gegensatz zu **1** und **2** keine Carbonylgruppe vorhanden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) werden drei aromatische Protonen als *m* im Bereich 7,00–6,82 ppm registriert. Charakteristisch ist die Absorption eines *ABX*-Systems der Protonen an C(7), C(6) und C(2) bei 6,45 ppm (*d*, $J = 16$ Hz, H–C(7)), 6,07 (*d* \times *d*, $J_1 = 16$ Hz, $J_2 = 7$ Hz, H–C(6)) und 3,86–3,56 ppm (*m*, H–C(2)). Aufgrund der Kopplungskonstante sind die Protonen an C(6) und C(7) *trans*-ständig angeordnet; C(6) ist an ein Zentrum mit einem Methinproton und C(7) an den Benzolring gebunden. Ein Methoxyl erscheint als *s* bei 3,91 ppm. Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) bestätigt das Vorliegen eines methoxy-hydroxy-disubstituierten Styrylrestes. Der α -substituierte Pyrrolidin-Ring wird durch die Signale bei 61,0 (*d*, C(2)) und 46,0 ppm (*t*, C(5)) sowie die beiden *t* bei 32,3 (C(3)) und 25,2 ppm (C(4)) angezeigt.

Acetylierung von **3** ergab das *N, O*-Diacetylderivat **8** ($M = 303$), welches bei der katalytischen Hydrierung in *N, O*-Diacetyl-6,7-dihydronorruspolin (**5**, $M = 305$) übergeführt wurde. Die beiden Präparate **5** aus **3** und aus **2** erwiesen sich als identisch (DC-, UV-, IR-, MS.-Evidenz, Farbreaktion mit $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ -Reagens).

Ähnlich wie bei der Diazomethan-Behandlung von **2** bildeten sich auch aus **3** durch Methylierung zwei Produkte: *O*-Methyl-norruspolin (**9**, $M = 233$) und *N, O*-Dimethyl-norruspolin (**10**, $M = 247$).

Zur Sicherstellung des Substitutionsmusters am Benzolring wurde Norruspolin (**3**) welches *via* **5** mit **2** und letzteres mit **1** korreliert ist, zu *O*-Mesyvanillin-säure (**11**) abgebaut: Behandlung von **3** mit Mesylochlorid in Pyridin/Chloroform ergab *N, O*-Dimesyl-norruspolin (**12**, $M = 375$), welches nach Ozonisierung und oxydativer Aufarbeitung in 46proz. Ausbeute **11** ($M = 246$) lieferte. Das aus **3** erhaltene Präparat erwies sich als identisch (Smp., DC., UV., IR., MS., Farb-reaktion mit $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ -Reagens) mit aus Vanillin hergestelltem Vergleichsmaterial.

Die Massenspektren der drei Alkaloide **1–3** und ihrer Derivate sowie die Hochauflösungsdaten von Molekular- und den Hauptfragment-Ionen bestätigen die getroffenen Strukturzuordnungen. Dies sei anhand von **2** gezeigt: Die α -Spaltung zur Arylketogruppe (Bruch von C(6)–C(7) in Norruspolinon (**2**)) mit Ladungsverbleib auf dem aromatischen Teil der Molekel ist für das Auftreten des Piks bei *m/e* 151 (66% rel. Int.) verantwortlich. Im *O*-Methylderivat **1** (= Ruspolinon) ist dieser Pik korrekt nach *m/e* 165 verschoben. Die β -Spaltung zur Arylketogruppe (Bruch der C(2), C(6)-Bindung) mit *McLafferty*-Umlagerung ergibt den Pik bei *m/e* 166 (26% rel. Int.), der in **1** wiederum erwartungsgemäss nach *m/e* 180 verschoben ist⁵). Die α -Spaltung zum Stickstoffatom (Bruch der C(2), C(6)-Bindung) in **1** und **2** mit Ladungsverbleib auf dem Stickstoffatom ergibt das Fragment-Ion bei *m/e* 70 (Basispik; für *N, O*-Dimethylnorruspolinon (**6**) erwartungsgemäss nach *m/e* 84 verschoben), welches die Verknüpfung des Pyrrolidin-teils in α -Stellung zum Stickstoffatom bestätigt.

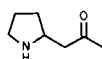
Alle drei Alkaloide, die nach dem im exper. Teil beschriebenen Verfahren

⁵) Infolge Abwesenheit der Ketogruppe im Hydrierungsprodukt **5** fehlen dort signifikante Pike, die auf die Spaltung der Bindungen C(6)–C(7) und C(2)–C(6) zurückzuführen wären.

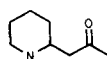
isoliert wurden, sind Racemate. Es ist bekannt, dass asymmetrische Kohlenstoffatome in ähnlicher Umgebung wie derjenigen des Chiralitätszentrums von **1** und **2** sich racemisieren können.

So hat frisch isoliertes Hygrin (*Schema 2*) eine kleine negative optische Drehung [3], die nach einiger Zeit verschwindet. Die gleiche Erscheinung ist auch bei verwandten Piperidinalkaloiden bekannt. Optisch aktives Isopelletierin (*Schema 2*) (bei Ätherextraktion des mit KOH versetzten Pflanzenmaterials wird stets racemisches Material isoliert) racemisiert sich bei $\text{pH} > 5$; die Halbwertszeit der Racemisierung des reinen Alkaloids beträgt in 96proz. Äthanol ($\epsilon = 8,18$) bei 23° 34 Std. [4]. Auch das von Gellert [5] und später von Loder [6] beschriebene Piperidinalkaloid Pleurospermin (*Schema 2*), das ausser dem Piperidyl-Rest die gleichen Struktureinheiten wie Norruspolinon (**2**) aufweist, lässt sich nur als Racemat aus der Pflanze gewinnen.

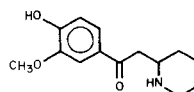
Schema 2



Hygrin

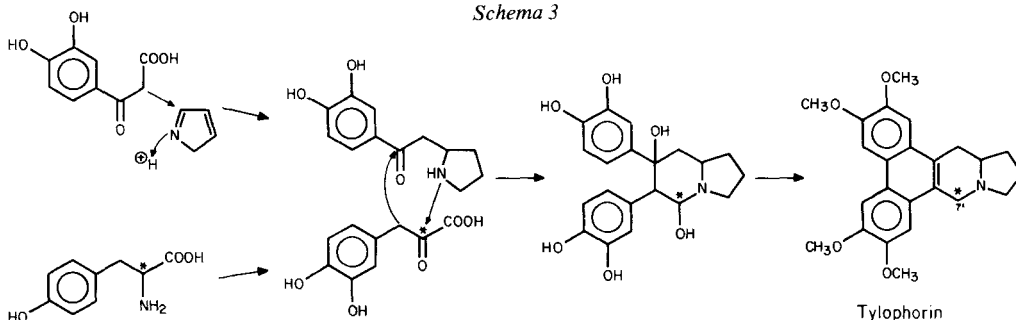


Isopelletierin



Pleurospermin

Schema 3



Tylophorin

Eine reversible *Retro-Michael*-Reaktion ist ein möglicher Grund für die auch für Ruspolinon (**1**) und Norruspolinon (**2**) vermutete Racemisierung. Bei Norruspolinon (**3**) ist die optische Inaktivität durch die Aktivierung des Protons am asymmetrischen Kohlenstoffatom C(2) durch Allylstellung erklärbar. Es ist also durchaus möglich, dass sich die Alkaloide **1-3** erst bei der Isolierung aus dem Pflanzenmaterial racemisiert haben.

Die drei neuen Pyrrolidin-Alkaloide **1-3** sind strukturell verwandt mit Alkaloiden der Cryptopleurin-Tylophorin-Gruppe. Für die Biogenese von Tylophorin wurde eine Zwischenstufe postuliert [7], die dem Ruspolinon (**1**) entspricht (*Schema 3*). Die vorgeschlagene Biogenese von Tylophorin stützt sich u.a. auf den Einbau von markiertem Tyrosin, wobei nach Verabreichung von 2-[^{14}C]-Tyrosin der grösste Teil der Radioaktivität des Tylophorins an C(7') nachgewiesen wurde. Es ist interessant, dass die bis anhin nicht direkt nachgewiesene Zwischenstufe dieser Biogenese nun als Pflanzeninhaltsstoff aufgefunden wurde.

Unser Dank gilt Frau Dr. Annalaura Lorenzi und Herrn N. Bild für hochaufgelöste Massenspektren sowie dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Falls nicht anders angegeben, gelten: Trocknung von CHCl_3 - und Ätherauszügen über Na_2SO_4 - Eindampfoperationen im Rotationsverdampfer (i.RV.) bei maximal 50° Badtemp. und ca. 12 Torr. - Dünnschichtchromatogramme (DC.) an Kieselgel HF₂₅₄ (Merck). Als Sprühreagens diente das Cer(IV)sulfat-Reagens (4proz. $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ -Lösung in wässriger 2N H_2SO_4). - Hochdruckflüssigkeitschromatographie auf Varian 8500 mit UV.-Detektion bei 280 nm. Analytische Trennungen erfolgten an Lichrosorb SI 60 (5 μm ; Merck) in einer slurry-gefüllten Stahlsäule (3 mm (Innendurchmesser) \times 500 mm), präp. Trennungen an Kieselgel 60 (40-63 μm ; Merck) in einer trockengefüllten Stahlsäule (16,5 mm \times 500 mm). Präp. Proben (100-200 mg) wurden als 30-40proz. Lösungen im Eluierungsmittel via Septum-Injektor bei gestopptem Durchfluss eingeführt. Die Detektion der präp. Probenmengen erfolgte bei maximaler Abschwächung im nicht-linearen Bereich des UV.-Detektors (10-mm-Messzelle). - Die Angaben bei Lösungsmittelgemischen verstehen sich in Volumenverhältnissen. - Die Smp. wurden auf dem Mettler FP2-Gerät bestimmt. - UV.-Spektren in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; Angabe von λ_{max} in nm (log ϵ). S=Schulter, Inflex.=Inflexion, min.= λ_{min} . - CD.-Spektren in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; Angaben in nm ($\Delta\epsilon$). - IR.-Spektren: Hauptbanden in cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bei 100 MHz, $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren bei 25 MHz, chemische Verschiebungen in ppm relativ zu internem Tetramethylsilan (=0 ppm), Kopplungskonstanten (J) in Hz, s=Singulett, d=Dublett, t=Triplett, qa=Quadruplett, m=Multiplett, br.=breit. - Massenspektren (MS.) auf dem Gerät CEC Typ 21-110B (A) und auf Varian MAT 711 (B), Angaben in m/e (rel. %) ab m/e 50 ($\geq 10\%$ ausser M^+). Die Hochauflösung der Pike wurde mit dem Gerät Varian MAT 711 in Verbindung mit dem Data-System SS-100 MS (Varian MAT) ausgeführt. - Abkürzungen: i.V.=im Vakuum.

1. *Isolierung der Pflanzenbasen.* 3 kg getrocknete und gemahlene Wurzeln von *Ruspolia hypercrateriformis* M.R. wurden 5mal mit je 8 l $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$ 50:1 extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden i.V. eingedampft, was einen Rohextrakt von 200 g lieferte, der in 800 ml 0,25N wässriger Salzsäure gelöst und über Nacht mit peroxidfreiem Äther perforiert wurde, wodurch 23 g ätherlösliche Stoffe abgetrennt wurden, die mit $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ -Reagens keine positive Reaktion zeigten. Die wässrige Phase wurde mit ges. wässriger NaHCO_3 -Lösung auf pH 4 gebracht, i.RV. bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 300 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1 gelöst und von den Salzen abfiltriert. 700 ml Kationenaustauscher Amberlite IRC-50 (in der H^+ -Form, aufgeschlämmt in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1) in einer Chromatographiesäule von 5 cm Innendurchmesser wurden mit 100 ml Filtrat beladen und zwecks Eliminierung nicht kationischer Spezies mit 10 l $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1, dann mit 30 l $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ gewaschen. Das anschliessende Spülen mit 11 l $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$ 100:1 bis 100:3 lieferte nach Eindampfen i.V. die Hydroacetate der in *R. hypercrateriformis* enthaltenen Alkaloide in drei Fraktionen: 2,4 g Fraktion 1 (Ruspolinon (1), Norruspolinon (2) und Norruspolin (3)), 1,5 g Fraktion 2 (Mischfraktion, alle Alkaloide enthaltend) und 2,7 g Fraktion 3 mit mehreren unbekanntem Alkaloiden³).

Aufrennung von Fraktion 1. Durch präp. DC. ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ mit NH_3 -Gas gesättigt 4:1) wurde das Gemisch in drei mit $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ -Reagens positiv reagierende Komponenten, nämlich Ruspolinon (1), Norruspolin (3) und Norruspolinon (2) (Reihenfolge zunehmender Polarität) aufgetrennt. Die weitere Reinigung erfolgte durch präp. DC. ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$ 10:1) und anschliessende Hochdruckflüssigkeitschromatographie, wobei 15 mg 1, 117 mg 2 und 202 mg 3 in reiner Form erhalten wurden. 2 wurde mit $\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. wässrigem Ammoniak}$ 999:1 und 3 mit $\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. wässrigem Ammoniak}$ 985:15 bei 60 ml/Std. und 200 atm (3-mm-Säule) bzw. bei 930 ml/Std. und ca. 10 atm (16,5-mm-Säule) bei 20° eluiert. Die Retentionszeiten lagen zwischen 10 und 30 Min.

2. *Ruspolinon* (=2-(2-Pyrrolidinyl)-3',4'-dimethoxy-acetophenon; 1). Zähflüssiges Öl, mit $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ -Reagens violett \rightarrow gelb. - UV.: max. 227 (4,24), 272 (4,05), 302 (3,92); min. 214 (4,02), 244 (3,43), 289 (3,87) (vgl. UV. von 3,4-Dimethoxy-acetophenon in CH_3OH [2]: 227 (4,27), 271,5 (4,06), 301,5 (3,92)). - CD. ($c=0,168$): 400-215 (0). - IR. (CHCl_3): 3350 (NH), 1675 (Aryl-CO), 1600, 1592, 1517, 1467, 1420, 1265, 1150, 1025. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3)⁴: 7,62 ($d \times d$, $J=8$ und 2, H-C(13)); 7,56 (d , $J=2$, H-C(9)); 6,90 (d , $J=8$, H-C(12)); 3,94 (2s, 2 CH_3O); 3,80-3,45 (m , H-C(2)); 3,14 (d , $J=7$, 2 H-C(6)); 3,15-2,85 (m , 2 H-C(5)); 2,70-2,50 (br. s, H-N); 2,20-1,40 (m , 2 H-C(3), -C(4)). - MS. (B): 249 (M^+ , 27, $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$), 180 (45, $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$), 165 (50, $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3$), 84 (16), 70 (100, $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}$), 69 (21).

3. *N-Acetyl-ruspolinon* (7). 5 mg **1** ergaben nach 16 Std. bei 25° in 1 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1, Abdampfen des Lösungsmittels und präp. DC. (CHCl₃/CH₃OH 20:1) 3 mg farbloßes, zähflüssiges Öl. - MS. (B): 291 (M⁺, 33), 248 (50), 166 (11), 165 (100), 126 (15), 112 (11), 84 (53), 70 (91), 69 (10), 68 (16).

4. *Norruspolin* (= 2-(4-Hydroxy-3-methoxystyryl)-pyrrolidin; **3**). Rotbrauner Lack, violett → braun mit Ce(SO₄)₂-Reagens. - [α]_D²⁰ (c = 0,80, C₂H₅OH). - UV.: max. 213 (4,12), 267 (4,07), 290 Inflex. (3,80); min. 242 (3,72). UV. (0,002N äthanolischer NaOH-Lösung): max. 212 (4,12), 290 (4,06), 314 (4,05); min. 252 (3,56). - CD. (c = 0,194): 400-215 (0). - IR. (CHCl₃): 3540 (OH), 1605, 1515, 1272. - ¹H-NMR. (CDCl₃)⁴: 7,00-6,82 (m, H-C(9), -C(12), -C(13)); 6,45 (d, J = 16, H-C(7)); 6,07 (d × d, J = 16 und 7, H-C(6)); 3,91 (s, CH₃O); 3,86-3,56 (m, H-C(2)); 3,30-2,90 (m, 2H-C(5), H-N); 2,15-1,40 (m, 2H-C(3), -C(4)). - ¹³C-NMR. (CDCl₃, nicht ¹H-entkoppelt)⁴: 147,4 (s); 146,3 (s); 130,4 (d, J = 80); 128,6 (s); 128,5 (d, J = 75); 119,9 (d, J = 83); 115,2 (d, J = 84); 108,4 (d, J = 80); 61,0 (d, J = 42, C(2)); 55,6 (qa, J = 44, CH₃); 46,0 (t, J = 35, C(5)); 32,3 (br. t, J = 17, C(3)); 25,2 (br. t, J = 17, C(4)). - MS. (B): 220 (M⁺ + 1, 17), 219 (M⁺, 100, C₁₃H₁₇NO₂), 218 (74, C₁₃H₁₆NO₂), 216 (43, C₁₃H₁₄NO₂), 204 (22, C₁₂H₁₄NO₂), 202 (12, C₁₂H₁₂NO₂), 191 (33, C₁₁H₁₃NO₂), 190 (38, C₁₁H₁₂NO₂), 188 (11, C₁₂H₁₄NO), 176 (18, C₁₀H₁₀NO₂), 174 (38, C₁₁H₁₂NO), 137 (27, C₈H₉O₂), 96 (18, C₆H₁₀N), 94 (31, C₆H₈N), 83 (16, C₅H₉N), 82 (14, C₅H₈N), 70 (33, C₄H₈N), 69 (15), 68 (15).

5. *N,O-Diacetyl-norruspolin* (8). 25 mg **3** ergaben entsprechend Versuch 3 21 mg **8** als farbloßes, zähflüssiges Öl. - MS. (B): 303 (M⁺, 9), 261 (15), 219 (18), 218 (67), 203 (12), 202 (34), 176 (17), 124 (100), 70 (12).

6. *Methylierung von Norruspolin* (3). Zu 15 mg **3** in 1 ml CH₃OH wurde frisch zubereitetes ätherisches Diazomethan portionenweise zugegeben, bis die Lösung gelb blieb. Nach 4 Std. Stehenlassen bei 25° wurde eingedampft und der Rückstand durch präp. DC. (CHCl₃/CH₃OH mit NH₃-Gas gesättigt 10:1) getrennt, wobei 12 mg *O*-Methyl-norruspolin (**9**) als farbloßes, zähflüssiges Öl erhalten wurden. - MS. (B): 234 (M⁺ + 1, 15), 233 (M⁺, 100), 232 (72), 218 (52), 205 (15), 204 (38), 202 (38), 190 (19), 174 (27), 151 (38), 91 (17), 70 (24).

Als Nebenprodukt entstand 1 mg *N,O*-Dimethyl-norruspolin (**10**), ebenfalls als farbloßes, zähflüssiges Öl. - MS. (B): 248 (M⁺ + 1, 18), 247 (M⁺, 100), 246 (60), 233 (13), 232 (70), 230 (18), 218 (38), 217 (11), 216 (40), 204 (23), 189 (14), 188 (20), 165 (13), 164 (21), 160 (10), 152 (11), 151 (80), 115 (15), 110 (28), 96 (90), 92 (19), 91 (15), 84 (46).

7. *N,O-Dimesyl-norruspolin* (12). 60 mg **3** in 20 ml CHCl₃ wurden mit 400 mg Mesylchlorid und 300 mg Pyridin versetzt, 40 Std. bei 25° stehen gelassen, i.V. zur Trockne eingedampft und durch präp. DC. (Essigester) gereinigt, wobei 58 mg **12** als zähflüssiges Öl anfielen. - MS. (B): 375 (M⁺, 25), 297 (15), 296 (81), 294 (16), 218 (12), 217 (38), 216 (100), 202 (25), 201 (38), 189 (25), 188 (13), 186 (14), 175 (14), 174 (15), 157 (14), 108 (12), 70 (15).

8. *O-Mesylvanillinsäure* (11). 8.1. *Durch Ozonolyse von 12*. 50 mg **12** in 10 ml CHCl₃ wurden bei 0° 1 Std. ozonisiert. Dann wurde das Lösungsmittel i.V. entfernt, der Rückstand in 2 ml CH₃OH gelöst, mit 7 ml Ameisensäure und 4 ml 30proz. H₂O₂-Lösung (Perhydrol) versetzt, 2 Std. unter Rückfluss gekocht, die Lösung zur Trockne eingedampft, der Rückstand in CHCl₃ gelöst, mit ges. wässriger K₂CO₃-Lösung geschüttelt, die wässrige Phase mit verd. Salzsäure sauer gestellt und mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Präp. DC. des Rohproduktes (Benzol/CH₃OH/CH₃COOH 90:10:1) ergab 15 mg (46%) reines **11** vom Smp. 166°. - UV.: max. 211 (4,01), 236 (3,80), 289 (3,37); min. 221 (3,48), 260 (2,42). - IR. (KBr): 1695 (CO), 1430, 1360, 1302, 1165. - MS. (A): 246 (M⁺, 28), 168 (14), 167 (55), 139 (15), 121 (18), 111 (37), 96 (18), 95 (19), 81 (17), 79 (100), 77 (18), 68 (18), 65 (11), 63 (17), 62 (11), 53 (15), 52 (15), 51 (57).

8.2. *Synthese aus Vanillin*. 60 mg Vanillin in 2 ml CHCl₃ wurden mit 32 mg Pyridin und 80 mg Mesylchlorid versetzt, über Nacht bei 25° stehen gelassen und i.V. zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde in Äther gelöst, zunächst mit 2N HCl dann mit 2N NaOH ausgeschüttelt, die wässrige basische Phase mit verd. Salzsäure sauer gestellt, das Produkt mit Äther ausgeschüttelt und das Lösungsmittel i.V. entfernt. Der Rückstand (58 mg) wurde in 2 ml CH₃COOH gelöst, die Lösung bei 45° gerührt und portionenweise mit insgesamt 300 mg fein gepulvertem KMnO₄ versetzt. Nach Eindampfen der Lösung i.V. wurde verd. Schwefelsäure zugegeben, mit Äther ausgeschüttelt und das Lösungsmittel abgedampft: 47 mg **11** vom Smp. 167-168° ([8]: 167-169°). DC., Farbreaktion mit Ce(SO₄)₂-Reagens, UV., IR.- und Massen-Spektren sind identisch mit denjenigen von **11** aus Versuch 8.1.

9. *N,O-Diacetyl-6,7-dihydronorruspolin* (**5**). 21 mg **8** in 4 ml CH₃OH/CH₃COOH 20:1 wurden 16 Std. bei 25° in Gegenwart von 50 mg 10proz. Pd/C mit H₂ hydriert und dann vom Katalysator abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 20 mg **5** als zähflüssiges Öl isoliert. - UV.: max. 215 (3,93), 275 (3,26), 282 (3,23); min. 247 (2,15). - IR. (CHCl₃): 1764, 1630. - MS. (A): 305 (*M*⁺, 6), 263 (15), 137 (12), 113 (46), 112 (19), 91 (13), 77 (10), 70 (100), 68 (12).

10. *Norruspolinon* (= 2-(2-Pyrrolidinyl)-4'-hydroxy-3'-methoxy-acetophenon; **2**). Smp. 175° (Zers.), mit Ce(SO₄)₂-Reagens violett → braun. - UV.: max. 212 (4,08), 235 (4,10), 282 (3,97), 309 (3,90), 353 S (3,37); min. 223 (3,88), 252 (3,39), 297 (3,88). UV. - (0,002*N* NaOH in Äthanol): 212 (4,14), 252 (3,91), 302 Inflex. (3,55), 352 (4,34); min. 230 (3,52), 272 (3,28). - CD. (*c* = 0,214): 400-215 (0). - IR. (KBr): 3540 (OH), 3350 (NH), 1645 (Aryl-CO), 1575, 1505, 1460, 1335, 1115. - ¹H-NMR. (CD₃OD/CDCl₃ 2:1⁴): 7,36 (*d* × *d*, *J* = 8 und 2, H-C(13)); 7,15 (*d*, *J* = 2, H-C(9)); 6,66 (*d*, *J* = 8, H-C(12)); 3,75-3,50 (*m*, H-C(2)), darin bei 3,73 (*s*, CH₃O); 3,20-2,85 (*m*, 2 H-C(5)), darin bei 3,13 (*d*, *J* = 7, 2 H-C(6)); 2,20-1,40 (*m*, 2 H-C(3), -C(4)). - MS. (B): 235 (*M*⁺, 14, C₁₃H₁₇NO₃), 166 (26, C₉H₁₀O₃), 151 (66, C₈H₇O₃), 123 (22, C₇H₇O₂), 84 (17), 70 (100, C₄H₈N), 69 (19).

11. *N,O-Diacetyl-norruspolinon* (**4**). 20 mg **2** wurden analog Versuch 3 umgesetzt und aufgearbeitet, was 18 mg **4** als farbloses, zähflüssiges Öl ergab. - MS. (B): 319 (*M*⁺, 18), 277 (37), 276 (40), 234 (52), 200 (12), 151 (86), 126 (28), 112 (27), 84 (66), 70 (100), 69 (15), 68 (17).

12. *Methylierung von Norruspolinon* (**2**). 25 mg **2**, in 2 ml Benzol/CH₃OH 2:1 wurden analog Versuch 6 mit Diazomethan umgesetzt. Präp. DC. (analog Versuch 6) der Produkte lieferte 11 mg **1**. DC., Farbreaktion mit Ce(SO₄)₂-Reagens, UV.-, IR.-, ¹H-NMR.- und Massen-Spektren von **1** sind identisch mit denjenigen von natürlichem Ruspolinon.

Daneben wurden 5 mg *N,O*-Dimethyl-norruspolinon (**6**) als farbloses Öl erhalten. - MS. (B): 263 (*M*⁺, 13), 165 (19), 85 (10), 84 (100), 83 (24), 82 (14).

13. *N,O-Diacetyl-6,7-dihydronorruspolin* (**5**). Die katalytische Hydrierung von 24 mg **4**, vgl. Versuch 9, lieferte 22 mg **5** als zähflüssiges Öl. Die DC., Farbreaktion mit Ce(SO₄)₂-Reagens, UV.-, IR.- und Massen-Spektren erwiesen sich als identisch mit denjenigen des Präparates aus *N,O*-Diacetyl-norruspolin (Versuch 9).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H.-P. Ros, E. Schöpp & M. Hesse, Z. Naturforsch. 33c* (1978).
- [2] The *Sadtler* Standard Ultra Violet Spectra, 19204 UV.
- [3] *R.K. Hill*, in 'Chemistry of the Alkaloids', Ed. S.W. Pelletier, Van Nostrand Reinhold Co. New York 1970, S. 386; *R. Lukeš, J. Kovář, J. Kloubek & K. Bláha*, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 25, 483 (1960).
- [4] *F. Galinovsky, G. Bianchetti & O. C. Vogel, Mh. Chem. 84*, 1221 (1953).
- [5] *E. Gellert, Austral. J. Chemistry 12*, 90 (1959).
- [6] *J. W. Loder, Austral. J. Chemistry 15*, 296 (1962).
- [7] *N.B. Mulchandani, S.S. Iyer & L.P. Badheka, Phytochemistry 8*, 1931 (1969).
- [8] *J. H. Looker, J. org. Chemistry 24*, 1039 (1959).