

251. Die Struktur des Spermin-Alkaloides Aphelandrin aus *Aphelandra squarrosa* NEES

170. Mitteilung über organische Naturstoffe ¹⁾²⁾

von Peter Dätwyler²⁾, Herbert Bosshardt, Heinz O. Bernhard und Manfred Hesse
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich
und Siegfried Johné

Akademie der Wissenschaften der DDR, Institut für Biochemie der Pflanzen,
Halle/Saale, Weinbergweg

(22. VIII. 78)

The structure of the spermine alkaloid aphelandrine from *Aphelandra squarrosa* NEES

Summary

The new spermine alkaloid aphelandrine (**2**) has been isolated from *Aphelandra squarrosa* NEES. By oxidation of **2** with KMnO_4 followed by methylation (CH_2N_2) **12** and **14** could be prepared (*Scheme 2*). Fusion of **2** with KOH yielded spermine (**1**) whereas hydrolysis of **2** in hot hydrochloric acid results in lacton **17**, the structure of which could be elucidated by comparison with a synthetically prepared model compound (*Scheme 3*). The benzylic bonds N(10), C(11) as well as O(16), C(17) of **2** could be cleaved by hydrogenolysis (compare **23** and **26**; *Scheme 4*). The elucidation of the correct linkage of the spermine moiety with the aromatic dicarboxylic acid is based mainly on chemical and spectroscopic evidence of the tetrahydro derivative **26**, the Hofmann-degradation products **28**, **30** and **31** (*Scheme 6*) as well as the ester **35**, prepared by partial hydrolysis of **2** (*Scheme 7*).

Alkaloide, die Spermin (**1**) als basische Komponente enthalten, kommen in der Natur selten vor. Bisher sind die folgenden macrocyclischen Stickstoffverbindungen bekannt: (+)-Chaenorhin aus *Chaenorhinum*-Arten (*Scrophulariaceae*) [2-4], die *Homalium*-Alkaloide (-)-Homalin, (-)-Hopromalinol, (-)-Hopromin und (-)-Hoprominol aus *Homalium pronyense* GUILLAUM. (*Flacourtiaceae*) [5] und die Pithecolobine aus *Samanea saman* MERR. (*Leguminosae*) [6]. Im folgenden wird über die Isolierung und Strukturableitung eines neuen macrocyclischen Sperminalkaloides berichtet.

Aus den Wurzeln der zur Familie der *Acanthaceae* gehörenden, im südöstlichen Brasilien beheimateten [7], in anderen Teilen der Welt als Zierpflanze gezüchteten *Aphelandra squarrosa* NEES mit der Zuchtbezeichnung «Fritz Prinsler» wurde in

¹⁾ 169. Mitteilung siehe [1].

²⁾ Teil der geplanten Dissertation von P. D., Teil der Dissertation von H. B., Universität Zürich.

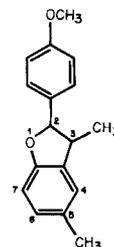
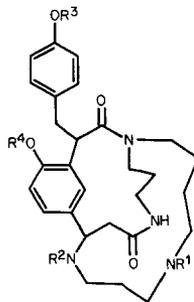
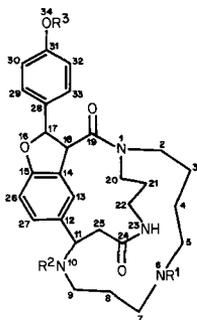
einer Ausbeute von 0,24% (auf Trockengewicht berechnet) ein Alkaloid isoliert, für welches der Name Aphelandrin (**2**) vorgeschlagen wird. Bezüglich des Vorkommens in anderen Aphelandra-Arten vgl. [8].

1. Charakterisierung von (+)-Aphelandrin (2). - Aphelandrin (**2**, $C_{28}H_{36}N_4O_4$, $M=492$; Smp. 263° (Zers.), farblose Plättchen aus CH_3OH , Nadeln aus H_2O/CH_3OH ; $[\alpha]_D^{20} = +230^\circ$ (CH_3OH)) besitzt ein UV.-Spektrum (C_2H_5OH) mit λ_{max} 228 nm ($\log \epsilon = 4,23$), 277 *S* (3,46), 283 (3,51) und 291 *S* (3,38), welches in 0,1 *N* wässrigem HCl keine signifikante Veränderung erfährt. In 0,1 *N* äthanolischem NaOH tritt eine bathochrome Verschiebung um 10 bis 20 nm auf, was auf das Vorliegen einer phenolischen Hydroxylgruppe schliessen lässt. Das Spektrum von **2** zeigt eine sehr grosse Ähnlichkeit mit demjenigen von 2,3-Dihydro-3,5-dimethyl-2-(*p*-methoxyphenyl)-benzofuran (**3**)³⁾.

Im IR.-Spektrum von **2** (KBr) werden HN-, HO- und aromatische Gruppen angezeigt. Ein negativer Fluram-Test (vgl. [10]) schliesst die Anwesenheit primärer Aminfunktionen in Aphelandrin (**2**) aus. Das 1H -NMR.-Spektrum (270 MHz; $CDCl_3/CD_3OD$) von **2** enthält im Bereich von 7,4–6,8 ppm Signale für $7,4 \pm 0,7$ Protonen, deren Analyse (vgl. exper. Teil) die Anwesenheit eines 1,4-disubstituierten und eines 1,2,4-trisubstituierten Aromaten belegt. Für eine weitergehende Interpretation der NMR.-Spektren vgl. Kap. 6 und exper. Teil.

Durch Behandeln mit Acetanhydrid/Pyridin wurde **2** ins Triacetylderivat **4** ($M=618$) verwandelt, in dessen IR.-Spektrum (KBr) eine zusätzliche Bande für eine

Schema 1


3 [9]³⁾

- | | |
|---|---|
| 2 $R^1 = R^2 = R^3 = H$ (Aphelandrin) | 13 $R^1 = R^2 = CH_3CO, R^3 = R^4 = CH_3$ |
| 4 $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3CO$ | 22 $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ |
| d₀-4 $R^1 = R^2 = R^3 = CD_3CO$ | 23 $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = CH_3CO$ |
| 5 $R^1 = R^2 = CH_3CO, R^3 = H$ | 24 $R^1 = R^2 = CH_3CO, R^3 = CH_3, R^4 = H$ |
| 6 $R^1 = R^2 = CH_3CO, R^3 = CH_3$ | 25 $R^1 = R^2 = R^4 = CH_3CO, R^3 = CH_3$ |
| 7 $R^1 = R^2 = H, R^3 = CH_3$ | |
| 8 $R^1, R^2 = H, CH_3, R^3 = CH_3$ | |
| 9 $R^1, R^2 = CH_3, CH_3CO, R^3 = CH_3$ | |
| 10 $R^1 = R^2 = CH_3, R^3 = H$ | |
| 11 $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$ | |

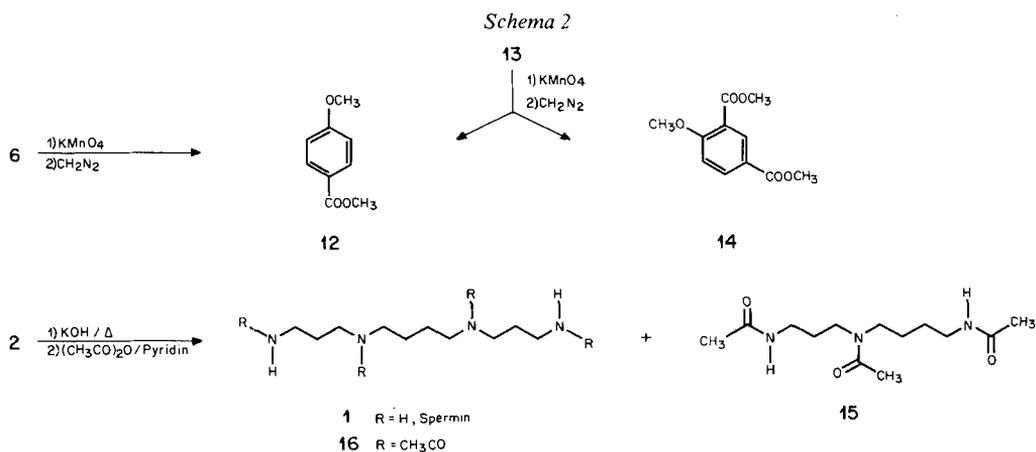
³⁾ Zur Synthese und Charakterisierung von **3** vgl. [9]. UV.: λ_{max} : 228 nm ($\log \epsilon = 4,27$), 282 (3,64); λ_{Inflex} : 276 (3,55), 293 (3,48); λ_{min} : 213 (4,08), 251 (2,89). **3** liegt als *cis*-/*trans*-Gemisch im Verhältnis 4:96 vor.

Phenoxycarbonylgruppe bei 1767 und eine starke Verbreiterung der intensiven Amidbande bei 1638 cm^{-1} auftreten. Mit d_6 -Acetanhydrid wurde d_9 -**4** ($M = 627$) gebildet. Behandlung von **4** mit 1proz. wässrigem NaOH (20°) lieferte das Diacetylderivat **5** ($M = 576$; keine IR.-Absorption zwischen 1700 und 1640 cm^{-1}), welches mit Acetanhydrid wieder in **4** überging. Aus **5** wurde durch Methylierung ($\text{CH}_2\text{N}_2/\text{Äther}$) der phenolischen Hydroxylgruppe *N*(**6**), *N*(10)-Diacetyl-*O*(34)-methyl-aphelandrin (**6**, $M = 590$) hergestellt.

Die Umsetzung von **2** mit $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{Äther}$ lieferte ein Gemisch von *O*-Methyl-aphelandrin (**7**, $M = 506$) und *N, O*-Dimethyl-aphelandrin (**8**, $M = 520$). Durch Behandeln mit Acetanhydrid/Pyridin wurde **8** in die *N'*-Acetyl-*N, O*-dimethyl-Verbindung **9** ($M = 562$) umgewandelt; an welchem *N*-Atom die CH_3 -Gruppe in **8** und **9** und die Acetyl-Gruppe in **9** steht, konnte bis jetzt nicht ermittelt werden. Behandlung von **2** mit $\text{CH}_3\text{I}/\text{DMF}$ in Gegenwart von Na_2CO_3 ergab *N, N'*-Dimethyl-aphelandrin (**10**, $M = 520$), welches mit $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{Äther}$ ins *N, N', O*-Trimethylderivat **11** ($M = 534$) überging, das nicht mehr acetyliert werden konnte (vgl. *Schema 1*). Durch Basen erleiden Aphelandrin und einige seiner Derivate eine Isomerisierung [4].

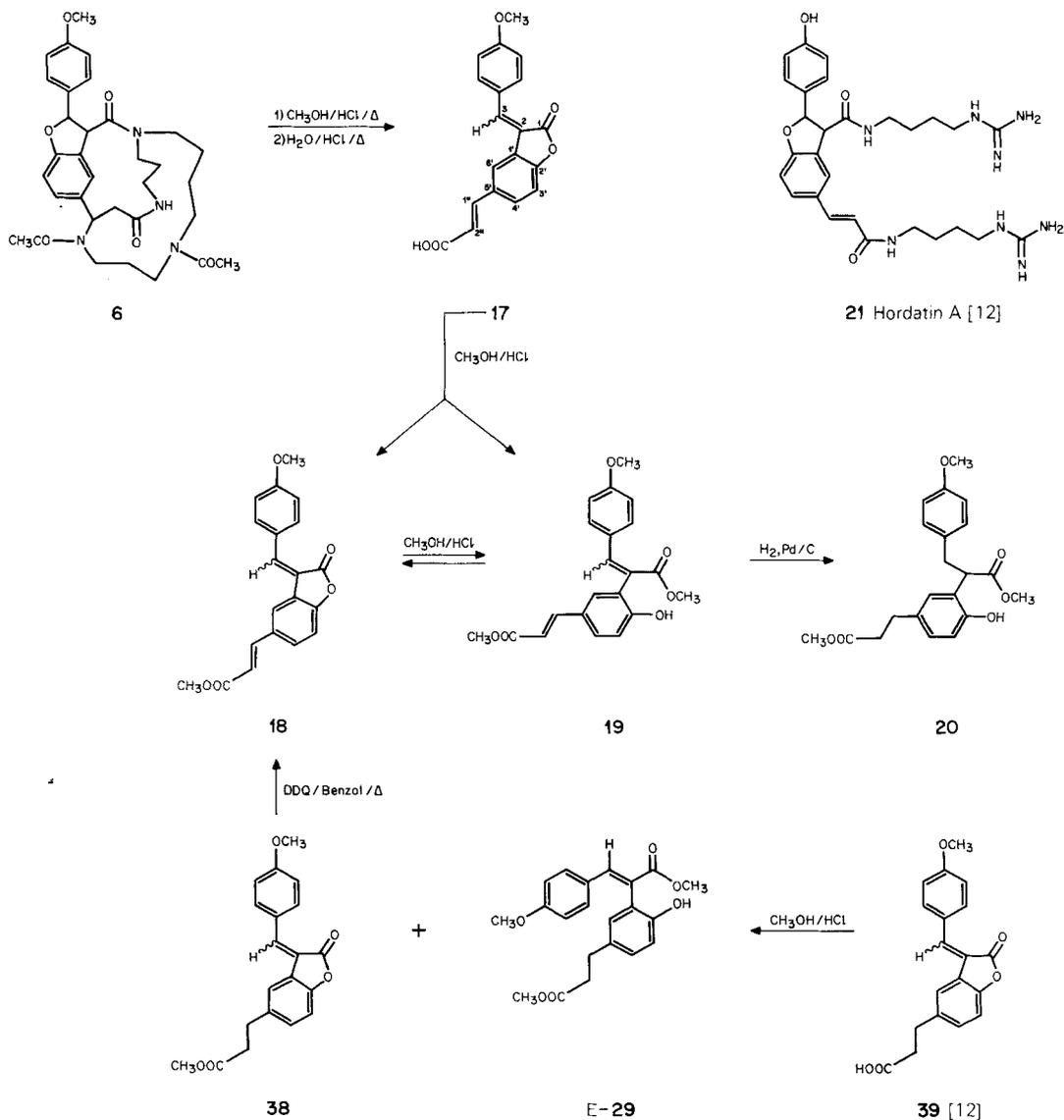
2. Abbaureaktionen mit KMnO_4 , KOH und HCl. - Die Oxydation von **6** mit KMnO_4 in Aceton/Eisessig führte nach Veresterung (CH_2N_2) in 16proz. Ausbeute zum 4-Methoxybenzoesäuremethylester (**12**, $M = 166$), der durch GC. mit einem authentischen Vergleichspräparat identifiziert wurde. Das Hydrogenolyseprodukt **13** (vgl. Kap. 3) lieferte hingegen bei der Oxydation ($\text{KMnO}_4/\text{wässriger } t\text{-Butylalkohol}$) gefolgt von CH_2N_2 -Behandlung ein Gemisch von **12** und 4-Methoxyisophthalsäuredimethylester (**14**, $M = 224$) im Verhältnis 4:1 (Nachweis durch GC./MS.; *Schema 2*). Die dadurch festgelegten Substitutionsmuster der beiden aromatischen Ringe in **2** werden durch die Analyse des Aromatenbereichs des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **2** bestätigt (vgl. exper. Teil).

Die KOH-Schmelze [2] von **2** führte zu einem Gemisch, aus dem durch Extraktion mit Benzol und anschliessender Acetylierung des Extraktes neben wenig



N,N',N''-Triacetylspermidin (**15**, *M* = 271) als Hauptprodukt in *ca.* 20proz. Ausbeute *N,N',N'',N'''*-Tetraacetylspermin (**16**, *M* = 370) isoliert wurde. Es konnte nachgewiesen werden, dass kein Isospermin ($H_2N(CH_2)_3NH(CH_2)_3NH(CH_2)_4NH_2$) [11] im Amingemisch vorhanden war.

Schema 3^{a)}

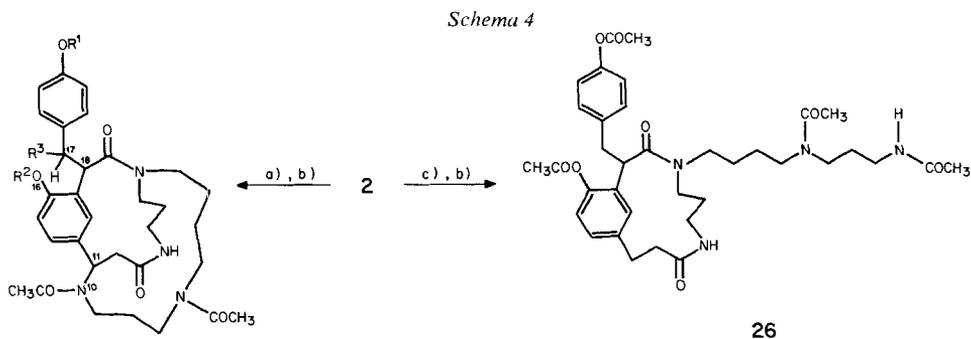


a) Aus Gründen der Übersichtlichkeit, vor allem bei der Interpretation von NMR.-Spektren, wurden die durch Abbau und Synthese erhaltenen Umlagerungsprodukte **17** bis **20** sowie **29**, **38** und **39**, teilweise im Widerspruch zu IUPAC-Regeln, als Acrylsäurederivate benannt und analog **17** beziffert.

Die Behandlung von **6** mit $\text{CH}_3\text{OH}/\text{HCl}$ im Bombenrohr und anschliessendem Kochen in 2 N wässrigem HCl führte unter Abspaltung des Sperminteils und Umlagerung des Chromophors zur Lactonsäure **17** ($M = 322$, vgl. *Schema 3*). Bei der Veresterung von **17** mit $\text{CH}_3\text{OH}/\text{HCl}$ resultierte ein Gemisch aus 17% **18** ($M = 336$) und 83% **19** ($M = 368$). Die UV-, IR- und Massen-Spektren der Produkte **18** und **19** sowie das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Gemisches waren identisch mit Spektren der entsprechenden synthetischen Präparate⁴⁾ (s. *Schema 3* und exper. Teil). Katalytische Hydrierung von **19** (IR.: 1705 cm^{-1} (unges. Estercarbonyl)) ergab das Tetrahydroderivat **20** ($M = 372$; IR.: 1731 (ges. Estercarbonyl), 1702 cm^{-1} (chelierter Ester)). Das Massenspektrum mit Basispeak bei m/e 121 und mit einem $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$ -Ion (*ortho*-Effekt) bestätigt die Struktur von **20**.

Aus den bisher angeführten Ergebnissen geht hervor, dass in Aphelandrin (**2**) Spermin (**1**) als basische Komponente eingebaut ist. Von den vier Stickstoffatomen sind zwei sekundäre Amine und die beiden anderen vermutlich Amide. Der andere Molekelteil, der das Chromophor enthält, ist aus zwei *p*-Hydroxymzimtsäuren aufgebaut, die entsprechend **2** miteinander verbunden sind. Noch nicht diskutiert wurden im wesentlichen die Art der Bindungen zwischen dem Spermin und dem das Chromophor enthaltenden Baustein sowie die Verknüpfungsstellen.

3. Hydrogenolysen. - Aphelandrin (**2**) liess sich in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$ durch Aufnahme von 1 mol Wasserstoff⁵⁾ zu 16,17-Dihydro-16,17-*seco*-aphelandrin (**22**) hydrogenolisieren (1 atm, Pd/C, 20° ; *Schema 1*). Von **22** konnte kein MS. aufgenommen werden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint bei 4,28 ppm ein breites $d \times d$



13 $R^1 = R^2 = \text{CH}_3, R^3 = \text{H}$

d_1 -**13** $R^1 = R^2 = \text{CH}_3, R^3 = \text{D}$

23 $R^1 = R^2 = \text{CH}_3\text{CO}, R^3 = \text{H}$

d_1 -**23** $R^1 = R^2 = \text{CH}_3\text{CO}, R^3 = \text{D}$

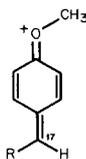
a) H_2 (1 atm, Pd/C, 20° , $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$); b) $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}/\text{Pyridin}$; c) H_2 (5 atm, Pd/C, 55° , CH_3COOH).

⁴⁾ Das charakteristische Strukturelement des durch einen Phenyl- und einen Carboxamido-Rest substituierten Dihydrobenzofurans ist auch im Alkaloid Hordatın A (**21**, *Schema 3*) enthalten. Bei der Strukturaufklärung von **21** wurde bereits von *Stoessl* [12] eine mit der Chromophorumlagerung von **6** nach **17** vergleichbare Reaktion beobachtet.

⁵⁾ Die Bildung eines Dihydro-Derivates wurde anhand der Verbindungen **13** und **23** ermittelt.

für H-C(18). Acetylierung von **22** ergab das Tetraacetylderivat **23** ($M = 662$; IR.: 1765 cm^{-1} intensiv, zwei Phenoxycarbonylbanden). Die Deuteriolyse führte nach Acetylierung zu d_1 -**23** ($M = 663$), d. h. bei der Hydrogenolyse wird 1 H-Atom an Sauerstoff gebunden, das andere an Kohlenstoff. Wurde die Tetraacetylverbindung **23** mit 1proz. wässrigem NaOH und anschliessend mit $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ behandelt, so bildete sich das *N, N'*-Diacetyl-*O, O'*-dimethyl-Derivat **13** ($M = 606$; IR.: nur Amidcarbonylbanden). Aus d_1 -**23** wurde unter gleichen Bedingungen d_1 -**13** ($M = 607$) erhalten. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von d_1 -**13** erscheint bei 4,57 ppm für H-C(18) ein d ($J \approx 4\text{ Hz}$) statt eines $d \times d$ ($J = 9$ und $\approx 5\text{ Hz}$) im Spektrum von **13**. Dies bestätigt den Einbau eines Deuteriumatoms an C(17) (vgl. *Schema 4*).

Unabhängig vom chemischen (Benzylstellung) und NMR.-spektroskopischen Beweis spricht das MS. von **13** und d_1 -**13** für den *D*-Einbau an C(17):



- a R = H, *m/e* 121
 b R = D, *m/e* 122

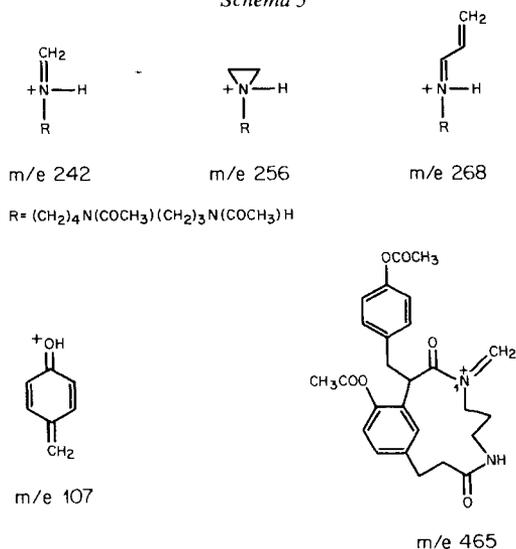
Im Spektrum von **13** wird *m/e* 121 (a) als intensives Signal registriert, in demjenigen von d_1 -**13** tritt eine Verschiebung nach *m/e* 122 (b) auf.

Auch die Hydrogenolyse von Diacetyl-methyl-aphelandrin (**6**) führte zu **13**, wenn das zunächst gebildete Produkt **24** ($M = 592$) mit CH_2N_2 /Äther behandelt wurde. Die beiden auf verschiedenen Wegen hergestellten Präparate der Verbindung **13** haben identische IR.- und Massen-Spektren und zeigen gleiches Verhalten im DC.; bezüglich kleiner Abweichungen in den chiroptischen Eigenschaften, vgl. exper. Teil. Umsetzung von **24** in Acetanhydrid/Pyridin ergab das Triacetylmethyl-derivat **25** ($M = 634$; IR.: 1763 cm^{-1} (Phenoxycarbonyl)).

Behandlung von **2** mit H_2 unter energischeren Bedingungen (5 atm, Pd/C, 55° , CH_3COOH) gefolgt von Acetylierung ergab neben 55% der Dihydroverbindung **23** 45% des Tetraacetyltetrahydroderivates **26** ($M = 664$; $[\alpha]_{\text{D}} = -118^\circ$ (CHCl_3)). Das UV.-Spektrum mit λ_{max} 264 nm ($\log \epsilon = 2,95$) ist ein Additionsspektrum von *O*-Acetyl-*p*-kresol und *O*-Acetyl-2,4-xylenol (λ_{max} 265 nm, $\log \epsilon = 3,01$), d. h. die beiden Benzolkerne blieben bei der Hydrogenolyse unangetastet.

Das Massenspektrum von **26** ist im Gegensatz zu denjenigen der bisher diskutierten Aphelandrin-Derivate stark gegliedert und erlaubt damit strukturanalytisch wichtige Rückschlüsse. Das Auftreten intensiver Signale bei *m/e* 242, 256 und 268 (*Schema 5*), die auch im Massenspektrum von *N, N', N'', N'''*-Tetraacetylspermin (**16**) registriert werden, beweist das Vorliegen von Spermin in der *N, N'*-Diacetyl-Form in **26** [13], [14]; ferner muss auch *N''* acyliert sein. Bezogen auf Aphelandrin (**2**) selbst heisst das, dass die beiden basischen Stickstoffatome benachbart, also nur durch einen Trimethylenrest getrennt sind. Diese Aussage wird noch durch das Ion mit *m/e* 465 gestützt, welches durch α -Spaltung zu *N*(1), d. h. durch Abspaltung der «Seitenkette» entsteht.

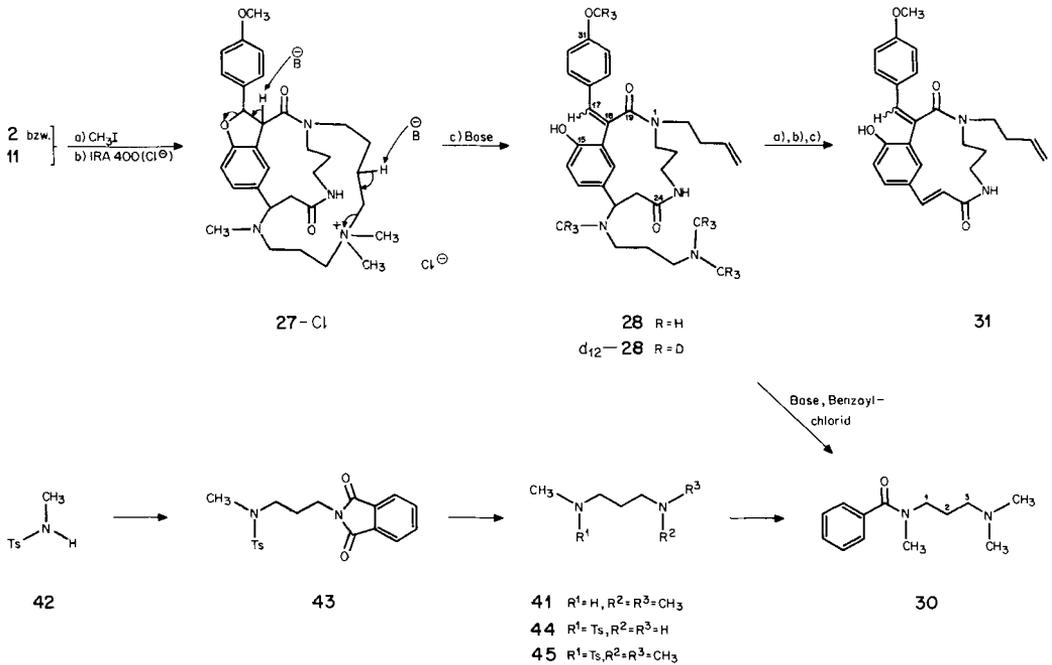
Schema 5



Aus den Hydrogenolyseversuchen kann für die Struktur des Aphelandrins (2) der Schluss gezogen werden, dass eine Benzylphenyläther- und eine Benzylamin-Teilstruktur vorhanden sind. Da es sich bei letzterer, wie die massenspektrometrischen Untersuchungen gezeigt haben, um ein sekundäres Amin handelt, welches durch drei Methylengruppen vom anderen basischen sekundären Amin getrennt ist, muss ein Ende der Spermin-Einheit benzylständig sein. Die Verknüpfungsstelle zum Chromophor ist C(11). Übereinstimmend damit wird im 1H -NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) von Triacetylaphelandrin (5) bei 5,81 ppm ein breites *t* (H-C(11)) registriert. Das entsprechende Proton erscheint im Tetraacetyl-dihydro-*seco*-Derivat 23 bei 6,04 ppm als breites *s* und kann im Spektrum von 26 nicht lokalisiert werden (keine H-C-Absorption zwischen 6,5 (Beginn des Aromatenbereiches) und 3,9 ppm (Anfang eines Vielprotonen-*m*)).

4. Hofmannscher Abbau. - Die Behandlung des *N,N',O*-Trimethylaphelandrins (11) mit CH_3I in Benzol ergab die monoquaternäre Verbindung 27-I. Dieselbe Verbindung erhielt man auch aus 2 mit CH_3I und K_2CO_3 in CH_3OH . Nach dem Überführen von 27-I in das entsprechende Chlorid (Ionenaustausch) wurde ein Hofmannscher Abbau durchgeführt ($(CH_3)_3COK/(CH_3)_3COH$). Das UV.-Spektrum der in 82proz. Ausbeute erhaltenen Base 28 (vgl. Schema 6) ist demjenigen der Verbindung 29 (Schema 3) sehr ähnlich. In Übereinstimmung mit der Anwesenheit einer phenolischen Hydroxylgruppe erfolgt auf Basenzusatz eine deutliche bathochrome Verschiebung des langwelligsten Maximums. Im 1H -NMR.-Spektrum von 28 tritt zwischen 7,2 und 6,6 ppm ein *m* für sieben aromatische und ein olefinisches Proton auf. Zwei *m* in der Vinylregion bei ca. 5,8 und ca. 5,2 ppm entsprechen einem bzw. zwei Protonen. Das ^{13}C -NMR.-Spektrum lässt auf die Anwesenheit folgender C-Atome schliessen: zwei Carbonyl-, zwei sauerstoffs-substituierte aromatische, 14 aromatische und olefinische sowie 14 aliphatische C-Atome, total 32 C-Atome. Im

Schema 6



Massenspektrum erscheint als Pik höchster Masse m/e 432 ($C_{26}H_{28}N_2O_4$), d. h. das um N,N,N' -Trimethyl-1,3-propandiamin verminderte Molekulargewicht von **28** ($M = 548$).

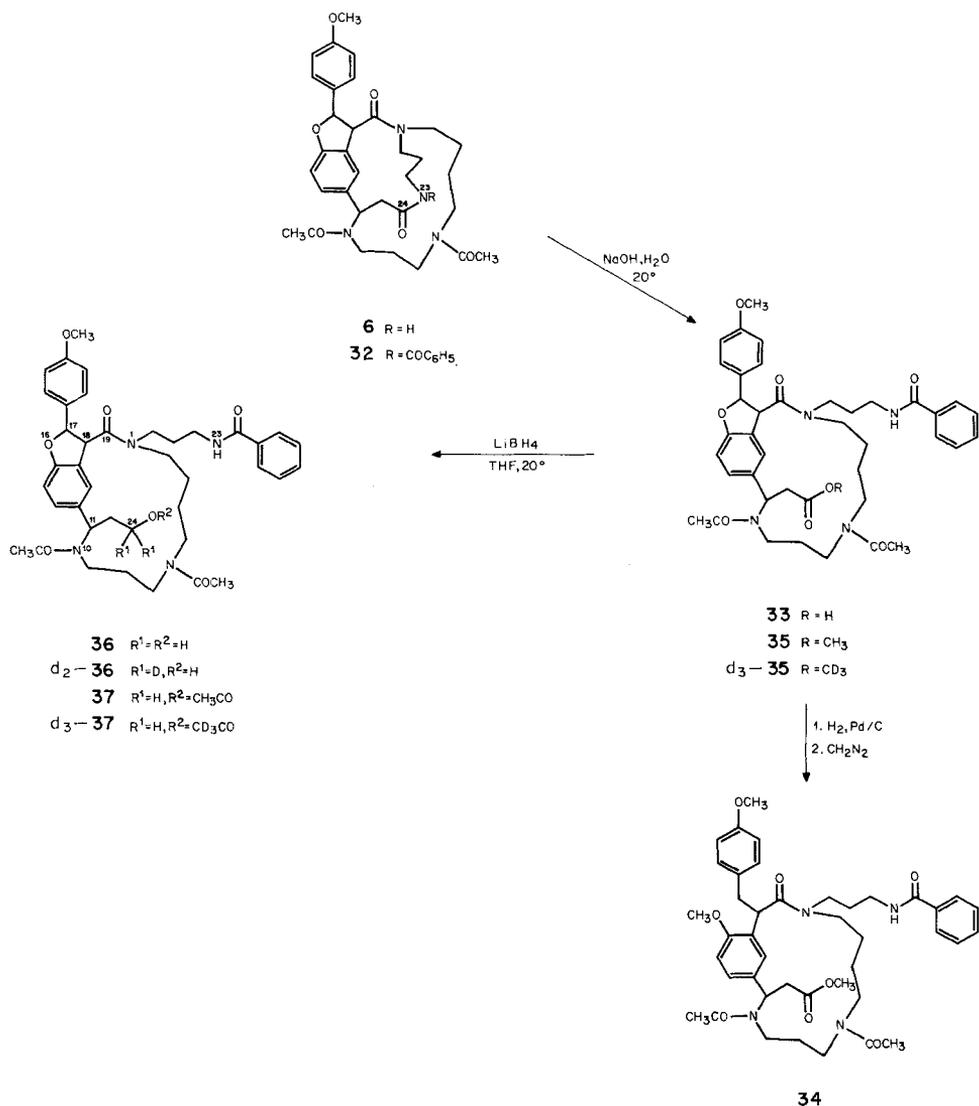
Im oberen Massenbereich fällt m/e 391 ($C_{23}H_{23}N_2O_4$) auf, das durch Abspaltung des Allylradikals (α -Spaltung zu N(1)) entsteht.

Bei Behandlung von **2** mit CD_3I und darauffolgendem *Hofmannschem* Abbau entstand d_{12} -**28** ($M = 560$) mit m/e 435 als Pik höchster Masse. Im Ion m/e 435 ist nur die *p*-Hydroxyphenylgruppe deuteriomethyliert.

Aus der Base **28** wurde durch Erhitzen mit ges. methanolischem KOH und anschließender Benzoylierung das 1,3-Propandiaminderivat **30** ($M = 220$) gebildet (*Schema 6*), das mit einem synthetischen Präparat (vgl. *Schema 6*) durch Vergleich der IR-, 1H -NMR.- und Massen-Spektren identifiziert wurde. Nach Methylierung gefolgt von Basenbehandlung wurde aus **28** die Verbindung **31** ($M = 432$) erhalten. Diese Ergebnisse des *Hofmannschen* Abbaus stützen diejenigen der Hydrogenolyseexperimente (vgl. Kap. 3).

5. Selektive Spaltung der *N*-monosubstituierten Amidbindung in Aphelandrin (2**) (*Schema 7*).** - Die Behandlung von N,N' -Diacetyl-*O*-methylaphelandrin (**6**) mit Benzoylchlorid/Pyridin bei 55° ergab in 85proz. Ausbeute das sekundäre Amid **32** ($M = 694$, IR.: 1710 cm^{-1} , keine HN-Absorption). Im 1H -NMR.-Spektrum von **32** werden - verglichen mit dem Spektrum von **6** - mit Ausnahme der zusätzlich auftretenden aromatischen Protonen keine signifikanten Änderungen festgestellt. Nach Behandlung von **32** mit wässriger NaOH-Lösung (20°, 24 Std.) wurden 59% Aus-

Schema 7

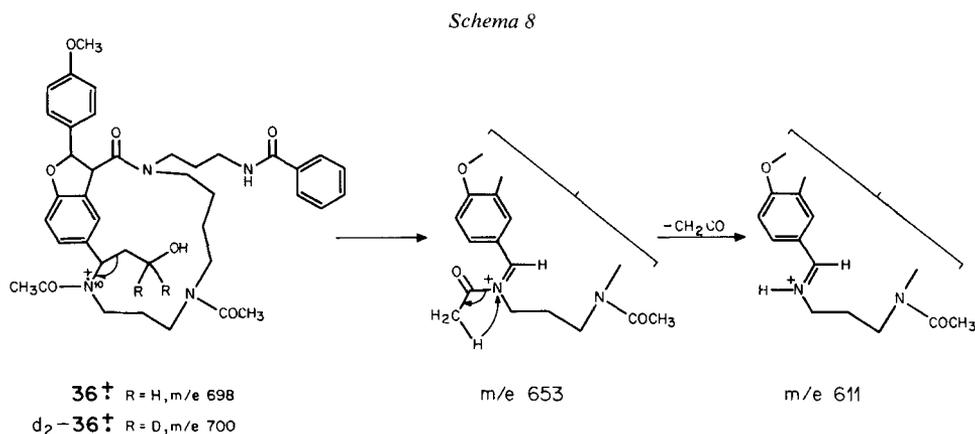


gangsmaterial **6** und 27% durch Öffnung des Lactamringes entstandenes Produkt **33** erhalten. Die Hydrogenolyse von **33** (H₂, Pd/C) unter Öffnung des Dihydrofuranringes, gefolgt von Methylierung mit CH₂N₂, lieferte die Verbindung **34** (M = 742; IR.: 1735 cm⁻¹ (Estercarbonyl)). Veresterung der Carbonsäure **33** ergab **35** (M = 726; IR: 1740 cm⁻¹ (Estercarbonyl)). Die Behandlung von **33** mit CD₃OH/HCl führte zu d₃-**35** (M = 729). Im ¹H-NMR.-Spektrum von **35** ist für H-C(17) und H-C(18) je ein *d* zu erwarten. Da **35** als Konformerengemisch vorliegt, erscheinen für ersteres zwischen 6,4–5,7 ppm mindestens drei verschieden intensive, sich teilweise überlap-

pende *d*; für letzteres finden sich zwischen *ca.* 4,8–4 ppm mindestens zwei *d*. H–C(11) absorbiert bei 5,45 ppm als breites unstrukturiertes Signal. Die chiroptischen Eigenschaften des *seco*-Derivates **35** ($[\alpha]_D = +71^\circ$; CD.: 236 nm ($\Delta\epsilon = +30$) weichen nicht wesentlich von denjenigen von **6** bzw. **32** ab.

Durch selektive Reduktion der Estergruppe mit LiBH_4 liess sich **35** in den Alkohol **36** ($M = 698$; IR.-Spektrum: keine Estercarbonylaborption) überführen. Reduktion mit LiBD_4 ergab d_2 -**36** ($M = 700$). Zur Charakterisierung wurde **36** in Acetanhydrid/Pyridin in die *O*-Acetylverbindung **37** ($M = 740$; IR.: 1737 cm^{-1} (Estercarbonyl)) umgewandelt. Deuterierende Acetylierung von **36** ergab d_3 -**37** ($M = 743$).

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **36** treten im Bereich zwischen 6,5 und 4,2 ppm, in weitgehender Übereinstimmung mit dem Spektrum von **35**, Signale für H–C(17) und H–C(18) auf. Dieser Befund bedingt das Vorliegen der Carbonylgruppe C(19) in **36**. (Wird die Ketogruppe an der Stelle 19 zu einer Methylengruppe reduziert, würden Änderungen der chemischen Verschiebung und Multiplizität von H–C(18) eintreten.) Die reduzierbare Estergruppe in **35** enthält somit C(24). Das monosubstituierte Amid-Stickstoffatom in Aphelandrin (**2**) wird dadurch an der Stelle 23 festgelegt. In Übereinstimmung mit der vorgeschlagenen Struktur wird im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vom **36** für H–C(11) ein verglichen mit **35** um 0,26 ppm nach höherem Feld verschobenes Signal gefunden (Wegfall der zu H–C(11) β -ständigen Carbonylgruppe). Die MS.-Spektren von **36** sowie d_2 -**36** bestätigen die getroffene Zuordnung (vgl. Schema 8).



Durch α -Spaltung zu N(10) wird aus dem Molekular-Ion m/e 698 unter Verlust von $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (bei d_2 -**36**: $\text{CH}_2\text{CD}_2\text{OH}$) das Ion m/e 653 gebildet, das nach Ketenspaltung in m/e 611 übergeht, welches das charakteristische Ion der oberen Massenregion darstellt.

Damit ist die Struktur von Aphelandrin (**2**) abgeleitet; es fehlt nur noch die Bestimmung der Chiralität⁶⁾ an den Zentren 11, 17 und 18.

⁶⁾ Untersuchungen zur Konfigurationsbestimmung von **2** sowie Versuche zu dessen Isomerisierung sind im Gange.

6. Spektroskopische Untersuchungen. - *Massenspektren.* Alkaloide mit mittleren oder grossen Ringen, an denen keine Seitenketten haften, zeigen bezüglich ihres massenspektrometrischen Verhaltens unabhängig von ihrer Struktur Gemeinsamkeiten. Die Spektren werden durch einen intensiven Molekelpik und schwächere Signale für Fragment-Ionen charakterisiert. Die Strukturableitung dieser Fragment-Ionen erweist sich im allgemeinen - trotz Deuterierungs- und Hochauflösungsdaten - als äusserst schwierig und unsicher. Der strukturanalytische Wert massenspektrometrischer Untersuchungen an dieser Art von Verbindungen ist nur gering. Diese Beobachtungen wurden u. a. an den Spermidin-Alkaloiden Oncinotin [15], Neo-oncinotin [16], Iso-oncinotin [16], Inandenin [15], den Lunaria-Alkaloiden [17], am Spermin-Alkaloid Chaenorhin [2] sowie an Lythraceen-Alkaloiden, z. B. Lythrin [18] gemacht (vgl. [19]). Auch die Massenspektren von Aphelandrin und seinen Derivaten ordnen sich gut in dieses allgemeine Bild ein:

Das Massenspektrum von Aphelandrin (**2**) zeichnet sich durch einen intensiven Molekelionepik bei m/e 492 (46%) aus. Im mittleren Massenbereich *ca.* m/e 220 bis 280 werden fünf Pikgruppen von jeweils vier Signalen registriert. Aufgrund der durch Hochauflösung bestimmten Elementarzusammensetzungen dieser Ionen enthalten sie als Kernstück das Chromophor und gelegentlich noch Stickstoffatome (vgl. exper. Teil). Im unteren Bereich dieses Spektrums treten Ionen auf, die zur Hauptsache Bausteine des aliphatischen, d. h. des Spermin-Teiles, zu enthalten scheinen. So werden intensive Signale bei m/e 56, 70, 84, 98, 110 usw. registriert, die auch in den Massenspektren anderer Polyamine angetroffen werden. Lediglich die Ionen mit den Massen 107 und 121 sind sicher aromatischen Ursprungs. Auch das Spektrum bei niedrigerer Ionisierungsenergie führt zu keiner prinzipiellen Änderung des Gesamtbildes.

Die Massenspektren derjenigen Aphelandrin-Derivate, die an *O*- und/oder *N*-Atomen methyliert oder acetyliert sind, zeigen - abgesehen von den um diese Reste schwerer gewordenen Molekular-Ionen und vom Verlust von 43 resp. 42 u in Acetylderivaten - keine wesentliche Änderung des oben für Aphelandrin beschriebenen Fragmentierungsverhaltens. Diejenigen Ionen, die den chromophoren Teil enthalten, werden zwar um den zusätzlichen Substituenten verschoben registriert, jedoch treten auch die Signale des unsubstituierten Aphelandrins noch zusätzlich auf. Dieser Umstand erschwert Strukturzuordnungen für die entsprechenden Ionen. Ferner ist anzunehmen, dass die Spaltung der Molekel unter Umlagerung des Chromophors (entsprechend z. B. **18**, *Schema 3*) erfolgt. Aus diesen Gründen verzichten wir auf die Wiedergabe von Ionenstrukturen.

Zu erwähnen wäre noch die Beobachtung eines aus 2^+ gebildeten, um 43 u kleineren Ions. Diese Abspaltung entspricht dem Verlust von C_2H_5N . Wird N(10) methyliert, so resultiert ein Fragment $[M-57]^+$, daneben wird jedoch häufig auch $[M-43]^+$ registriert.

Eine Ausnahme in diesem eintönigen Fragmentierungsgeschehen stellt, wie oben erwähnt, das Massenspektrum des acetylierten Hydrogenolyseproduktes **26** dar. Im Gegensatz zu den anderen Aphelandrin-Derivaten ist das Produkt teilweise ringgeöffnet und kann damit die charakteristischen massenspektrometrischen Abbaureaktionen offenkettiger Sperminderivate eingehen (vgl. [13]).

¹H-NMR.-Spektren. Analyse und Interpretation der ¹H-NMR.-Spektren von **2** und seinen Derivaten gelingt nur in begrenztem Umfang. **2** besitzt ein polycyclisches Gerüst mit zwei teilweise flexiblen 13- bzw. 17gliedrigen Ringen, die hauptsächlich aus Teilen der Sperminkette gebildet sind. Stereomodellbetrachtungen zeigen, dass mehrere relativ stabile Konformere mit unterschiedlicher Anordnung der Sperminkette um den weitgehend starren Chromophorteil möglich sind. In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen findet man in den Spektren von **2** sowie der meisten Derivate und Abbauprodukte eine Verdoppelung (teilweise Vermehrung) von Signalen der einzelnen Protonen an C(11), teilweise auch an C(17) und C(18) (vgl. Tab.) sowie der Methylgruppen in Acetyl- und Methoxylresten⁷⁾⁸⁾.

Tabelle. Chemische Verschiebungen (ppm) und Kopplungskonstanten (Hz) der Protonen H-C(17), H-C(18) und H-C(11) in ¹H-NMR.-Spektren von Aphelandrin (**2**) und Derivaten

	H-C(17)	H-C(18)	H-C(11)
2	6,27 (<i>d</i> , <i>J</i> = 5,9) ^{a)}	4,72 (<i>d</i>) ^{a)}	-
4	6,16 (br. <i>d</i> , <i>J</i> = 8,4)	4,66 (br. <i>d</i> , <i>J</i> = 8,4)	5,76 (br. <i>t</i>); 5,40 (br. <i>t</i>) ^{c)}
5	6,10 (<i>d</i> , <i>J</i> = 9) ^{a)}	4,68 (<i>d</i> , <i>J</i> = 9) ^{a)}	5,82 (br. <i>t</i>); 5,46 (br. <i>t</i>) ^{c)}
6	6,15 (<i>d</i> , <i>J</i> = 9)	4,90 (<i>d</i> , <i>J</i> = 9)	5,81 (br. <i>t</i>); 5,46 (br. <i>t</i>) ^{c)}
7	6,36 (<i>d</i> , <i>J</i> = 6) ^{a)}	4,64 (<i>d</i> , <i>J</i> = 6) ^{a)}	4,80 (br. <i>d</i>)
8	6,34 (<i>d</i> , <i>J</i> = 6)	4,63 (<i>d</i> , <i>J</i> = 6)	5,10 (br. <i>d</i>) ^{a)}
9	6,22 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10)	4,41 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10)	-
10	6,13 (<i>d</i> , <i>J</i> = 6)	4,75 (<i>d</i> , <i>J</i> = 6)	-
11	6,30 (<i>d</i> , <i>J</i> = 6)	4,67 (<i>d</i> , <i>J</i> = 6)	5,25 (br. <i>t</i>)
13	3,22, 2,84 ^{a) b)}	4,57 (<i>d</i> × <i>d</i> , <i>J</i> ₁ = 9, <i>J</i> ₂ = 5) ^{a) b)}	6,07 (br. <i>d</i> > <i>d</i> , <i>J</i> ₁ = 5, <i>J</i> ₂ < 2) ^{a)} ; 5,30 (br. <i>s</i>) ^{c)}
d ₁ -13	2,84 ^{b)}	4,57 (<i>d</i> , <i>J</i> = 4) ^{b)}	6,06 (br. <i>d</i> , <i>J</i> ≈ 4)
22	3,29 ^{b)}	4,28 (br. <i>d</i> × <i>d</i>) ^{b)}	-
23	-	-	6,04 (br. <i>s</i>) ^{a)} ; 5,48 (br. <i>s</i>) ^{c)}
32	6,24 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8) ^{a)}	4,59 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8) ^{a)} , 4,50 (<i>d</i> , <i>J</i> ≈ 8) ^{a)}	5,33 (br. <i>m</i>)
35	6,23 (<i>d</i> , <i>J</i> = 6), 6,16 (<i>d</i> , <i>J</i> = 6), 5,85 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10)	4,68 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10), 4,47 (<i>d</i> , <i>J</i> = 6)	5,44 (br. <i>t</i>)
36	6,36 (<i>d</i> , <i>J</i> = 4), 6,25 (<i>d</i> , <i>J</i> ≈ 5), 5,93 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10)	4,71 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10), 4,52 (<i>d</i> , <i>J</i> = 4)	5,18 (br. <i>m</i>)

a) Entkopplung.

b) INDOR vgl. exper. Teil.

c) Integration für wesentlich weniger als 1 Proton.

7) Eine andere Erklärung für das Auftreten mehrerer Signalgruppen der gleichen Protonen wäre das Vorliegen von Isomerengemischen. Die bei 60° aufgenommenen ¹H-NMR.-Spektren der drei Derivate **6**, **23** und **35** zeigen gewisse Vereinfachungen und geben somit Hinweise auf Konformationseffekte. Zusätzlich ausgeführte vergleichende dünnschichtchromatographische und spektroskopische Untersuchungen von Aphelandrinderivaten mit isomeren Derivaten, die durch Basenbehandlung erhalten wurden (vgl. [4]), sprechen gegen das Vorliegen von Isomerengemischen.

8) Zu ähnlichen Beobachtungen im ¹H-NMR.-Spektrum des Sperminalkaloids Chaenorhin vgl. [2].

Die Analyse der Signale zwischen 7,4 und 6,7 ppm im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **2** (vgl. exper. Teil) bestätigt die aus Abbauxperimenten bekannte Anwesenheit eines 1,4-disubstituierten und eines 1,2,4-trisubstituierten Aromaten in **2**. Der Bereich zwischen 4,2 und 1,0 ppm erscheint sowohl in Spektren von **2** als auch von Derivaten und Abbauprodukten als wenig strukturiertes *m*; direkte Signalzuordnungen sind darin mit Ausnahme von Methylsignalen in Acetyl- oder Methoxylgruppen nicht zweifelsfrei möglich. Im Spektrum von **2** erscheinen bei 6,27 und 4,72 ppm zwei *d* mit $J = 5,9$ Hz (je 1 H) für H-C(17) und H-C(18). Entkopplungsexperimente bestätigen die vicinale Lage der beiden Protonen. In den methylierten und acetylierten Derivaten von **2** (**4** bis **11**), in **32** sowie in den *seco*-Derivaten **35** und **36** werden diese beiden *d* gleichfalls registriert (vgl. *Tab.*). Die starken Abweichungen in den auftretenden Kopplungskonstanten müssen auf Konformationsänderungen im Sperminteil und am Dihydrofuranring zurückgeführt werden. Die Zuordnung der beiden Signale bei 6,27 zu H-C(17) und 4,72 ppm zu H-C(18) entspricht der vorliegenden Partialstruktur und wird durch den Vergleich mit Literaturwerten [4] und durch die Hydrogenolyseexperimente zur Öffnung des Dihydrofuranringes bestätigt.

Als weiteres isoliertes Signal erscheint in den Spektren der meisten Derivate von **2** dasjenige von H-C(11). Während in **2** H-C(11) nicht beobachtet werden kann (vermutlich unter dem *m* zwischen 4,2 und 1,0 ppm verdeckt), absorbieren die entsprechenden Protonen der Derivate **4**, **5**, **6**, **8**, **11** und **32** sowie der *seco*-Derivate **35** und **36** zwischen 5,82 und 5,10 ppm (vgl. *Tab.*). Im Spektrum von **8** konnten durch ein Entkopplungsexperiment die Kopplungspartner zum Signal bei 5,10 ppm für H-C(11) bei 3,7 ppm lokalisiert werden (2 H-C(25)).

Wie das Sperminalkaloid Chaenorhin [2] ist auch Aphelandrin aus Spermin und zwei *p*-Hydroxyzimtsäure-Einheiten aufgebaut. Die Verknüpfungen zwischen den drei Bauelementen sind amidischer Natur bzw. durch *Michael*-artige und eine oxydative Reaktion entstanden.

Unser Dank gilt Frau Dr. Annalaura Lorenzi und Herrn N. Bild für Massenspektren, den Herren Dipl.-Chem. W. Schwotzer und Dr. U. Vögeli für Aufnahme und für die Hilfe bei der Interpretation von NMR.-Spektren, Herrn H. Frohofer für IR.-Spektren sowie Herrn Dr. K. Grob für GC./MS.-Messungen. Fr. Marlise Dähler danken wir für ihre Mithilfe bei der Pflanzenextraktion sowie dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. - Ohne andere Angaben gilt: Trocknung von CHCl_3 - und Ätherphasen über Na_2SO_4 . Eindampfoperationen im Rotationsverdampfer (RV.) bei ca. 12 Torr (i.V.). Trocknung von Präparaten im Hochvakuum (i. HV.) bei ca. 0,005 Torr. - Die Acetylierung von Aminogruppen erfolgte in Acetanhydrid/Pyridin ca. 4:1 bei 20° während 15 Std. Aufarbeitung durch Abdampfen bei max. 35° i. HV. - Dünnschicht- (DC.) und präparative Plattenchromatographie an Kieselgel HF_{254} bzw. PF_{254} und Alox HF_{254} bzw. PF_{254} (Merck). Sichtbarmachung der Flecken durch Kaliumiodoplatinat- (KIP.), Cer(IV)sulfat- und basisches KMnO_4 -Reagens. Säulenchromatographie an Alox (Woelm, neutral) sowie Kieselgel 60 (Merck). Die Angaben bei Lösungsmittelgemischen sind Volumenverhältnisse. - Smp. auf Mettler-FP2-Gerät. - UV.-Spektren in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, Angabe von λ_{max} (max.) in nm (log ϵ); S = Schulter, Inflex. = $\lambda_{\text{Inflexion}}$, min. = λ_{min} . - CD.-Spektren in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, Extrema und Nullstellen in nm ($\Delta\epsilon$). - ORD.-Spektren: Extrema und Nullstellen in nm ($[\Phi]$ in °). - $[\alpha]_{\text{D}}$ -Werte gemessen in $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1. - $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (100 MHz) und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren (25 MHz) in CDCl_3 auf Varian HA 100 und

XL 100-15 mit Tetramethylsilan (TMS) bzw. CDCl_3 als internem Standard. Chemische Verschiebungen in ppm (TMS = 0 ppm); Kopplungskonstanten J in Hz; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multipllett, $br.$ = breit. Auf die sehr komplexen m im Aliphatenbereich wird nicht eingegangen. - Massenspektren (MS.) bei 70 eV auf CEC 21-110 B(A) und auf Varian MAT 711(B); Angaben in m/e (rel.%). Hochauflösungen auf Gerät B in Verbindung mit dem Data-System SS-100 MS sowie durch *peak-matching*. Felddesorptions-Massenspektren (FD.-MS.) auf Gerät B, teilweise unter Zusatz von Natriumtetraphenylborat. - Abkürzungen: DMF = Dimethylformamid; DDQ = 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon; THF = Tetrahydrofuran; Ts = Toluolsulfonyl.

1. Isolierung und Charakterisierung von Aphelandrin (2) aus *Aphelandra squarrosa* NEES. - 1.1. *Isolierung.* Die Wurzeln von ca. 200 einjährigen, dicht vor der Blüte stehenden Pflanzen von *A. squarrosa* wurden gewaschen, bei 35° getrocknet und gemahlen. Die Pflanzen wuchsen, aus Stecklingen gezüchtet, teils in einer Gärtnerei bei Zürich, teils im Institut für Biochemie der Pflanzen in Halle. Sie tragen die Bezeichnung «Fritz Prinsler». In den oberirdischen Teilen der Pflanzen konnten keine Alkaloide nachgewiesen werden.

Aus 200 Pflanzenwurzeln resultierten 2,943 kg getrocknete Droge, die in vier etwa gleich grossen Ansätzen mit je 2,5 l $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$ 40:1 während 16 Std. auf der Rollmaschine extrahiert wurden. Die abfiltrierten Rückstände wurden noch 2mal in gleicher Weise extrahiert. Die methanolischen Auszüge wurden vereinigt, i.V. eingedampft und der Rückstand in 300 ml 0,25N wässrigem HCl unter Zusatz von ca. 450 ml Hexan aufgenommen. Die intensiv dunkel gefärbte Lösung wurde anschliessend je 24 Std. mit Hexan und mit peroxidfremem Äther perkoliert, die wässrige Phase mit konz. NH_3 -Lösung alkalisch gestellt (pH \approx 9) und erschöpfend mit CHCl_3 extrahiert. Der nach dem Trocknen und Abdampfen des CHCl_3 -Auszuges zurückgebliebene hellbraun gefärbte Lack ergab nach Chromatographie an Alox (neutral, Akt.-Stufe III, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1) 7,23 g Rohalkaloide⁹⁾. (Die Alkaloidausbeute betrug, bezogen auf das Trockengewicht der Pflanzen, 0,24%.)

Aufgrund des DC. liegt nur ein Alkaloid, und zwar in reiner Form, vor. Die Kristallisation von 3,1 g Rohalkaloiden ergab aus CH_3OH 2,15 g farbloses Aphelandrin (2).

Aphelandrin (= 17-(*p*-Hydroxyphenyl)-16-oxa-1,6,10,23-tetraaza-tetracyclo [9,8,6,2^{12,15},0^{14,18}]heptacos-12,14,26-trien-19,24-dion) (2)¹⁰⁾. Farblose Plättchen aus CH_3OH , Nadeln aus H_2O . Smp.: 263° (Gelb- bis Braunfärbung ohne Schmelzen). - KIP.: violett. Fluram-Test [10] negativ: d.h. 2 enthält keine prim. Aminogruppen. - UV.: max. 228 (4,23), 277 S (3,46), 283 (3,51), 291 S (3,38); min. 256 (2,85); in 0,09N äthanolischem HCl: keine signifikante Veränderung; in 0,105N äthanolischem NaOH: max. 250 (4,30), 290 (3,76); min. 274 (3,61). - CD. ($c = 0,312$): 220 (+3,9), 236 (+34), 263 (+0,75), 290 (+3,1), 313 (0). - ORD. (CH_3OH , $c = 0,065$): 225 (-9000), 227 (-12900), 231 (0), 246 (+106000), 279 (+10500), 282 (+12200), 287 (+10300), 299 (+21900). - $[\alpha]_D^{20} = +230 \pm 8^\circ$ (CH_3OH , aus ORD.); = $+214 \pm 2^\circ$ ($c = 0,674$). - IR. (KBr): 3445, 3350, 3255, 3010, 2925, 2860, 1660, 1632, 1497, 1444, 1370, 1286, 1250, 1233, 1173, 1100, 928, 838. (Aus $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$ krist.): 3618, 3250, 3070, 2925, 2905, 2845, 1641, 1619, 1557, 1517, 1490, 1448, 1364, 1280, 1252, 1243, 1228, 1170, 1095, 920, 828, 753. - ¹H-NMR. (270 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): 7,36 (br.s, H-C(13)); 7,22 (*d*, $J = 8,3$, H-C(29) und H-C(33)); 7,07 (*d* × *d*, $J_{ortho} = 7,8$, $J_{meta} \approx 1,5$, H-C(27)); 6,82 (*d*, $J = 8,3$, ca. 2 H, H-C(30) und H-C(32)); 6,80 (*d*, $J = 7,8$, ca. 1 H, H-C(26)); 6,27 (*d*, $J = 5,9$, H-C(17)); 4,72 (*d*, H-C(18), teilweise verdeckt durch CD_3OH bei 4,69); 4,1 bis 1,6 (*m*); Entkopplungen (100 MHz): 4,72 → 6,27 (*s*). Bei Zusatz von wenig CF_3COOH erscheint bei 4,64 ein breites *s* für ca. 1 H. Zusätzliche Signale bei Aufnahme des Spektrums in CF_3COOH (100 MHz): 8,08, 7,82 und 6,70 (3br.s, 3 HN). - MS. (B, 220°): 493 (16), 492 (M^+ , 23, $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$), 449 (14, $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$), 420 (8, $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3$), 377 (10), 278 (15, ca. 40% $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NO}_3$, ca. 60% $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_2$), 266 (13), 265 (12), 264 (16, ca. 50% $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_3$, ca. 50% $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_2$), 252 (23, $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2$), 251 (24, ca. 20% $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_3$, ca. 80% $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$), 250 (21, ca. 15% $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_3$, ca. 85% $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_2$), 242 (17), 238 (23, ca. 60% $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}_2$, ca. 40% $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$), 236 (19), 224 (20), 223 (23, $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2$), 214 (16), 181 (12), 169 (24,

⁹⁾ Ein Teil des für die folgenden Experimente verwendeten Alkaloids wurde an Kationenaustauschern (Amberlite IRC 50) nach [1] aufgearbeitet. Das dabei anfallende 2 wurde nach Filtration an Alox meist direkt in Derivatisierungsreaktionen eingesetzt.

¹⁰⁾ Die physikalischen Bestimmungen an 2 wurden mit einem 4mal aus CH_3OH umkristallisierten Präparat ausgeführt.

$C_9H_{17}N_2O_2$, 165 (15), 155 (21), 153 (15), 141 (15), 129 (16), 121 (16), 113 (18), 110 (21), 107 (22), 100 (22), 98 (100), 84 (95), 70 (47).

$C_{28}H_{36}N_4O_4$ (492,27) Ber. C 68,24 H 7,38 N 11,38% Gef. C 68,10 H 7,58 N 11,58%

Neben der Chromatographie an Alox- und Kieselgelplatten wurde mit den folgenden Systemen die Einheitlichkeit des isolierten Aphelandrins gezeigt: Papierchromatographie mit wassergesättigtem Methyläthylketon/ CH_3OH 99:1; Elektrophorese a) bei pH 4,3 und 2,8 kV mit Citronensäure/Natriumcitrat-Puffer; b) bei pH 6 und 3,1 kV mit CH_3COOH/NaH_2PO_4 -Puffer; c) bei pH 7 und 3,3 kV mit $CH_3COOH/NaH_2PO_4/H_3BO_3$ -Puffer; d) bei pH 8 und 3,2 kV mit NaH_2PO_4/H_3BO_3 -Puffer.

Aphelandrin ist sehr schwer löslich in Äther, Benzol, $CHCl_3$, CH_3NO_2 , nur wenig löslich in H_2O , CH_3OH , Aceton; es löst sich in CH_3COOH , DMF, Pyridin oder einem Gemisch von $CHCl_3$ und CH_3OH .

1.2. Charakterisierung von Aphelandrin (2) durch Derivate (s. Schema 1). - 1.2.1. $N(6), N(10), O(34)$ -Triacetyl-aphelandrin (4). Nach Behandlung von 2,69 g 2 mit 60 ml Acetanhydrid und 16 ml Pyridin wurde das Gemisch eingedampft, der Rückstand in Essigester/ CH_2Cl_2 gelöst, zentrifugiert, filtriert und das Filtrat bis zur beginnenden Kristallisation eingengt: 3,09 g 4 Smp. 185-187°. - KIP.: weinrot. - UV.: max. 210 (4,58), 282 (3,45), 287 S (3,43); min. 256 (2,93). - CD. ($c = 0,2250$, CH_3OH): 220 (-9,4), 228 (0), 239 (+12,4), 264 (+0,19), 267 (+0,27), 269 (+0,11), 288 (+1,02), 310 (0). - $[\alpha]_D^{20} = +33 \pm 1^\circ$ ($c = 3,796$). - IR. (KBr): 3340 (br., HN), 3310 (br., HN), 1767 (Estercarbonyl), 1638 (Amid), 1548, 1499. - 1H -NMR. (CD_3OD): 7,52 (br.s., H-C(13)); 7,43, 7,35, 7,09 und 7,01 ($AA'BB'$ -System, $J_{ortho} \approx 8$, H-C(29), H-C(30), H-C(32) und H-C(33)); 7,04 (*d*, $J = 8,2$, H-C(27)); 6,79 (*d*, $J = 8,2$, H-C(26)); 6,16 (br.*d*, $J = 8,4$, H-C(17)); 5,76 (br.*t*, ca. 1 H, H-C(11)); 5,40 (br.*t*, $\ll 1$ H, H-C(11)); 4,66 (br.*d*, $J = 8,4$, H-C(18)); für 2 CH_3CON und 1 arom. CH_3COO findet man 4s bei: 2,20, 2,13, 1,94 sowie 1,92. - MS. (A, 250°): 618 (M^+ , 35), 617 (43), 576 (22), 575 (48), 563 (10), 327 (20), 311 (14), 309 (11), 306 (11), 269 (21), 268 (19), 265 (22), 264 (100), 256 (15), 236 (45), 210 (13), 207 (12), 169 (15), 155 (13), 129 (12), 100 (32), 79 (15).

1.2.2. $N(6), N(10), O(34)$ -Tri(trideuterioacetyl)-aphelandrin (d_9 -4). Nach Behandlung von 2 mit d_5 -Acetanhydrid/Pyridin wurde das Gemisch wie üblich aufgearbeitet. Das Massenspektrum des gereinigten Produkts zeigte eine starke «D-Verschmierung»¹¹⁾. - MS. (A, 400°): 627 (M^+ , 2), 626 (3), 625 (4), 624 (3), 623 (2), 621 (1), 583 (7), 582 (9), 581 (10), 580 (6), 538 (2), 537 (3), 274 (7), 273 (11), 272 (9), 266 (17), 265 (37), 264 (32), 238 (13), 237 (23), 236 (18), 114 (19), 113 (22), 110 (19), 104 (22), 103 (40), 98 (17), 84 (53), 70 (39).

1.2.3. $N(6), N(10)$ -Diacetyl-aphelandrin (5). Die Lösung von 230 mg 4 in 100 ml Iproz. NaOH-Lösung wurde 5 Min. bei 20° gerührt; nach Ansäuern der gelben Lösung mit verd. Salzsäure auf pH 4-5 flockten 116 mg 5 aus. Die überstehende Lösung wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit C_2H_5OH ausgezogen und die Lösung eingedampft. Die Wiederholung dieses Verfahrens ergab weitere 103 mg 5. - KIP. + $Ce(SO_4)_2$ -Reagens: rot. - UV.: max. 229 (4,31), 282 (3,57), 290 S (3,41); min. 254 (3,02); in 0,1N äthanolischem NaOH: max. 223 (5,18), 247 (4,28), 287 (3,69); min. 237 (4,23), 274 (3,63). - CD. ($c = 0,221$, CH_3OH): 216 (-2,1), 224 (-8,1), 230 (0), 240 (+17,7), 276 (0), 279 (-0,05), 284 (0), 293 (+0,83), 300 (0). - $[\alpha]_D^{20} = +65 \pm 1^\circ$ ($c = 0,690$). - IR. (KBr): 3430 und 3280 (br., HO, HN), 1624 (br., Amid), 1521, 1499. - 1H -NMR. (CD_3OD): 7,56 (br.s., H-C(13)); 7,28, 7,20, 6,83 und 6,74 ($AA'BB'$ -System, $J_{ortho} \approx 8$, H-C(29), H-C(30), H-C(32) und H-C(33)); 7,08 (br.*d*, $J = 8$, H-C(27)); 6,80 (*d*, $J = 8$, H-C(26)); 6,10 (*d*, $J = 9$, H-C(17)); 5,82 (br.*t*, ca. 1 H, H-C(11)); 5,46 (br.*t*, $\ll 1$ H, H-C(11)); 4,68 (*d*, $J = 9$, H-C(18)); 2,19 und 1,98 (2s, 2 CH_3CON). - Entkopplung: 6,10 \rightarrow 4,68 (s). - FD-MS. (B): 599 ($[M + Na]^+$), 577 ($[M + H]^+$).

5 konnte mittels Acetanhydrid/Pyridin wieder in 4 umgewandelt werden (DC.- und IR.-Evidenz).

1.2.4. $N(6), N(10)$ -Diacetyl- $O(34)$ -methyl-aphelandrin (6). Die Lösung von 201 mg 5 in CH_3OH wurde mit frisch zubereitetem ätherischem Diazomethan bis zum Eintreten einer tiefgelben Farbe versetzt, 4 Std. bei 20° stengelassen, eingedampft und der Rückstand an Alox mit NH_3 -ges. $CHCl_3$ chromatographiert: 164 mg 6 in amorpher Form. - KIP. + $Ce(SO_4)_2$ -Reagens: weinrot. - UV.: max. 228

¹¹⁾ Bezüglich ähnlicher Beobachtungen bei der Aufnahme von Massenspektren deuterioacetylierter Amine vgl. [13].

(4,31), 276 *S* (3,48), 281 (3,53) 288 *S* (3,39); min. 255 (2,95). - CD. ($c=0,238$): 217 (0), 224 (-5,9), 229 (0), 239 (+14,4), 262 (0), 275 (-0,50), 278 (-0,40), 282 (-0,54), 285 (0), 291 (+0,45), 305 (0). - $[\alpha]_D^{20} = +53 \pm 2^\circ$ ($c=0,620$). - IR.: 3425 (HN), 1630 (br., Amid), 1514, 1490. - $^1\text{H-NMR}$. (CD_3OD): 7,57 (br.*s*, H-C(13)); 7,09 (br.*d*, $J=7$, H-C(27)); 7,39, 7,30, 6,96, 6,88 und 6,78 ($AA'BB'$ -System, H-C(29), H-C(30), H-C(32) und H-C(33) sowie H-C(26)); 6,15 (*d*, $J=9$, H-C(17)); 5,81 (br.*t*, *ca.* 1 H, H-C(11)); 5,46 (br.*t*, $\ll 1$ H, H-C(11)); 4,90 (*d*, $J=9$, H-C(18)); 3,78 (*s*, arom. CH_3O); 2,19 (*s*) und 1,98 (br.*s*, 2 CH_3CON). - MS. (B, 250°): 591 (25), 590 (M^+ , 56), 562 (8), 560 (20), 549 (10), 548 (39), 547 (100), 519 (11), 505 (6), 488 (6), 476 (6), 432 (7), 391 (8), 380 (6), 363 (6), 335 (9), 325 (6), 313 (6), 305 (7), 292 (8), 279 (19), 278 (67), 277 (14), 269 (16), 252 (13), 251 (20), 250 (50), 237 (15), 235 (26), 210 (13), 198 (12), 169 (11), 155 (19), 129 (12), 121 (52), 113 (18), 100 (30), 84 (34), 70 (19).

1.2.5. *O*(34)-*Methyl-aphelandrin* (7) und *N,O*(34)-*Dimethyl-aphelandrin* (8)¹²). Die Lösung von 120 mg **2** in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ wurde mit ätherischem Diazomethan versetzt. 6 Std. bei 20° stehengelassen, eingedampft und der Rückstand an Alox mit NH_3 -ges. CHCl_3 aufgetrennt. Als langsamer wanderndes Hauptprodukt liessen sich 43 mg **7** als Lack isolieren. - KIP.: violett. - CD. ($c=0,2564$): 220 (+4,3), 235 (+36), 265 (+0,67), 280 *S* (+1,8), 289 (+3,2), 310 (0). - IR.: 3450, 3290 (HN), 1643 (Amid), 1616, 1588, 1513, 1490. - $^1\text{H-NMR}$.: 7,45 (br.*s*, H-C(13)); 7,40, 7,31, 6,95 und 6,86 (Signale zu $AA'BB'$ -System, $J_{ortho} \approx 8$, H-C(29), H-C(30), H-C(32) und H-C(33)). Die weiteren Signale zwischen 7,08 und 6,78 liessen sich nicht zuordnen. 6,36 (*d*, $J=6$, H-C(17)); 4,80 (br.*d*, H-C(11)); 4,64 (*d*, $J=6$, H-C(18)); 3,81 (*s*, arom. CH_3O); Entkopplung: 6,37 \rightarrow 4,64 (*s*). - MS.¹³) (A, 370°): 520 ($[M+14]^+$, 2), 506 (M^+ , 14), 463 (2), 391 (5), 292 (16), 280 (9), 279 (9), 278 (11), 266 (16), 265 (22), 264 (14), 252 (20), 251 (13), 250 (14), 238 (17), 237 (32), 223 (11), 169 (23), 165 (12), 155 (32), 141 (11), 135 (11), 129 (22), 127 (14), 121 (34), 113 (20), 110 (28), 100 (32), 98 (72), 84 (100), 70 (65). - Die rascher wandernde Fraktion ergab 28 mg **8**¹²). - KIP.: violett. - $^1\text{H-NMR}$.: 7,33 (br.*s*, H-C(13)); 7,39, 7,31, 6,94 und 6,85 (Signale zu $AA'BB'$ -System, $J_{ortho} \approx 9$, H-C(29), H-C(30), H-C(32) und H-C(33)); 7,04 (br.*s*), 6,77 (*s*); die Integration der Region von 7,10 bis 6,70 ergibt 4 H; 6,34 (*d*, $J=6$, H-C(17)); 5,10 (br.*d*, H-C(11)); 4,63 (*d*, $J=6$, H-C(18)); 3,79 (*s*, arom. CH_3O); 2,17 (*s*, CH_3N); Entkopplung: 3,7 \pm 0,1 \rightarrow 5,10 (*s*). - MS. (A, 320°): 521 (37), 520 (M^+ , 100), 505 (7), 491 (5), 477 (32), 463 (11), 448 (13), 292 (12), 279 (15), 278 (22), 266 (20), 265 (32), 264 (19), 252 (21), 251 (21), 250 (25), 238 (17), 237 (27), 228 (12), 223 (17), 171 (11), 169 (23), 155 (25), 141 (13), 127 (13), 121 (16), 111 (31), 98 (46), 84 (89), 70 (32).

1.2.6. *N,O*(34)-*Dimethyl-N'-acetyl-aphelandrin* (9)¹²). Behandlung von 27 mg **8** mit Acetanhydrid/Pyridin, Eindampfen des Gemisches und Auftrennen des Rückstandes an Kiesegel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 24:1 ergaben 15 mg **9** als farblosen Lack. - $^1\text{H-NMR}$.: 7,68 (br.*s*, H-C(13)); 7,43, 7,35, 6,95 und 6,86 ($AA'BB'$ -System, $J_{ortho} \approx 8$, H-C(29), H-C(30), H-C(32) und H-C(33)); 7,10 (*d*, $J=8$, H-C(27)); 6,78 (*d*, $J=8$, H-C(26)); 6,22 (*d*, $J=10$, H-C(17)); 5,89 (br.*s*, 1 H); 5,69 (br.*s*, 1 H); 4,41 (*d*, $J=10$, H-C(18)); 3,81 (*s*, arom. CH_3O); 2,16 (*s*, CH_3N); 1,77 (*s*, CH_3CON). - MS. (A, 350°): 563 (34), 562 (M^+ , 96), 547 (8), 524 (11), 520 (38), 519 (100), 503 (11), 490 (9), 477 (58), 448 (9), 392 (9), 279 (16), 278 (26), 277 (20), 264 (9), 252 (24), 251 (32), 250 (44), 237 (24), 223 (26), 182 (19), 169 (23), 155 (20), 153 (19), 143 (44), 141 (22), 135 (15), 127 (24), 121 (18), 110 (19), 100 (29), 98 (35), 97 (32), 84 (60).

1.2.7. *N*(6),*N*(10)-*Dimethyl-aphelandrin* (10). Die Lösung von 510 mg **2** und 1,2 g Na_2CO_3 in 40 ml DMF wurde mit 20 ml CH_3I versetzt, 3 Min. intensiv gerührt und anschliessend i.HV. eingedampft. Der Rückstand wurde in möglichst wenig H_2O , dem wenig $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ zugesetzt war, gelöst und erschöpfend mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Die Chromatographie des eingedampften CHCl_3 -Extraktes an 18 g Alox (Merck, nach Brockmann, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1) ergab 197 mg **10** als Lack. - KIP.: violett. - IR.: 3435, 3005 (HO, HN), 2800 (CH_3N), 1645 (Amid), 1620, 1518, 1492. - $^1\text{H-NMR}$. (CD_3OD): 7,25 (br.*s*, H-C(13)); 7,18, 7,10, 6,78 und 6,69 ($AA'BB'$ -System, $J_{ortho} \approx 8$); weitere *s* bei 7,07 (br.), 6,98, 6,75 und 6,67; die Integration der Region von 7,60 bis 6,60 ergibt 7 H; 6,13 (*d*, $J=6$, H-C(17)); 4,75 (*d*, $J=6$, H-C(18)); 2,35 und 2,28 (2*s*, 2 CH_3N). - MS. (B, 200°): 521 (10), 520 (M^+ , 23), 505 (10), 477 (10), 463 (55), 448 (10), 434 (12), 266 (14), 265 (14), 264 (17), 252 (13), 238 (11), 237 (14), 236 (20), 224 (15), 223 (21), 111 (45), 107 (24), 98 (41), 84 (88), 70 (49).

¹²) Die Substitutionsstelle der *N*-Methylgruppe in **8** und **9** sowie der *N*-Acetylgruppe in **9** konnte bis jetzt nicht bestimmt werden.

¹³) Die Hauptfraktion (**7**) war einheitlich und enthielt dünnschichtchromatographisch kein **8**. Vermutlich handelt es sich beim $[M+14]^+$ -Signal um das Molekular-Ion eines thermisch im Massenspektrometer gebildeten Produktes.

1.2.8. N(6), N(10), O(34)-Trimethyl-aphelandrin (**11**). Die Lösung von 195 mg **10** in CH₃OH wurde mit ätherischem Diazomethan versetzt, 1 Std. bei 20° stehengelassen, anschliessend eingedampft und der Rückstand an 12 g Alox mit NH₃-ges. CHCl₃ aufgetrennt: 141 mg **11**. - KIP.: violett. - CD. (*c* = 0,275): 216 (0), 220 (-5,4), 225 (0), 237 (+31), 267 (+0,55), 290 (+2,9), 310 (0). - IR.: 3440 (HN), 2800 (CH₃N), 1650 (Amid), 1620, 1592, 1517, 1493. - ¹H-NMR.: 7,81 (br.s, H-C(13)); 7,50-6,70 (*m*, 6 arom. H); 6,30 (*d*, *J* = 6, H-C(17)); 5,25 (br.t, H-C(11)); 4,67 (*d*, *J* = 6, H-C(18)); 3,82 (*s*, arom. CH₃O); 2,46 und 2,04 (2*s*, 2 CH₃N). - MS. (B. 270°): 535 (17), 534 (*M*⁺, 48, C₃₁H₄₂N₄O₄), 519 (13, C₃₀H₃₉N₄O₄), 505 (3), 491 (12), 477 (68, C₂₈H₃₅N₃O₄), 464 (4), 448 (11), 279 (16), 278 (18), 266 (14), 252 (14), 251 (19), 250 (21), 238 (16), 237 (23), 223 (16), 169 (10), 165 (11), 155 (17), 153 (13), 141 (16), 135 (11), 125 (15), 121 (18), 115 (13), 111 (45), 98 (46), 84 (93), 70 (47).

2. Abbaureaktionen von Aphelandrin (2) und Derivaten mit KMnO₄, KOH und HCl (s. Schema 2). - 2.1. *KMnO₄-Oxydation von 13 (vgl. Kap. 3.4) zu 4-Methoxybenzoesäuremethylester (12) und 4-Methoxyisophthalsäuredimethylester (14)*. Zu einer Lösung von 39 mg **13** in 2 ml H₂O/*t*-Butylalkohol 7:3 wurden bei 20° 8 ml 5proz. wässrige KMnO₄-Lösung gegeben, 16 Std. gerührt, vom MnO₂ abfiltriert, stark eingengt, mit verd. Schwefelsäure auf pH ≈ 1 gebracht und die auf 70° erhitze Lösung unter Rühren erneut mit 8 Tropfen 5proz. wässriger KMnO₄-Lösung versetzt. Nach 45 Min. wurde filtriert, das Filtrat 15 Std. mit Äther perforiert, die Ätherphase mit 2proz. wässriger Na₂CO₃-Lösung ausgeschüttelt, die erhaltene H₂O-Phase mit 2*N* H₂SO₄ sauer gestellt und 3mal mit je 20 ml Äther extrahiert. Der nach dem Eindampfen des Äthers erhaltene Rückstand von 8,5 mg wurde mit ätherischem Diazomethan behandelt und das resultierende Gemisch mittels GC. und GC./MS. (Carlo-Erba-Gerät mit einer EMOPHOR-Säule 20 m × 0,26 mm, gekoppelt mit einem MAT-CH-5-Massenspektrometer) untersucht. Die GC. und GC./MS.-Messungen bewiesen das Vorliegen der aromatischen Verbindungen **12** und **14** im Verhältnis 4:1 als Hauptprodukte. Die Identifizierung erfolgte durch Vergleich mit authentischen **12** und **14**. Gas-chromatographisch wurde im Produktgemisch die Abwesenheit folgender Aromaten nachgewiesen: 2- und 3-Methoxybenzoesäuremethylester, Terephthalsäuredimethylester, Methoxyterephthalsäuredimethylester, 3- und 4-Methoxy- sowie 3,4-Dimethoxyphthalsäure-dimethylester und 2-, 4- und 5-Methoxyisophthalsäure-dimethylester.

2.2. *Oxydativer Abbau von 6 zu 12*. Zu einer bei 45° gehaltenen Lösung von 115 mg **6** in 5 ml Aceton und 1 ml Eisessig wurde unter Rühren innerhalb von 20 Min. 300 mg fein pulverisiertes KMnO₄ gegeben, nach weiteren 10 Min. die Lösung mit H₂O verdünnt, angesäuert (Schwefelsäure) und mit Äther 18 Std. perforiert. Der mit ätherischem Diazomethan versetzte Extrakt ergab 3,5 mg **12** (GC.-Nachweis). **14** wurde nicht gefunden.

2.3. N,N',N'',N'''-Tetraacetylspermin (**16**). In einem Pyrexrohr wurden 60 mg **2** und 200 mg pulverisiertes KOH 10 Min. auf 250°/0,001 Torr erhitzt. Das Gemisch wurde mit Benzol ausgezogen, der Extrakt eingedampft und der Rückstand in Acetanhydrid/Pyridin acetyliert. Die Chromatographie an Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH 6:1 ergab 11 mg eines DC.-reinen Öls. - MS. (A, 300°): Spektrum A (1 Min. nach Probeneinführung): 327 (1), 272 (0,7), 271 (0,8), 268 (1), 256 (2), 228 (27), 199 (3), 169 (25), 157 (17), 143 (22), 129 (25), 117 (5), 114 (13), 113 (6), 112 (38), 111 (5), 110 (4), 100 (37), 98 (20), 84 (24), 70 (58). - MS. (A, 300°), Spektrum B (5 Min. nach Probeneinführung): 370 (*M*⁺, 2), 327 (44), 309 (11), 298 (9), 268 (40), 256 (30), 242 (16), 228 (2), 213 (8), 199 (6), 183 (6), 171 (10), 169 (17), 157 (8), 143 (11), 129 (37), 114 (5), 112 (9), 111 (5), 110 (18), 100 (73), 98 (24), 84 (41), 72 (22), 70 (33). Spektrum B entsteht durch reines **16** [13]. Spektrum A zeigt gegenüber dem MS. von **16** oberhalb *m/e* 169 stark reduzierte Intensitäten, ferner findet man im Spektrum A *m/e* 112 mit 38 rel. %, in B mit nur 9%, während *m/e* 110 in A mit 4% und in B mit 18% auftritt. Das I. Spektrum enthält zwei schwache Pike bei *m/e* 271 und 272, die im 2. Spektrum fehlen. Den auffälligsten Unterschied zeigt *m/e* 228 mit 27 rel. % im MS. A und 2% im MS. B. Spektrum A zeigt vorwiegend die Triacetylverbindung des bei den angewandten Reaktionsbedingungen in kleiner Menge entstandenen Spermidins (**15**) (272 = [*M* + 1]⁺, 271 = *M*⁺, 228 = *M*⁺ - COCH₃). **16** und das Tetraacetylderivat von Isospermin (H₂N(CH₂)₃NH(CH₂)₃NH(CH₂)₄NH₂) [11] lassen sich massenspektrometrisch nicht unterscheiden, jedoch konnte chromatographisch mit Kieselgel und der Unterphase des Systems CHCl₃/CH₃OH/konz. wässrige NH₃-Lösung 9:1:1 eine Auftrennung der beiden Tetraacetylverbindungen erreicht werden. Dadurch wurde gezeigt, dass in **2** Spermin (**1**) und nicht Isospermin eingebaut ist. Versuche mit synthetischem Triacetylspermidin (**15**) und Tetraacetylspermin (**16**) haben gezeigt, dass bei den verwendeten DC.-Systemen beide den gleichen Rf-Wert haben.

Spermintetrapikrat: In einem zweiten analog durchgeführten Experiment wurde der nach dem Abdampfen des Benzols erhaltene Rückstand in wenig H₂O gelöst und mit ges. wässriger Pikrinsäure-Lö-

sung versetzt. Das ausgefallene Sperminetetrapikrat wurde 2mal aus H₂O umkristallisiert. Smp. 251–252°. Eine Probe von authentischem Sperminetetrapikrat schmolz bei 248–250°; Misch-Smp. 250–251°.

2.4. Säurekatalysierte Hydrolyse von N(6),N(10)-Diacetyl-O(34)-methyl-aphelandrin (**6**) und Charakterisierung der Abbauprodukte (s. Schema 3). - 2.4.1. 2-[5'-(2''-Carboxyvinyl)-2'-hydroxyphenyl]-3-p-methoxyphenyl-acrylsäurelacton (**17**)¹⁴. Eine entgaste Lösung von 180 mg **6**¹⁵ in 10 ml 2,2N methanolischem HCl wurde 14 Std. im Bombenrohr auf 150° erhitzt, eingedampft und der Rückstand in 5 ml 2N HCl 5 Std. unter Rückfluss gekocht (Ar). Erschöpfende Extraktion der gelben wässrigen Lösung mit Essigester ergab nach dem Eindampfen 18 mg **17** als gelben Lack. - MS. (A, 230°): 322 (M⁺, 100), 294 (5), 280 (6), 279 (25), 251 (6), 205 (5), 189 (3), 178 (5), 177 (4), 176 (5), 165 (5), 161 (6), 135 (6), 121 (54), 111 (8), 109 (8), 97 (16), 95 (10), 91 (14), 85 (16), 83 (20), 81 (15), 71 (23).

2.4.2. 2-[5'-(2''-Carbomethoxyvinyl)-2'-hydroxyphenyl]-3-p-methoxyphenyl-acrylsäurelacton (**18**) und 2-[5'-(2''-Carbomethoxyvinyl)-2'-hydroxyphenyl]-3-p-methoxyphenyl-acrylsäuremethylester (**19**). Das Hydrolyseprodukt **17** (18 mg) wurde in 5 ml Iproz. abs. methanol. Salzsäure 12 Std. bei 20° verestert. Die mit NaHCO₃ neutralisierte Lösung wurde eingedampft, der Rückstand in H₂O aufgenommen und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase lieferte 17 mg gelben Lack [¹H-NMR.: 7,95–6,50 (m, ca. 10 H); 6,24 (d, J_{trans} = 16, H–C(2'')); 3,78, 3,74 und 3,73 (3s, 2 CH₃CO)]. Ein INDOR-Experiment identifizierte das Vinylproton H–C(1'') : 6,15 → –7,48 und +7,64 (d, J_{trans} = 16). Durch Chromatographie sowie auf synthetischem Weg (siehe Kap. 2.4.4.3) liess sich zeigen, dass im beschriebenen ¹H-NMR.-Spektrum **18** und **19** im Verhältnis ca. 1:4 vorliegen. Die reinen Abbauprodukte **18** und **19** wurden durch DC. an Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH 19:1 im Verhältnis 17:83 isoliert.

18: Farbe: gelb. - UV.: max. 247 (4,15), 283 (4,21), 302 S (4,16), 362 (4,04); min. 263 (4,08), 331 (3,94). - IR.: 1778 (Lacton), 1715 (Estercarbonyl), 1640, 1604, 1514. - MS. (A, 210°): 368 (4), 367 (4), 366 (12), 336 (M⁺, 100), 308 (15), 305 (7), 295 (5), 293 (16), 277 (4), 265 (4), 249 (5), 237 (4), 206 (5), 205 (8), 189 (4), 178 (7), 176 (7), 168 (5), 152 (7), 151 (6), 135 (4), 124 (5), 121 (15).

19: UV.: max. 230 (4,23), 307 (4,50); min. 253 (3,73). - IR.: 3545 (HO), 3310 (br. HO), 1705 (Estercarbonyl), 1638, 1605, 1510, 1495. - MS. (A, 200°): 368 (M⁺, 10), 336 (100), 308 (3), 305 (7), 295 (8), 293 (10), 277 (2), 265 (2), 249 (3), 237 (1), 205 (7), 189 (2), 178 (3), 176 (3), 168 (5), 152,5 (8), 152 (4), 151 (4), 135 (5), 121 (16).

Die IR.-Spektren der synthetischen Präparate **18** und **19** (vgl. Kap. 2.4.4.2 und 2.4.4.3) sind jeweils deckungsgleich mit denjenigen der Abbauprodukte. Die UV.-Spektren der auf beiden Wegen erhaltenen Präparate von **19** sind identisch, diejenigen von **18** sehr ähnlich. Die MS. von **19** und synthetischem **19** sind im Rahmen der Reproduzierbarkeit von Massenspektren gleich. Das MS. von **18**, gewonnen durch Abbau von **6**, enthält hingegen im oberen Bereich zusätzliche Signale bei m/e 368, 367 und 366. Wird die synthetische Verbindung **18** unter gleichen Reaktionsbedingungen (methanol. Salzsäure 15 Std., 20°; vgl. Kap. 2.4.4.3) behandelt wie das Hydrolyseprodukt **17** (aus **6**), so enthält das MS. ebenfalls die angeführten zusätzlichen Signale. Welchen Ionenstrukturen diese Signale entsprechen, konnte bisher nicht geklärt werden.

2.4.3. Tetrahydro-**19** (**20**). Die Lösung von 4 mg **19** in 2 ml CH₃OH wurde in Gegenwart von 4 mg 10proz. Pd/C bei 20° 1,5 Std. mit H₂ behandelt, über Celite filtriert, eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit CHCl₃ eluiert: 2 mg **20**. - IR.: 3510 (HO), 3295, 1731 (Estercarbonyl), 1702 (Estercarbonyl, assoz.), 1590, 1512, 1440. - MS. (A, 190°): 372 (M⁺, 2), 340 (2), 327 (1), 257 (1), 219 (1), 207 (1), 159 (1), 146 (1), 121 (100), 107 (< 1), 91 (1), 77 (2).

2.4.4. Synthese von **18** und **19**¹⁴. 2.4.4.1. (E)-2-[5'-(2''-Carbomethoxyäthyl)-2'-hydroxyphenyl]-3-p-methoxyphenyl-acrylsäuremethylester ((E)-**29**) und 2-[5'-(2''-Carbomethoxyäthyl)-2'-hydroxyphenyl]-3-p-methoxyphenyl-acrylsäurelacton (**38**). Die Lösung von 1,49 g **39** [12] in ges. methanol. Salzsäure wurde 15 Std. bei 20° stehengelassen, zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgelplatten (CH₂Cl₂) in 1,158 g Diester **29** und 285 mg Esterlacton **38** aufgetrennt.

29: zähes Öl. - UV.: max. 222 (4,29), 300 (4,28), 306 (4,28); min. 250 (3,60), 304 (4,27). - IR.: 3550 (HO), 1730 (Estercarbonyl, ges.), 1705 (Estercarbonyl, unges.), 1604, 1510, 1497. - ¹H-NMR.: 7,82 (s,

¹⁴) Zur Nomenklatur der Verbindungen **17–20** sowie **29**, **38** und **39** siehe Fussnote zu Schema 3.

¹⁵) Das Ausgangsmaterial für die säurekatalysierte Hydrolyse wurde durch Behandlung von Triacetyl-aphelandrin (**4**) mit 10proz. wässriger NaOH-Lösung (3 Std., 20°) und Dimethylsulfat erhalten.

H-C(3)); 7,25-6,55 (*m*, 7 arom. H, darin bei 7,04, 6,95, 6,70 und 6,61 Signale des *AA'BB'*-Systems); 5,97 (br.*s*, HO); 3,75, 3,71 und 3,56 (3*s*, 3 CH₃O); 2,94-2,38 (*m*). - ¹³C-NMR.: Im selektiv entkoppelten ¹³C-NMR.-Spektrum (Einstrahlen auf die CH₃O-Gruppe bei 3,71) wurde die Kopplungskonstante $J(H-C(3), ^{13}C(1)) = 6,5$ bestimmt, d.h. der Ester liegt als *E*-Isomeres vor¹⁶). Signale des rauschentkoppelten Spektrums: 173,6, 169,0: 2 Carbonyl-C; 160,7, 152,1: 2 sauerstoffsubst. arom. C; 142,3, 132,8, 132,3 (2 C), 130,6, 129,6, 126,7, 125,1, 122,8, 116,8, 113,8 (2 C): 10 arom. und 2 olefin. C; 55,1, 52,3, 51,4, 35,9, 29,9: 5 aliph. C. - MS. (A, 110°): 370 (*M*⁺, 11), 338 (100), 307 (5), 295 (3), 278 (6), 265 (34), 250 (2), 237 (23), 222 (5), 207 (4), 194 (6), 178 (4), 165 (7), 153 (4), 138 (4), 121 (26).

38: zähes gelbes Öl. - UV.: max. 247, 377; min. 230, 272. - IR.: 1770 (Lacton), 1732 (Estercarbonyl), 1632, 1602, 1512. - ¹H-NMR.: Durch Vergleich mit Spektren von (*E*)-**40** und (*Z*)-**40** (vgl. Fussnote 16) geht hervor, dass **38** als *E/Z*-Gemisch etwa 3:1 vorliegt. 8,28 und 8,20 (*ca.* 0,4 H, Signale aus dem *AA'BB'*-System von (*Z*)-**38**); 7,82-6,60 (*m*, *ca.* 7,5 H [darin bei 7,75 ein *s*, *ca.* 0,75 H, H-C(3) von (*E*)-**38**, bei 7,69, 7,61, 7,03 und 6,95 Signale aus dem *AA'BB'*-System von (*E*)-**38**, bei 7,50 ein *s*, *ca.* 0,25 H, H-C(3) von (*Z*)-**38**), bei 6,98 und 6,90 Signale aus dem *AA'BB'*-System von (*Z*)-**38**); 3,88, 3,84, 3,65 und 3,62 (4*s*, 2 CH₃O); 3,10-2,40 (*m*). - MS. (A, 190°): 338 (*M*⁺, 100), 307 (4), 295 (3), 278 (6), 265 (36), 250 (2), 237 (21), 222 (4), 207 (4), 194 (6), 178 (3), 165 (6), 153 (4), 138 (4), 121 (8).

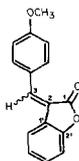
2.4.4.2. *Herstellung von 18 durch Dehydrierung von 38*. 150 mg **38** und 72 mg DDQ wurden in 3,5 ml Benzol im entgasten Bombenrohr 14,5 Std. auf 150° erhitzt. Die Reinigung des Produktes, das sich im DC vom Ausgangsmaterial nicht unterscheiden liess, an zwei Kieselgelplatten mit CHCl₃ lieferte 53 mg eines Produktes, das laut ¹H-NMR. zu etwa 87% aus **18** und zu 13% aus **38** besteht. Charakterisierung dieses Gemisches: gelber Lack. - UV.: max. 264 (4,19), 284 (4,20), 303 (4,20), 380 (4,18); min. 227 (4,18), 264 (4,07), 293 (4,19), 329 (4,06). - IR.: 1778 (Lacton), 1712 (Estercarbonyl), 1640, 1610, 1602, 1512. - ¹H-NMR.: Der Vergleich der ¹H-NMR.-Spektren von **18** und **38** zeigt, dass **18** ebenfalls als *E/Z*-Gemisch vorliegt. 8,33 und 8,23 (Signale aus *AA'BB'*-System des *Z*-Isomeren); 8,10-6,80 (*m*); 6,28 (*d*, $J_{trans} = 16$, H-C(2'')); 3,92, 3,89, 3,81 und 3,80 (4*s*, 2 CH₃O); 3,67 und 3,65 sowie 3,10-2,45 Signale von **38**. - MS. (A, 170°, Messung nach destillativem Entfernen von **38** im Massenspektrometer): 336 (*M*⁺, 100), 308 (2), 305 (7), 293 (11), 277 (2), 265 (6), 249 (4), 237 (2), 206 (3), 205 (4), 189 (2), 178 (5), 176 (4), 168 (4), 153 (7), 152,5 (5), 152 (5), 151 (3), 124,5 (4), 121 (4).

2.4.4.3. *Herstellung von 19 durch Umesterung von 18*. Die Lösung von 45 mg **18** (*ca.* 13% **38** enthaltend) in 5 ml methanol. Salzsäure wurde nach 15 Std. Stehenlassen bei 20° eingedampft. Das ¹H-NMR.-Spektrum des nach DC hauptsächlich aus **18** und **19** bestehenden Reaktionsgemisches war zwischen 8,0 und 3,0 ppm deckungsgleich mit dem Spektrum des Abbauproduktgemisches aus Versuch 2.4.2. Zwischen 3,0 und 2,0 trat im Spektrum der Syntheseprodukte zusätzliche schwache Signale der zwei Methylengruppen der Dihydroprodukte **29** bzw. **38** auf. Nach der Auftrennung des Gemisches an einer Kieselgel-

¹⁶) Untersuchungen zur Ermittlung der Konfiguration entsprechender Acrylsäurederivate wurden an der synthetisierten Modellverbindung 2-(2'-Hydroxyphenyl)-3-*p*-methoxyphenylacrylsäurelacton (**40**) [20], die durch Chromatographie und Kristallisation in die *E*- und *Z*-Isomeren getrennt werden konnte, durchgeführt.

(*E*)-**40**: Smp. 129-130° (gelbe Nadeln). - UV.: max. 245 (3,99), 287 S (3,28), 374 (4,16); min. 227 (3,77), 270 (3,06). - ¹H-NMR.: 7,80-6,80 (*m*, *ca.* 9 H), darin 7,78 (*s*, H-C(3)), 7,71, 7,62, 7,03 und 6,94 (Signale des 1,4-disubst. Aromaten); 3,88 (*s*, CH₃O). - Im unentkoppelten ¹³C-NMR.-Spektrum folgt aus der Kopplungskonstanten $J(H-C(3), ^{13}C(1)) = 7,5$, dass das *E*-Isomere vorliegt [21].

(*Z*)-**40**: UV.: max. 245 (5,13), 286 S (4,37), 374 (5,35); min. 227 (4,91), 270 (4,26). - ¹H-NMR.: 8,30 und 8,21 (Signale aus *AA'BB'*-System des 1,4-disubstituierten Aromaten); 7,60-6,75 (*m*, 7 H, darin 7,51 (*s*, H-C(3))); 6,99 sowie 6,91 (Signale vom *AA'BB'*-System); 3,85 (*s*, CH₃O). Im unentkoppelten ¹³C-NMR.-Spektrum zeigt $J(H-C(3), ^{13}C(1)) = 14,4$, dass das *Z*-Isomere vorliegt [21].



platte mit CH_2Cl_2 wurden neben 8,5 mg Ausgangsmaterial **18** 24 mg des Diesters **19** isoliert. Charakterisierung von **19** (enthaltend etwas Dihydro-**19**): farbloser Lack. - UV.: max. 228 (4,22), 306 (4,44); min. 254 (3,71). - IR.: 3545 (HO), 1705 (Estercarbonyl), 1689, 1605, 1510, 1495. - MS. (A, 160° , Messung nach destillativem Entfernen von Dihydro-**19** im Massenspektrometer): 368 (M^+ , 6), 336 (100), 308 (3), 305 (7), 293 (12), 277 (3), 265 (7), 250 (4), 237 (4), 205 (5), 189 (3), 178 (6), 176 (5), 168 (4), 152,5 (6), 152 (6), 151 (4), 135 (1), 121 (7).

3. Abbau von Aphelandrin und seiner Derivate durch Hydrierung; Charakterisierung der Abbauprodukte (s. Schema 4). - 3.1. *16,17-Dihydro-16,17-seco-aphelandrin (22)*. Die Lösung von 88 mg **2** in 5 ml $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$ 99:1 wurde an 50 mg 10proz. Pd/C bei 20° 19 Std. mit H_2 behandelt. Filtration über wenig Alox ergab beim Eindampfen 77 mg **22**. - KIP.: violett. - UV.: max. 225 (4,18), 277 (3,49), 283 S (3,46); min. 251 (2,73). Der Zusatz von verd. NaOH-Lösung bewirkt eine bathochrome Verschiebung mit max. 245, 298 und min. 274. - $[\alpha]_D^{20} = +17,4 \pm 5^\circ$ ($c = 0,546$). - $^1\text{H-NMR}$. (CD_3OD): 7,32 (d , $J = 2$, H-C(13)); 7,20-6,60 (m , 6 arom. H); 4,28 ($br. d \times d$, H-C(18)); 3,29 (2 H-C(17), dieses Signal ist verdeckt durch Signale des Lösungsmittels. Die Zuordnung erfolgte mittels INDOR durch Beobachten von H-C(18) bei 4,30. - MS.: Auch mit FD.-Technik und unter Zusatz von Alkalimetallsalzen konnten bisher keine Spektren der unzersetzten Verbindung **22** erhalten werden.

3.1.1. *N(6),N(10),O(16),O(34)-Tetraacetyl-16,17-dihydro-16,17-seco-aphelandrin (23)*. Die Behandlung von 75 mg **22** mit Acetanhydrid/Pyridin ergab nach Eindampfen und nach Chromatographie an Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1) 47 mg **23**. - KIP. + $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ -Reagens: weinrot. - CD. ($c = 0,267$): 210 (0), 213 (+5,9), 218 (0), 229 (-15), 254 (-0,25), 264 (-0,42), 268 (-0,32), 272 (-0,37), 278 (0), 283 (+0,07), 290 (0). - $[\alpha]_D^{20} = -47 \pm 4^\circ$ ($c = 0,754$). - IR.: 3440 (HN), 1765 (Estercarbonyl), 1665 und 1630 (Amid), 1515. - $^1\text{H-NMR}$. (CD_3OD , 60°): 7,82 ($br. s$, H-C(13)); 7,30-6,80 (m , 6 arom. H); 6,04 ($br. t$, $ca.$ 0,7 H, H-C(11)); 5,48 ($br. s$, $ca.$ 0,3 H, H-C(11)); 2,85 (d , $J = 4$, 2 H-C(25)); 2,29, 2,25, 2,03 und 1,95 (4 s , 4 CH_3CON). Entkopplungen: 2,85 \rightarrow 6,04 (s), 6,04 \rightarrow 2,85 (s). - MS. (A, 370°): 662 (M^+ , 1), 619 (31), 577 (12), 565 (5), 535 (3), 523 (4), 472 (2), 327 (3), 269 (5), 268 (4), 265 (4), 256 (5), 242 (6), 240 (4), 239 (4), 238 (4), 228 (3), 214 (5), 210 (4), 198 (4), 187 (7), 171 (4), 169 (8), 159 (10), 157 (7), 155 (10), 153 (6), 149 (7), 143 (6), 129 (12), 113 (17), 107 (100), 100 (31), 98 (14), 84 (29), 70 (23).

3.2. *N(6),N(10),O(16),O(34)-Tetraacetyl-17-deuterio-16,17-seco-aphelandrin (d_1 -23)*. Die Lösung von 50 mg **2** in 2,5 ml $\text{CH}_3\text{OD}/\text{CH}_3\text{COOD}$ 98:2 wurde an 30 mg 10proz. Pd/C bei 20° mit D_2 23 Std. behandelt. Acetylierung und Chromatographie gemäss Kap. 3.1.1 ergab 64 mg d_1 -**23**, das im DC. und IR. keine Unterschiede zu **23** zeigt. - MS. (A, 350°): 663 (M^+ , 1), 620 (45), 578 (19), 566 (4), 536 (3), 524 (2), 472 (3), 313 (4), 269 (14), 268 (11), 256 (6), 242 (8), 240 (7), 239 (5), 238 (5), 228 (3), 214 (6), 210 (6), 198 (5), 187 (6), 171 (4), 169 (6), 159 (10), 157 (8), 155 (11), 153 (8), 149 (4), 143 (3), 129 (17), 113 (17), 108 (100), 107 (30), 100 (37), 98 (18), 84 (40), 70 (32).

3.3 *N(6),N(10)-Diacetyl-O(34)-methyl-16,17-dihydro-16,17-seco-aphelandrin (24)*. Die Lösung von 33 mg **6** wurde in 4,5 ml $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$ 99:1 in Gegenwart von 33 mg 10proz. Pd/C bei 20° 15 Std. mit H_2 behandelt, filtriert und eingedampft. Das so erhaltene Produkt **24** liess sich vom Ausgangsmaterial **6** mit den gebräuchlichen Systemen chromatographisch nicht unterscheiden. - MS. (A, 390°): 592 (M^+ , 1), 549 (12), 547 (0), 393 (1), 365 (1), 321 (3), 279 (2), 269 (5), 268 (2), 256 (3), 252 (1), 242 (4), 235 (1), 228 (1), 210 (3), 198 (3), 169 (3), 157 (4), 155 (5), 143 (3), 129 (8), 121 (100), 109 (12), 100 (19), 98 (8), 84 (10), 70 (8).

3.4. *N(6),N(10)-Diacetyl-O(16),O(34)-dimethyl-16,17-dihydro-16,17-seco-aphelandrin (13)*. Durch Methylierung von **23** mit Dimethylsulfat in Gegenwart einer Base. In 10 ml 1proz. wässriger NaOH-Lösung wurden bei 55° 44 mg **23** 5 Std. mit Dimethylsulfat behandelt. Der nach dem Ausschütteln mit CHCl_3 aus der wässrigen Phase gewonnene Extrakt wurde an einer Aloxplatte mit NH_3 -ges. CHCl_3 aufgetrennt. Ausbeute: 21 mg **13**. - UV.: max. 224 (4,30), 276 (3,54), 282 (3,51); min. 251 (2,81), 280 (3,49). - CD. (CH_3OH , $c = 0,284$): 214 (+19,2), 224 (0), 231 (-18,3), 240 (0), 272 (+0,27), 283 (+0,09), 287 (+0,27), 293 (0). - $[\alpha]_D^{20} = -61 \pm 3^\circ$ ($c = 1,051$). - IR.: 3430 (HN), 1658 und 1627 (Amid), 1588, 1510. - $^1\text{H-NMR}$.: 7,60 ($br. s$, H-C(13)); 7,25-6,65 (m , $ca.$ 6 arom. H); 6,07 ($br. d \times d$, $J = 5$ und ≈ 2 , H-C(11)); 5,30 ($br. s$, 0,1 H, H-C(11)); 4,57 ($d \times d$, $J = 8$ und 5, H-C(18)); 3,82 und 3,77 (2 s , 2 arom. CH_3O); 2,32, 2,23, 2,00 und 1,90 (4 s , 2 CH_3CON). Entkopplungen: 3,00 \rightarrow 6,07 (s , d.h. 2 H-C(25) absorbieren bei 3,00); 2,83 \rightarrow 4,57 ($br. d$, $J = 8$, d.h. 1 H-C(17) absorbiert bei 2,83). Durch INDOR-Experimente (es wurden Signale bei 4,64 und 4,50

beobachtet) konnten zwei geminale Kopplungspartner zu H-C(18) bestimmt werden: 3,22 ($d \times d$, $J_{gem.} = -14$, $J = 8$, H-C(17)); 2,84 ($d \times d$, $J_{gem.} = -14$, $J = 5$, H'-C(17)). Die Computer-Simulierung der Signale für H-C(18) mit den obigen Parametern für H- und H'-C(17) ergab bei 4,57 ein mit dem gemessenen Spektrum übereinstimmendes Aufspaltungsmuster. - MS. (A, 280°): 606 (M^+ , 11), 578 (1), 563 (100), 535 (1), 509 (2), 443 (1), 407 (1), 381 (1), 313 (2), 308 (1), 294 (3), 282 (3), 268 (3), 267 (7), 266 (12), 253 (2), 214 (3), 174 (3), 169 (2), 159 (3), 155 (4), 153 (3), 147 (3), 121 (45), 110 (3), 100 (5), 98 (4), 84 (10), 70 (6).

3.5. N(6),N(10)-Diacetyl-O(16),O(34)-dimethyl-17-deuterio-16,17-dihydro-16,17-seco-aphelandrin (d_1 -13). Es wurden 60 mg d_1 -23 analog Kap. 3.4.1 methyliert und aufgearbeitet: d_1 -13. - CD. (CH₃OH, $c = 0,213$): 214 (+17,6), 221 (0), 232 (-19,0), 246 (0), 273 (+0,24), 284 (+0,01), 288 (+0,17), 291 (0). - $[a]_D = -40 \pm 2^\circ$ ($c = 2,160$). - ¹H-NMR.: 7,60 (br. s, H-C(13)); 7,25-6,65 (m, ca. 6 arom. H); 6,06 (br. d, $J = 4$, 0,8 H, H-C(11)); 5,33 (br. s, 0,2 H, H-C(11)); 4,57 (d, $J = 4$, H-C(18)); 3,83 und 3,77 (2 s, 2 arom. CH₃O); 2,32, 2,22, 2,00 und 1,92 (4 s, 2 CH₃CON). Entkopplung: 3,00 → 6,06 (s). Ein INDOR-Experiment (Monitorlinie 4,54) lieferte für H-C(18) nur einen Kopplungspartner bei 2,84 (H'-C(17)). Die Absorption von H-C(17) bei 3,22 fehlt, da in d_1 -13 an C(17) ein D-Atom eingebaut ist (vgl. Kap. 3.4.1). - MS. (A, 320°): 607 (M^+ , 8), 565 (54), 564 (100), 268 (7), 267 (8), 266 (9), 214 (3), 174 (4), 155 (4), 153 (3), 123 (14), 122 (58), 121 (15), 110 (4), 100 (5), 98 (4), 84 (16), 70 (9).

3.6. Herstellung von 13 durch Methylierung von 24. Die gesamte Menge des nach Kap. 3.3 erhaltenen Produkts wurde in wenigen ml CH₃OH gelöst, mit überschüssigem ätherischem Diazomethan versetzt, 4 Std. stehengelassen und i.V. eingedampft. Die Chromatographie an Alox (NH₃-ges. CHCl₃) ergab 19 mg 13. Die unter 3.4, 3.5 und 3.6 erhaltenen Produkte waren aufgrund von DC-, IR- und MS-Vergleichen (mit Ausnahme der durch den D-Einbau bedingten Abweichungen) gleich; bei den CD- und $[a]_D$ -Werten der unterschiedlich hergestellten Derivate traten signifikante Abweichungen auf, die auf partielle Isomerisierung bei der Behandlung mit Base zurückgeführt wurden (vgl. [4]).

3.7. N(6),N(10),O(16)-Triacetyl-O(34)-methyl-16,17-dihydro-16,17-seco-aphelandrin (25). Aus 20 mg 24 wurden durch Behandlung mit Acetanhydrid/Pyridin und übliche Aufarbeitung 22 mg 25 erhalten. - IR.: 3415 (HN), 1763 (Estercarbonyl), 1660 und 1627 (Amid), 1510. - MS. (B, 180°): 634 (M^+ , 10), 592 (43), 591 (100), 549 (8), 537 (20), 495 (6), 450 (3), 437 (4), 413 (5), 294 (4), 281 (3), 268 (4), 252 (9), 214 (8), 168 (12), 155 (14), 153 (13), 121 (63), 100 (13), 98 (10), 87 (10), 85 (16), 84 (20), 70 (11).

3.8. N(6),N(10),O(16),O(34)-Tetraacetyl-10,11,16,17-tetrahydro-10,11-seco-16,17-seco-aphelandrin (26). Eine Lösung von 70 mg 2 in 20 ml Eisessig wurde in Gegenwart von 60 mg 10proz. Pd/C bei 55-60° und 5 atm H₂ 20 Std. geschüttelt, wobei 3mal, nach einer Reaktionsdauer von 2,5 und 8 Std., je 50 mg Katalysator zugegeben wurde. Die über Celite filtrierte Lösung wurde i.HV. eingedampft, der Rückstand in Acetanhydrid/Pyridin acetyliert und i.HV. eingedampft. Der erhaltene gelbe Lack ergab bei der Chromatographie an Kieselgel (CHCl₃/CH₃OH 7:1) als schneller laufende Hauptfraktion 26 mg 23 (DC- und MS-Evidenz). Die langsamer laufende Fraktion lieferte 21 mg rohes 26, das an einer Kieselgelplatte in CHCl₃/CH₃OH 8:1 weiter aufgetrennt wurde. Ausbeute an 26: 14 mg. - KIP.: rosa. - UV.: max. 231 (3,68), 264 (2,95), 269 S (2,87), 272 S (2,84); Inflex. 284 (2,17); min. 251 (2,74). - CD. ($c = 0,3080$): 220 (-20), 258 (-0,23), 264 (-0,29), 268 (-0,15), 271 (-0,22), 276 (0). - $[a]_D = -118 \pm 3^\circ$ ($c = 0,820$). - IR.: 3447 (HN), 3380 br. (HN), 1762 (Estercarbonyl), 1660 und 1635 (Amid). - ¹H-NMR.: 7,3-6,7 (m, 7 arom. H); 5,15 (m, ca. 1 H, H-N); 3,8-2,5 (m, 18 H); 2,31, 2,29 und 2,27 (3 s, 2 CH₃COO); 2,11, 2,05, 2,01 und 1,98 (4 s, 2 CH₃CON); 2,0-1,2 (m, ca. 10 H). - MS. (B, 250°): 665 (15), 664 (M^+ , 31), 636 (11), 623 (18), 622 (46), 621 (11), 604 (7), 594 (10), 580 (11), 564 (10), 551 (8), 550 (8), 478 (17), 474 (13), 415 (20), 437 (20), 423 (24), 395 (10), 394 (12), 313 (20), 271 (14), 268 (44), 256 (24), 253 (10), 242 (33), 228 (19), 225 (21), 213 (17), 211 (11), 171 (17), 169 (31), 157 (20), 155 (28), 147 (11), 143 (16), 129 (30), 110 (36), 107 (76), 100 (100), 98 (29), 84 (56), 72 (20), 70 (32).

4. Hofmannscher Abbau von Aphelandrin (2) und N(6),N(10),O(34)-Trimethylaphelandrin (11); Charakterisierung der Abbauprodukte (s. Schema 6). - 4.1. Hofmannscher Abbau von Aphelandrin (2). Zu einer Lösung von 1 g 2 in 200 ml CH₃OH wurden 860 mg K₂CO₃ und unmittelbar danach 25 ml CH₃I gegeben (wenn die beiden Zugaben nicht gleichzeitig erfolgten, war der Abbau nicht reproduzierbar). Nach 2 Std. Kochen unter Rückfluss wurde eingedampft, der Rückstand (27-I) in CH₃OH aufgenommen und durch Amberlite IRA-400 (Cl⁻-Form) filtriert. Das Filtrat wurde ein-

gedampft, das 6,6-Dimethylaphelandriniumchlorid (**27-Cl**) in einer frisch zubereiteten Lösung von 2,52 g Kalium in 250 ml t-Butylalkohol 1 Std. unter Rückfluss gekocht¹⁷⁾, die Lösung mit verd. Salzsäure auf pH 1 gebracht und zur Trockne eingedampft. Das erhaltene Hydrochlorid wurde mit verd. NH₃-Lösung in die freie Base umgewandelt, eingedampft und über eine Aloxsäule (60 g. basisch) mit Essigester/CH₃OH 9:1 chromatographiert. Die Mischfraktionen wurden an Kieselgelplatten durch 4fache Entwicklung mit NH₃-ges. CHCl₃/CH₃OH 9:1 weiter gereinigt. Gesamtausbeute: 646 mg **28**. Farblose Nadeln aus CH₂Cl₂/Hexan. Smp.: 142°. - KIP.: weinrot. - UV.: max. 221 (4,25), 289 (4,19), 308 S (4,07); min. 257 (3,82); in 0,003N äthanol. NaOH: max. 222, 246, 290, 340; min. 266. - CD. (c = 0,256): 230 (0), 237 (+7,7), 250 (+1,3), 283 (+11,6), 301 (0), 313 (-5,1), 345 (0). - [α]_D = -133 ± 1° (c = 2,048). - IR.: 3460 (HN), 3290 (br., HN), 2790 (CH₃N), 1668 (Amid), 1623, 1609, 1589, 1510, 1492. - ¹H-NMR. (CD₃OD): 7,2-6,6 (m, 7 arom. H und H-C(17)); 6,1-5,6 (m, 1 H); 5,3-4,9 (m, 2 H). Der Rest des Spektrums ist ein schlecht aufgelöstes m, darin bei 3,70 (s, CH₃O); 2,2 (br. s, 2 CH₃N); 1,99 (s, CH₃N). - ¹³C-NMR.: 172,6 und 171,1 (C(19), C(24)); 159,2 und 154,9 (C(15), C(31)); 135,0, 132,8, 132,7, 130,9 (2 C), 130,4, 129,9, 128,8, 127,3, 119,9, 117,7, 116,8 und 113,5 (2 C) (14 arom. und olefin. C); 63,5, 57,4, 55,1, 51,6, 47,6, 45,2 (2 C), 43,6, 37,6, 35,9, 35,8, 31,7, 28,4 und 25,3 (14 aliph. C). - MS. (A, 280°)¹⁸⁾: 548 (M⁺, 0), 432 (16, C₂₆H₂₈N₂O₄), 404 (2), 391 (51, C₂₃H₂₃N₂O₄), 262 (6), 305 (100, C₁₉H₁₃O₄), 277 (6), 249 (10), 234 (4), 221 (4), 206 (5), 189 (4), 178 (7), 165 (3), 152 (5), 121 (8), 100 (7), 85 (56), 70 (40); m*: 354 (432 → 391).

4.2. Hofmannscher Abbau von trideuteriomethyliertem Aphelandrin. Entsprechend Kap. 4.1 wurden 22 mg **2** in 4 ml CH₃OH mit 18 mg K₂CO₃ und 0,5 ml CD₃I umgesetzt und mit (CH₃)₃CO⁻K⁺/ (CH₃)₃COH behandelt. Die Chromatographie lieferte 10 mg d₁₂-**28** mit gleichen Rf-Wert wie **28**. - MS. (A, 280°): 560 (M⁺, 0), 435 (12), 408 (1), 394 (41), 365 (4), 308 (100), 281 (6), 251 (12), 124 (14).

4.3. Hofmannscher Abbau von N(6),N(10),O(34)-Trimethyl-aphelandrin (**11**). Die Lösung von 120 mg **11** in Benzol wurde mit CH₃I versetzt und über Nacht stehengelassen. Es liessen sich 99 mg Niederschlag abfiltrieren und aus dem Filtrat nach wiederholter Behandlung mit CH₃I nochmals 18 mg gewinnen. Nach DC. (Alox, CHCl₃/CH₃OH 4:1) war das erhaltene Produkt identisch mit der quaternären Verbindung **27-I** aus Kap. 4.1. In einem Vorversuch wurden einige mg **27-I** in das entsprechende Fluorid (Amberlite IRA 400, F⁻) umgewandelt und im Bombenrohr in 2N methanol. KOH 30 Min. auf 150° erhitzt. Die isolierte Base war gemäss DC. und MS. identisch mit **28** aus Versuch 4.1.

4.4. N-Benzoyl-N,N',N'-trimethyl-1,3-propandiamin (**30**) aus **28**. Es wurden 135 mg der Verbindung **28** 1 Std. mit ges. methanol. KOH unter Rückfluss gekocht und nach dem Ansäuern mit konz. Salzsäure mit CH₂Cl₂ extrahiert, die Wasserphase zunächst mit verd. NaOH-Lösung alkalisch gestellt und unter Standardbedingungen mit Benzoylchlorid behandelt. Die mit konz. Salzsäure versetzte Lösung wurde mit CH₂Cl₂ und CHCl₃ extrahiert, die Wasserphase mit verd. NaOH-Lösung basisch gestellt und mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Eindampfen ergab 26 mg **30**. Der entsprechende Kontrollversuch (4.5.6) mit der synthetischen Modells substanz N,N',N'-Trimethyl-1,3-propandiamin (**41**) zeigte, dass nach dem beschriebenen Verfahren **30** in einer Ausbeute von höchstens 66% gewonnen werden kann, d.h., unter Berücksichtigung der Verluste im Blindversuch ergab sich im Abbauphase für **30** eine Ausbeute von 73%. Nach der weiteren Reinigung auf einer Aloxplatte mit CHCl₃ verblieben 16 mg DC.-reines **30**. - IR.: 2420 (br., HN), 1625 (Amid), 1580, 1500. - MS. (A, 180°): 220 (M⁺, 12), 219 (19), 205 (1), 176 (3), 162 (2), 148 (27), 115 (14), 105 (36), 84 (10), 77 (27), 72 (32), 58 (100). - Vgl. Versuch 4.5.6.

4.5. Synthese von N-Benzoyl-N,N',N'-trimethyl-1,3-propandiamin (**30**). - 4.5.1. N-Methyl-p-toluol-sulfonamid (**42**). Zu einer Lösung von 30 g CH₃NH₂·HCl und 105 g Na₂CO₃ in 700 ml H₂O wurden unter Rühren und langsamem Aufheizen innert 1 Std. portionenweise 85,5 g Tosylchlorid gegeben. Während der nächsten 30 Min. wurden bei 60° weitere 85,5 g Tosylchlorid zugesetzt.

¹⁷⁾ Um während der Basenbehandlung eventuell freigesetzte flüchtige Amine fassen zu können, wurde ständig ein schwacher N₂-Strom in die Apparatur eingeleitet, der nach Passieren der Reaktionslösung durch 3 Kühler (Kühlmittel: H₂O, Eis und flüssige Luft) und zuletzt durch verd. Salzsäure geleitet wurde. Weder an den Kühlern noch in der Salzsäure liessen sich Amine bzw. Aminhydrochloride feststellen.

¹⁸⁾ Als Basispektrum wird das intensivste Signal oberhalb m/e 100 gewählt, weil m/e 58 während der Aufnahme stark variiert.

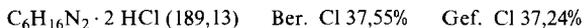
anschliessend die Lösung 2 Std. gerührt, abgekühlt und über Nacht stehengelassen. Die ausgefallenen farblosen Kristalle wurden abfiltriert, in heissem C_2H_5OH gelöst und die 2mal heiss filtrierte Lösung eingedampft. Die Kristallisation des Rückstandes aus Essigester ergab 68,3 g **42**, farblose Kristalle, Smp.: 77-78°. - MS. (A): 185 (M^+ , 31), 155 (23), 121 (10), 91 (100).

4.5.2. *N*-(3-Phthalimidopropyl)-*N*-methyl-*p*-toluolsulfonamid (**43**). Zu einer intensiv gerührten Lösung von 7,00 g 55proz. NaH/Öl-Dispersion in 50 ml DMF wurde inert 1 Std. eine Lösung von 30,8 g **42** in 300 ml DMF getropft. Anschliessend wurde mit 44,8 g *N*-(3-Brompropyl)-phthalimid in 100 ml DMF versetzt, innerhalb 1,5 Std. auf 90° erhitzt, 4 Std. gerührt, eingedampft, der Rückstand in H_2O aufgenommen, mit $CHCl_3$ extrahiert und die Lösung eingedampft. Kristallisation aus Essigester ergab 39,9 g **43**, Smp. 98-100°. - MS. (A): 372 (M^+ , 0), 217 (70), 198 (15), 160 (23), 155 (40), 130 (12), 91 (100), 70 (91).

4.5.3. *N*-(3-Aminopropyl)-*N*-methyl-*p*-toluolsulfonamid (**44**). Eine Lösung von 21,6 g **43** und 5,9 g Hydrazinhydrat wurden in 400 ml C_2H_5OH 2,5 Std. unter Rückfluss gekocht, mit 2N HCl auf pH 1-2 eingestellt und nochmals unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde filtriert, das Filtrat eingedampft, der in H_2O aufgenommene Rückstand erneut filtriert, das Filtrat mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Der eingedampfte Extrakt lieferte nach der Kugelrohrdestillation (140-160°/0,005 Torr) 12,4 g **44** als Öl. - MS. (A): 243 ($[M+1]^+$, 1), 198 (4), 185 (4), 155 (19), 91 (78), 87 (58), 65 (26), 58 (57), 44 (100).

4.5.4. *N*-(3-Dimethylamino-propyl)-*N*-methyl-*p*-toluolsulfonamid (**45**). 8 g **44** wurden in 6,3 ml Ameisensäure gelöst, mit 8,5 ml 35proz. Formalin versetzt und 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit 6 ml 6N HCl versetzt, eingedampft, der Rückstand in H_2O aufgenommen, mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit $CHCl_3$ extrahiert. Die Kugelrohrdestillation des eingedampften Extraktes lieferte 5,14 g **45**, Sdp.: 150-170°/0,01 Torr. - MS. (A): 270 (M^+ , 0,5), 198 (1), 185 (1), 155 (2), 115 (20), 91 (13), 72 (14), 58 (100).

4.5.5. *N,N,N'*-Trimethyl-1,3-propandiamin-dihydrochlorid (**41** · 2 HCl). In einem mit getrocknetem N_2 gespülten 3-Halskolben wurde NH_3 zu 2,67 g **45** kondensiert, bis unter Rühren alles gelöst war. Darauf wurde soviel Na zugegeben, dass in der Lösung während 30 Min. eine schwarzgrüne Farbe erhalten blieb. Nach der Neutralisation mit NH_4Cl wurde das NH_3 mit N_2 abgeblasen, der Rückstand in Benzol aufgenommen, mit wenig CH_3OH versetzt und mit H_2O ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit verd. Salzsäure angesäuert und eingedampft. Kristallisation aus $CHCl_3/CH_3OH$ und Umkristallisation aus C_2H_5OH ergaben 507 mg reines **41** · 2 HCl; weitere 277 mg waren schwach verunreinigt. Smp.: 207-209°. - IR. (KBr): 3400 (br., HN), 2760, 2730 und 2690 (CH_3N), 2475 (HN^+), 1572. - MS. (A): 116 (M^+ , 6), 85 (26), 72 (9), 71 (21), 70 (18), 58 (100), 44 (41).



4.5.6. *N*-Benzoyl-*N,N,N'*-trimethyl-1,3-propandiamin (**30**) aus **41**. Es wurden 45 mg **41** · 2 HCl in 3 ml ges. methanol. KOH 1 Std. unter Rückfluss gekocht und, wie in Versuch 4.4 beschrieben, weiterbehandelt. Das Rohprodukt (35 mg) ergab nach Chromatographie an Alox ($CHCl_3$) 32 mg **30**. - IR.: Dekkungsgleich mit dem Spektrum aus Versuch 4.4. - 1H -NMR.: Das bei 20° gemessene Spektrum war dekkungsgleich mit dem von **30** aus Versuch 4.4, aber mit Ausnahme des Aromatensignals bei 7,34 (*s*) nicht interpretierbar. Aufnahme bei 70°: 7,34 (*s*, 5 arom. H); 3,33 (br.t., $J \approx 6$, 2 H-C(1)); 2,98 (*s*, CH_3N); 2,3-2,1 (*m*, mit *s* bei 2,14, 2 H-C(3) und 2 CH_3N'); 1,77 (*m*, 2 H-C(2)). - MS.: Übereinstimmend mit Spektrum aus Versuch 4.4.

4.6. Hofmannscher Abbau des tert. Amins **28**. Einige mg **28** wurden in CH_3OH/CH_3I gelöst. Nach 12 Std. bei 20° wurde zur Trockne eingedampft und über Amberlite IRA-400 (Cl^- -Form) ins Chlorid umgewandelt, das in einer 0,5N (CH_3)₃COK/ (CH_3) ₃COH-Lösung 1 Std. unter Rückfluss gekocht wurde. Der Rückstand aus der neutralisierten Lösung ergab bei der Chromatographie an Kieselgel (NH_3 -ges. $CHCl_3/CH_3OH$ 9:1) das im DC. von **28** verschiedene Hauptprodukt **31**. **31** liess sich nicht mehr quaternarisieren (12 Std. Rückfluss mit CH_3OH/CH_3I). - MS. (A): 432 (M^+ , 4), 391 (32), 362 (5), 305 (100), 278 (15), 277 (10), 249 (18), 235 (14), 221 (13), 206 (12), 205 (12), 189 (13), 178 (25), 165 (11), 152 (14), 135 (20), 128 (24), 121 (28).

5. Charakterisierung von *N*(6),*N*(10)-Diacetyl-*O*(34)-methyl-aphelandrin (**6**) (s. Schema 7). -

5.1. *N*(6),*N*(10)-Diacetyl-*N*(23)-benzoyl-*O*(34)-methyl-aphelandrin (**32**). Die Lösung von 800 mg **6**

in 12 ml abs. Pyridin wurde mit 4 ml Benzoylchlorid versetzt und in geschlossenem Kolben unter Ar 2 Std. bei 55° gerührt, anschliessend i.HV. eingedampft und noch 3mal mit CHCl₃/CH₃OH 1:1 i.HV. eingedampft. Aus dem Rückstand wurden nach Chromatographie an Kieselgelplatten mit CHCl₃/CH₃OH 12:1 798 mg **32** als farbloser, geschäumter Lack erhalten. - KIP.+ Ce(SO₄)₂-Reagens: rotbraun. - UV.: max. 227 (4,59); inflex. 272 (3,90), 277 (3,88), 288 (3,76). - CD. (*c*=0,2704): 222 (-28), 232 (0), 243 (+41), 259 *S* (+13), 286 *S* (+2,2), 306 (0), 313 (-0,2), 325 (10). - [α]_D²⁰ = +30 ± 1° (*c*=2,860, CHCl₃). - IR.: 1710 (sek. Amid), 1638 (Amid), 1513, 1493. - ¹H-NMR.: 7,8-6,65 (*m*, ca. 12 arom. H); 6,24 (*d*, *J*=8, H-C(17)); 5,33 (br. *m*, H-C(11)); 4,59 und 4,50 (2 überlappende *d*, *J*=8 und ≈8, H-C(18)); 4,35-2,5 (*m*, darin bei 3,72 *s*, CH₃O); 2,3-1,0 (*m*, darin bei 2,22, 2,04 und 1,98 *s*, 2 CH₃CON). Entkopplungen: 4,59→6,30 (*s*); 6,30→4,59 (*s*) und 4,50 (*s*). - MS. (B, 210°): 694 (*M*⁺, <0,5), 651 (0,5), 590 (1), 572 (2), 548 (1), 547 (2), 530 (1), 529 (2), 389 (4), 371 (3), 318 (18), 305 (17), 242 (14), 231 (10), 213 (10), 191 (39), 162 (44), 157 (14), 122 (48), 110 (10), 105 (100), 100 (30), 98 (15), 84 (25), 77 (46), 70 (14).

5.2. N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-24-hydroxy-O(34)-methyl-23,24-dihydro-23,24-seco-aphelandrin (**33**). Die Lösung von 770 mg **32** in 100 ml 1N NaOH wurde 24 Std. bei 20° stark gerührt, anschliessend mit konz. Salzsäure angesäuert, mit CHCl₃ extrahiert, die organische Phase i.V. eingedampft und i.HV. getrocknet. Der schwach gelbe Lack ergab bei der Chromatographie an Kieselgel in CHCl₃/CH₃OH 7:2 zwei Fraktionen. Die rascher wandernde Zone lieferte 387 mg des Amids **6** in verunreinigter Form¹⁹), die langsamer wandernde 210 mg der Säure **33** (farbloser Lack). - [α]_D²⁰ = +23 ± 3° (*c*=1,70). - IR.: 3340 br. und 3070 (HN, HO), 1708 (Säurecarbonyl), 1633 (Amid). - MS.: Auch mit FD.-Technik (und Alkalimetallsalzanlagerung) konnten keine Spektren von unzer-setztem **33** erhalten werden.

5.3. N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-24-methoxy-O(16),O(34)-dimethyl-16,17,23,24-tetrahydro-16,17-seco-23,24-seco-aphelandrin (**34**). Die Hydrierung von 70 mg **33** wurde ähnlich vorgenommen wie im Kap. 3.3 beschrieben. Die über Celite filtrierte Lösung wurde i.HV. eingedampft, der Rückstand in CH₃OH gelöst und mit einem Überschuss an Diazomethan (in Äther) versetzt. Nach 4 Std. wurde eingedampft und an Kieselgel (CHCl₃/CH₃OH 6:1) chromatographiert. Ausbeute: 46 mg **34**. - KIP.: weinrot. - IR.: 3400 (br. HN), 1735 (Estercarbonyl), 1635 (Amid), 1582, 1512, 1490. - MS. (B, 225°): 742 (*M*⁺, 0,1), 699 (0,2), 667 (0,2), 590 (0,3), 563 (2), 561 (1,5), 547 (1), 438 (1), 398 (3), 336 (24), 318 (12), 305 (10), 278 (10), 256 (13), 242 (14), 231 (10), 213 (14), 205 (16), 191 (63), 189 (20), 162 (75), 157 (16), 148 (11), 143 (11), 135 (15), 134 (15), 129 (14), 121 (100), 105 (94), 100 (50), 98 (19), 84 (39), 77 (35), 70 (24).

5.4. N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-24-methoxy-O(34)-methyl-23,24-dihydro-23,24-seco-aphelandrin (**35**). Die Lösung von 90 mg **33** in 5 ml abs. CH₃OH wurde mit 0,5 ml ges. methanol. Salzsäure versetzt, 1 Std. bei 20° stehengelassen, dann i.HV. eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelplatte durch mehrfaches Entwickeln mit CHCl₃/CH₃OH 10:1 aufgetrennt: 73 mg farbloser, geschäumter Lack (**35**). - KIP.: rotviolett. - UV.: max. 208 (4,55), 226 (4,51), 276 *S* (3,62), 281 (3,70); inflex. 287 (3,57); min. 218 (4,49), 259 (3,44). - CD. (*c*=0,332): 218 (0), 222 (-2,5), 225 (0), 236 (+30), 251 *S* (+3,9), 273 (0), 277 (-0,5), 280 (-0,1), 283 (-0,8), 285 (0), 295 (+1), 308 *S* (+0,15), 353 (0). - [α]_D²⁰ = +71 ± 2° (*c*=1,540, CHCl₃). - IR.: 3380 (br., HN), 1740 (Estercarbonyl), 1642 (Amid), 1586, 1520, 1493. - ¹H-NMR.²⁰): 8,0-6,7 (*m*, arom. H); 6,23 (*d*, *J*=6), 6,16 (*d*, *J*=6) und 5,85 (*d*, *J*=10), Signale für H-C(17); 5,44 (br. *t*, *J*=7, H-C(11)); 4,68 (*d*, *J*=10) und 4,47 (*d*, *J*=6), Signale für H-C(18); 4,0-2,5 (*m*, darin 5*s* bei 2,10, 2,04, 2,01, 1,98 und 1,95, 2 CH₃O); 2,36 (br. *s*, ca. 1 H, H-N); 2,2-1,1 (*m*, darin 5*s* bei 2,10, 2,04, 2,01, 1,98 und 1,95, 2 CH₃CON). - MS. (B, 250°): 726 (*M*⁺, 0,5), 698 (0,5), 683 (0,5), 651 (0,8), 390 (3, C₂₁H₃₄N₄O₃), 350 (1), 347 (1), 337 (23), 336 (100, C₂₀H₁₆O₅), 318 (15, C₁₈H₂₈N₃O₂), 308 (6), 305 (24, ca. 45% C₁₇H₂₇N₃O₂, ca. 55% C₁₉H₁₃O₄), 293 (18, C₁₈H₁₃O₄), 249 (10, C₁₇H₁₃O₂), 242 (13, C₁₂H₂₄N₃O₂), 191 (38, C₁₁H₁₅N₂O), 178 (10), 162 (35, C₁₀H₁₂N₂O), 157 (10), 121 (35, C₈H₉O), 107 (10), 105 (41, C₇H₅O), 100 (24), 98 (10), 84 (22), 77 (15), 70 (10).

¹⁹) Das bei der Hydrolyse von **32** zurückgewonnene chromatographisch einheitliche Amid (**6**) zeigt ein identisches IR.- und sehr ähnliche ¹H-NMR.- und Massen-Spektren wie die in Kap. 1.2.4 erhaltene Verbindung **6**. Die [α]_D-Werte der aus verschiedenen Versuchen stammenden Derivate weisen signifikante Abweichungen auf, die durch eine teilweise Isomerisierung von **6** durch länger dauernde Behandlung mit Base zurückzuführen sind (vgl. [4]).

5.5. *N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-24-trideuteriomethoxy-O(34)-methyl-23,24-dihydro-23,24-seco-aphelandrin* (d_3 -**35**). Die Veresterung von **33** mit CD_3OH/HCl wurde entsprechend Versuch 5.4 durchgeführt. Ausbeute: 6,5 mg d_3 -**35** aus 8 mg **33**. - MS. (B, 230°): 729 (M^+ , 0,5), 701 (0,5), 686 (0,5), 651 (0,5), 396 (3), 390 (1), 340 (17), 339 (100), 318 (4), 311 (5), 305 (11), 296 (15), 278 (4), 268 (4), 249 (7), 242 (4), 206 (5), 205 (5), 191 (11), 178 (6), 162 (19), 136 (5), 121 (21), 105 (20), 100 (10), 98 (5), 84 (8), 77 (10), 70 (5).

5.6. *N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-24-desoxo-24-hydroxy-O(34)-methyl-23,24-dihydro-23,24-seco-aphelandrin* (**36**). Die Lösung von 75 mg **35** in 6 ml THF wurde mit überschüssigem $LiBH_4$ 3,5 Std. bei 20° unter Ar geführt. Nach Zugabe von 8 ml H_2O wurde die Lösung i.V. auf die Hälfte eingengt, mit ca. 6 ml 1N HCl versetzt und erschöpfend mit $CHCl_3$ ausgezogen. Nach Eindampfen der $CHCl_3$ -Phase ergab die Chromatographie des Rückstands an Kieselgel ($CHCl_3/CH_3OH$ 6:1; 2mal entwickelt) 21 mg **36** als farbloser, schaumiger Lack. - KIP.: schwach rosa. - UV.: max. 228 (4,46), 282 (3,63); inflex. 276 (3,60), 288 (3,52); min. 260 (3,40). - CD. ($c=0,380$): 217 (0), 221 (-2,9), 240 (0), 249 (+31), 270 (0), 278 (-0,4), 285 (0), 292 *S* (+0,7), 296 (+1,0), 310 (0). - $[a]_D^{20} = +43 \pm 2^\circ$ ($c=1,760$, $CHCl_3$). - IR.: 3400 (br., HN, HO), 1640 (Amid), 1587, 1520, 1493. - 1H -NMR.²⁰): 8,2-6,75 (*m*, arom. H); 6,36 (*d*, $J=4$); 6,25 (*d*, $J \approx 5$); 5,93 (*d*, $J=10$); Signale für H-C(17); 5,18 (br. *m*, H-C(11)); 4,71 (*d*, $J=10$) und 4,52 (*d*, $J=4$), Signale für H-C(18); 4,4-2,6 (*m*, darin 2*s* bei 3,91 und 3,82, 1 CH_3O); 2,5-1,1 (*m*, darin 4*s* bei 2,37, 2,28, 2,23 und 2,08 2 CH_3CON). - MS. (B, 250°): 698 (M^+ , 0,5), 655 (1), 653 (<0,5), 638 (1), 637 (1,5), 626 (0,5), 625 (0,5), 612 (1), 611 (2, $C_36H_{43}N_4O_5$), 318 (11, $C_{18}H_{28}N_3O_2$), 308 (5, $C_{17}H_{14}N_3O_3$), 305 (8, $C_{17}H_{27}N_3O_2$), 292 (4, $C_{17}H_{14}N_3O_2$), 278 (16, $C_{18}H_{14}O_3$), 256 (5), 242 (10, $C_{12}H_{24}N_3O_2$), 235 (8), 231 (9), 228 (5), 219 (5), 213 (7), 192 (5), 191 (36, $C_{11}H_{15}N_2O$), 175 (8), 169 (7), 163 (10), 162 (70, $C_{10}H_{12}NO$), 157 (12, $C_8H_{17}N_2O$), 148 (18), 135 (20), 134 (20), 122 (14), 121 (100, C_8H_9O), 105 (87), 100 (30), 98 (13), 84 (24), 77 (39), 70 (14).

5.7. *N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-24-desoxo-24,24-dideuterio-24-hydroxy-O(34)-methyl-23,24-dihydro-23,24-seco-aphelandrin* (d_2 -**36**). Die Reduktion von 11 mg **35** mit $LiBD_4$ analog 5.6 lieferte 6 mg d_2 -**36**. - MS. (B, 250°): 700 (M^+ , 1), 657 (1), 640 (1), 625 (<1), 612 (1), 611 (3), 508 (1), 466 (2), 390 (2), 347 (3), 332 (3), 318 (17), 305 (15), 278 (10), 256 (7), 242 (15), 231 (16), 191 (60), 189 (18), 175 (11), 196 (10), 163 (13), 162 (80), 157 (12), 148 (20), 143 (10), 135 (20), 134 (19), 129 (14), 122 (18), 121 (79), 105 (100), 100 (34), 98 (20), 84 (38), 77 (47), 70 (26).

5.8. *24-Acetoxy-N(6),N(10)-diacetyl-N(23)-benzoyl-24-desoxo-O(34)-methyl-23,24-dihydro-23,24-seco-aphelandrin* (**37**). Behandlung von 4 mg **36** mit Acetanhydrid/Pyridin, Eindampfen i.HV. und Chromatographie an Kieselgel ($CHCl_3/CH_3OH$ 5:1) ergaben 3,2 mg eines farblosen Lacks (**37**). - KIP.: weinrot. - IR.: 3400 (br., HN), 1737 (Estercarbonyl), 1637 (Amid), 1583, 1518, 1490. - MS. (B, 225°): 741 (3), 740 (M^+ , 5), 726 (3), 712 (2), 698 (3), 697 (7), 653 (2), 640 (9), 639 (21), 638 (6), 637 (11), 625 (2), 611 (2), 412 (18), 397 (18), 389 (27), 371 (18), 336 (17), 292 (22), 278 (16), 268 (20), 265 (18), 264 (21), 263 (15), 256 (21), 242 (16), 235 (15), 231 (17), 213 (18), 205 (16), 191 (40), 160 (30), 162 (64), 157 (22), 151 (31), 109 (22), 135 (26), 129 (20), 121 (53), 110 (25), 109 (27), 105 (100), 100 (40), 98 (30), 97 (30), 95 (30), 84 (43), 83 (33), 81 (30), 77 (36), 71 (30), 70 (27).

5.9. *24-Trideuterioacetoxy-N(6),N(10)-diacetyl-N(23)-benzoyl-24-desoxo-O(34)-methyl-23,24-dihydro-23,24-seco-aphelandrin* (d_3 -**37**). Die Behandlung von 2 mg **36** mit d_6 -Acetanhydrid analog Versuch 5.8 ergab 1,8 mg d_3 -**37**. - MS. (B, 240°): 744 (2), 743 (M^+ , 3), 715 (1), 702 (1), 701 (2), 700 (3), 699 (1), 653 (<1), 638 (2), 637 (3), 611 (1), 389 (4), 318 (14), 305 (12), 256 (6), 242 (12), 231 (10), 213 (6), 191 (40), 162 (56), 157 (10), 105 (100).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] F. Roessler, D. Ganzinger, S. Johnne, E. Schöpp & M. Hesse, *Helv.* 61, 1200 (1978).
 [2] H. O. Bernhard, I. Kompiš, S. Johnne, D. Gröger, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 56, 1266 (1973).

²⁰) Die erreichbare Auflösung dieser Spektren war beschränkt und liess sich durch Erhöhung der Temperatur auf 65° nur unwesentlich steigern. Beobachtungen an strukturell ähnlichen Verbindungen [2] und Stereomodellbetrachtungen legen nahe, dieses Verhalten der Substanz auf das Vorliegen mehrerer, relativ stabiler Konformer zurückzuführen (vgl. Fussnote 7).

- [3] H. Bosshardt, A. Guggisberg, S. Johne, H.-J. Veith, M. Hesse & H. Schmid, Pharm. Acta Helv. 51, 371 (1976).
- [4] P. Dätwyler, H. Bosshardt & M. Hesse, unveröffentlichte Versuche.
- [5] a) M. Païs, R. Sarfati, F.-X. Jarreau & R. Goutarel, Tetrahedron 29, 1001 (1973); b) M. Païs, R. Sarfati & F.-X. Jarreau, Bull. Soc. chim. France 1973, 331.
- [6] K. Wiesner, D. M. MacDonald, C. Bankiewicz & D. E. Orr, Canad. J. Chemistry 46, 1881 (1968).
- [7] D. C. Wasshausen, 'The Genus Aphelandra', Smithsonian Contributions to Botany, Nr. 18, Smithsonian Institution Press, Washington 1975.
- [8] H. Bosshardt, A. Guggisberg, S. Johne & M. Hesse, in Vorbereitung.
- [9] E. Schmid, G. Fräter, H.-J. Hansen & H. Schmid, Helv. 55, 1625 (1972).
- [10] A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, Ch. Heidelberger, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 61, 1039 (1978).
- [11] A. Guggisberg, R. W. Gray & M. Hesse, Helv. 60, 112 (1977).
- [12] A. Stoessl, Canad. J. Chemistry 45, 1745 (1967).
- [13] E. Schöpp & M. Hesse, Helv. 56, 124 (1973).
- [14] H. Bosshardt & M. Hesse, Angew. Chem. 86, 256 (1974).
- [15] H. J. Veith, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 53, 1355 (1970).
- [16] A. Guggisberg, M. M. Badawi, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 57, 414 (1974).
- [17] C. Poupat, H.-P. Husson, B. C. Das, P. Bladon & P. Potier, Tetrahedron 28, 3103 (1972).
- [18] H. Appel & H. Achenbach, Tetrahedron Letters 1966, 5789.
- [19] M. Hesse & H. O. Bernhard, «Fortschritte der Massenspektrometrie», Vol. 3 «Alkaloide», Verlag Chemie, Weinheim 1975.
- [20] H. Bosshardt, Dissertation Univ. Zürich 1976.
- [21] a) U. Vögeli & W. v. Philipsborn, Org. magn. Res. 7, 617 (1975); b) K. M. Creceley, R. W. Creceley & J. H. Goldstein, J. mol. Spectr. 37, 252 (1971).

252. Neue Macrolide und einige Sesquiterpen-Derivate aus dem *Galbanum*-Harz

von Roman Kaiser und Dietmar Lamparsky

Givaudan Forschungsgesellschaft AG, 8600 Dübendorf-Zürich

(16.VI.78)

New Macrolides and Some Sesquiterpenoid Derivatives Occurring in *Galbanum* Absolute

Summary

Analytical investigations of a *Galbanum* absolute have revealed for the first time the presence of four macrolides **1-4** derived from the corresponding hydroxylated C₁₃-C₁₆ fatty acids by lactonization of a *secondary* alcoholic group with the carboxylic group. The musky odor strengthens with increasing number of members in the macrocycle, whereas the woody note is predominant in the smaller rings. Isolation, identification and synthesis of the new naturally occurring substances are described.

Shyobunol (**24**) epishyobunol (**25**) as well as their acetates **26** and **27** were identified - together with 10-epijunonyl acetate (**28**) - in the same substrate, thus indicating **25** and **26** to be natural products. The corresponding known and already naturally occurring ketones **23** and **24** are trace components in the investigated material derived from the so-called *Galbanum* oleo-gum-resin.
