

73. Macrocyclische Spermidinalkaloide aus *Maytenus mossambicensis* (KLOTZSCH) BLAKELOCK

12. Mitteilung über Celastraceen-Inhaltsstoffe¹⁾

von Hildebert Wagner und Joseph Burghart

Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität München, Karlstrasse 29, D-8000 München 2

(15.VIII.81)

Macrocyclic Spermidine Alkaloids from *Maytenus mossambicensis* (KLOTZSCH) BLAKELOCK

Summary

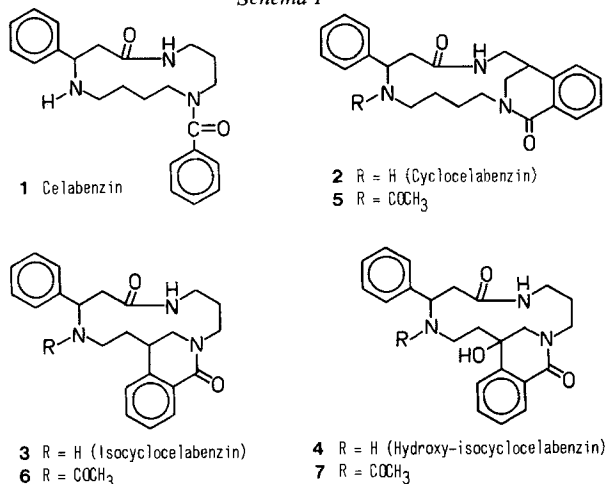
In addition to celabenzine (1), three new macrocyclic spermidine alkaloids cyclocelabenzine (2), isocyclocelabenzine (3) and hydroxyisocyclocelabenzine (4) have been isolated from *Maytenus mossambicensis* (KLOTZSCH) BLAKELOCK, var. *mossambicensis*. The three alkaloids show the 13-membered lactam ring of celabenzine being linked to the benzoyl residue within the spermidine unit. Hydroxyisocyclocelabenzine (4) is the first known spermidine alkaloid with a hydroxy function at the macrocyclus. The structural elucidation was based mainly on spectroscopic methods, specially ¹H- and ¹³C-NMR. spectroscopy.

Im Rahmen von Untersuchungen cytotoxisch aktiver Alkaloide und Terpenoide in Vertretern der Celastraceenfamilie haben wir aus *Maytenus mossambicensis* (KLOTZSCH) BLAKELOCK, var. *mossambicensis*²⁾ vier Spermidinalkaloide isoliert. Davon erwies sich eines identisch mit dem bereits von *Kupchan et al.* [2] aus *Tripterygium wilfordii* HOOK isolierten Celabenzin, dessen Synthese kürzlich von *McManis & Ganem* [3] beschrieben wurde. Celabenzin (1) gehört mit seinem unverbrückten 13-gliedrigen Lactamring zu den Spermidinalkaloiden vom Celacinnin-Typ. Im NMR.-Spektrum zeigt es die von uns bereits bei Celacinnin und Celalocinnin beobachtete *cis/trans*-Amid-Isomerie [1]. Dagegen weisen die anderen Alkaloide Cyclocelabenzin (2), Isocyclocelabenzin (3) und Hydroxy-isocyclocelabenzin (4) mit ihrem verbrückten Macrocyclus mehr in Richtung des von uns aus *Pleurostyliya africana* LOES. isolierten Spermidinalkaloids Pleurostylin [1] [4]. Die beiden Hauptalkaloide Cyclocelabenzin (2) und Isocyclocelabenzin (3), über deren

¹⁾ Aus der Dissertation *J. B.*; s. auch 9. Mitt. [1].

²⁾ Verwendet wurden Blätter und Zweige einer Droge, die im März 1976 von Dr. *S. Bladt* (Inst. f. Pharm. Biologie, München) im District Salisbury, Rhodesien (Zimbabwe) gesammelt wurden. (Zur Botanik von *Maytenus mossambicensis* siehe *N. K. B. Robson 'Celastraceae incl. Hippocrataceae'*, in 'Flora Zambesiaca' (A. W. Exell, A. Fernandes & H. Wild, Crown Agents, London, 1963-1966).)

Schema 1



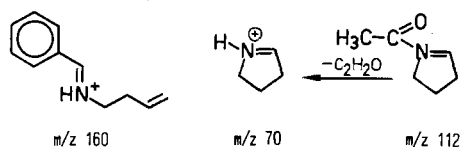
Struktur wir in einer Vormitteilung kurz berichtet haben [5], besitzen unter den gewählten Versuchsbedingungen keine Antitumorwirksamkeit³⁾.

Struktur von Cyclocelabenzin (2). Das durch präparative HPLC. gereinigte Cyclocelabenzin ist eine amorphe Substanz vom Smp. 180–183°, $[\alpha]_D^{25} = +30,2^\circ$ ($c = 0,83$, CHCl₃). CH-Analyse und Massenspektrum (M^+ 377) ergeben für **2** eine Summenformel von C₂₃H₂₇N₃O₂, d.h. ein Doppelbindungsäquivalent mehr, bzw. 2 H-Atome weniger als Celabenzin (**1**). Durch Acetanhydrid/Pyridin wurde **2** in eine amorphe Monoacetylverbindung **5** (C₂₅H₂₉N₃O₃) übergeführt.

Das UV.-Spektrum von **2** mit Schultern bei 253 nm ($\epsilon = 5600$) und 263 nm ($\epsilon = 4500$), sowie Endabsorption bei 230 nm lässt auf ein substituiertes Benzolringsystem schliessen [6]. Das IR.-Spektrum von **2** bzw. **5** zeigt eine auffällige Ähnlichkeit mit denen von Celabenzin (**1**) und anderen Spermidin-alkaloiden, die wir ebenfalls aus Celastraceenarten isoliert haben [1]. Eine breite CO-Amidbande bei 1640 cm⁻¹ und eine NH-Schwingung bei 3330 cm⁻¹ auch im Acetylderivat **5** spricht für ein offenkettiges Amid oder einen macrocyclischen Lactamring [7]. Eine deutliche Parallele zu Spermidinalkaloiden vom Celacinnin-Typ ergibt sich auch aus dem ¹H-NMR.-Spektrum der Acetylverbindung **5**. Im Bereich von 5,5 ppm tritt ein isoliertes $d \times d$ für ein Proton (H-C(8)) auf, was auf eine β -Aminodihydrozimtsäurestruktur hinweisen könnte. [2] [8]. Ein entsprechendes Zimtsäureamidbruchstück (m/z 146, C₉H₈NO) mit üblicher Fragmentierung erscheint als eines der intensivsten Signale auch im MS. von **2**. Dies geht aus Signalen mittlerer Intensität bei m/z 131 (C₉H₇O), 103 (C₈H₇), 91 (C₇H₇), 77 (C₆H₅) hervor. Da aber UV.- und ¹H-NMR.-Spektrum von **2** und **5** einen Zimtsäurechromophor ausschliessen, müssen die Zimtsäurefragmente erst beim Zerfall im Massenspektrometer aus einer ringgebundenen Vorstufe entstanden sein. Eine gewisse Bedeutung kommt wie bei den Spermidinalkaloiden vom Celacinnin-Typ dem Signal m/z 160 zu. Das hochaufgelöste MS. von **5** zeigt zwei Signale mittlerer Intensität, nämlich bei m/z 160,076 (C₁₀H₁₀NO, Ber. 160,076) und bei m/z 160,112 (C₁₁H₁₄N, Ber. 160,113). Dem zweiten Signal kommt nach Kupchan [2] die in Schema 2 angegebene Struktur zu. Diese entsteht durch Spaltung der C(7), C(8) und N(1), C(13)-Bindungen und anschliessende H-Übertragung [2] [8].

³⁾ Die Testung am K-Nasopharynx-Carcinom (*in vitro*) und P-388-Lymphocytenleukämie (*in vivo*) wurde am National Institute of Health, Bethesda, Maryland, U.S.A., vorgenommen; nach einer persönlichen Mitteilung von Dr. M. Suffness (Division of Cancer Treatment) enthält *Maytenus mossambicensis* zwar antitumoraktive Maytansinoide, im Vergleich zu einigen anderen Celastraceen aber in sehr niedriger Konzentration.

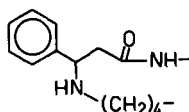
Schema 2



Einen weiteren Hinweis auf eine intakte Aminobutaneinheit geben die Bruchstücke m/z 70,065 (C_4H_8N , Ber. 70,066) und m/z 112,076 ($C_6H_{10}NO$, Ber. 112,076) über deren Entstehung aus acetylierten Spermidinderivativen schon früher berichtet wurde [9] [10].

Aus den obigen Spektraldaten lässt sich für **2** die in *Schema 3* dargestellte Teilstruktur ableiten:

Schema 3



Es lag daher nahe, für die Strukturermittlung von **2** ($C_{23}H_{27}N_3O_2$) von Celabenzin (**1**, $C_{23}H_{29}N_3O_2$) auszugehen, wobei das Minus von 2 H-Atomen in einem zusätzlichen Ringschluss begründet sein könnte. Ein erster Hinweis in dieser Richtung ergab das MS. von **2**, in dem keine Benzoylspaltung aus dem Molekular-Ion beobachtet wurde. Die endgültige Bestätigung lieferten die 1H - und ^{13}C -NMR.-Spektren.

Das ^{13}C -NMR.-Spektrum von **2** weist bei 164,21 und 171,64 ppm zwei Signale für Carbonyl-C-Atome auf und zeigt damit, dass die beiden O-Atome der Molekel in je einer Amidfunktion vorliegen. Im Bereich der aromatischen C-Atome zeigen sich unter 'off-resonance'-Bedingungen drei s , je eins bei 142,41, 183,13 und 129,28 ppm. Von diesen ist das Signal bei 142,41 ppm in Analogie zu Celacinnin dem C(1'') des Phenylrestes (s . Teilstruktur im *Schema 3*) zuzuordnen [1]. Das s bei 129,28 ppm entspricht dem C(1') im Benzamid-Teil, während das s bei 138,13 ppm für die postulierte Verknüpfungsstelle

Tabelle I. ^{13}C -NMR.-Spektraldaten von Cyclocelabenzin (**2**), Isocyclocelabenzin (**3**) und Hydroxyisocyclocelabenzin (**4**)

13-Macrocyclus				o-Verknüpfter Benzoylrest am N(1)			
	2	3	4	2	3	4	
C(2)	49,50	44,69	44,02	C(1')	129,28	129,58	128,03
C(3)	36,68	24,54	24,70	C(2')	138,13	142,04	146,21
C(4)	44,14	38,24	38,41	C(3')	127,44 ^{c)}	126,79 ^{d)}	123,81
C(6)	171,64	171,87	172,58	C(4')	132,00	131,88	132,50
C(7)	42,75 ^{a)}	46,14	45,61	C(5')	127,26 ^{c)}	127,23	127,78 ^{f)}
C(8)	59,27	61,69	61,71	C(6')	127,94	127,90	128,77 ^{f)}
C(10)	43,40 ^{a)}	46,89	42,98 ^{c)}	C(7')	164,21	165,14	165,09
C(11)	24,13 ^{b)}	35,34	40,84 ^{e)}	Phenylrest am C(8)			
C(12)	27,86 ^{b)}	38,00	70,49	2	3	4	
C(13)	45,18	48,66	54,11	C(1'')	142,41	143,34	143,13
				C(2'',6'')	126,05	126,01	126,24
				C(3'',5'')	128,57	128,37	128,53
				C(4'')	127,38 ^{c)}	126,87 ^{d)}	127,09 ^{f)}

a) b) c) d) e) f) Diese Zuordnungen sind unter sich vertauschbar.

Tabelle 2. ¹H-NMR.-Spektraldaten von Cycloclabenzin (2)^{a)} (200 MHz, CDCl₃, TMS intern)

	δ [ppm]	Multiplizität	Anzahl Protonen	Kopplungskonstanten <i>J</i> [Hz]
13-Macrocyclus				
H–C(2)	3,87	<i>d</i> × <i>d</i>	1 H	<i>J</i> (2,2') = 13; <i>J</i> (2,3) = 5,5
H'–C(2)	3,61	<i>d</i> × <i>d</i>	(2 H)	<i>J</i> (2,2') = 13; <i>J</i> (2',3) = 1,5
			vgl. H–C(8)	
H–C(3)	3,20	<i>m</i>	1 H	<i>J</i> (3,4) = 5,5; <i>J</i> (3,4') = 3
H–C(4)	4,17	<i>m</i> (<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>)	1 H	<i>J</i> (4,4') = 14; <i>J</i> (4,5) = 9
H'–C(4)	3,38	<i>m</i> (<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>)	1 H	<i>J</i> (3,4') = <i>J</i> (4',5) = 3
H–N(5) (Amid)	9,54	br. <i>d</i> (<i>d</i> × <i>d</i>)	1 H	<i>J</i> (4,5) = 9; <i>J</i> (4',5) = 3
H–C(7)	2,42	<i>d</i> × <i>d</i>	1 H	<i>J</i> (7,7') = 17; <i>J</i> (7,8) = 11
H'–C(7)	2,23	<i>d</i> × <i>d</i>	1 H	<i>J</i> (7,7') = 17; <i>J</i> (7',8) = 3
H–C(8)	3,56	<i>d</i> × <i>d</i>	(2 H)	<i>J</i> (7,8) = 11; <i>J</i> (7',8) = 3
			vgl. H'–C(2)	
H–N(9) (Amin)	1,2–2,2			Vermutlich überlagert von 2 H–C(12)
H–C(10)	2,7–2,9	<i>m</i>	2 H	Überlagert von H'–C(13)
H'–C(10)	2,54	<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>	1 H	<i>J</i> (10,10') = 12,5; <i>J</i> (10',11) = 3,5 <i>J</i> (10',11') = 6
2 H–C(11)	1,3–1,9	Kompl. <i>m</i>	(4–5 H)	2 H–C(11) und 2 H–C(12)
2 H–C(12)	1,5–2,1	Kompl. <i>m</i>		überlagern sich zum Teil
H–C(13)	4,46	<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>	1 H	<i>J</i> (13,13') = 14; <i>J</i> (12,13) = 9 <i>J</i> (12',13) = 2
H'–C(13)	2,7–2,9	<i>m</i>	(2 H)	Überlagert von H–C(10)
Phenylrest am C(8)				
H–C(2''), H–C(6'')	7,11	<i>m</i>	2 H	
H–C(3''), H–C(4'')	7,15–7,35	Kompl. <i>m</i>	(4 H)	z.T. überlagert von H–C(3')
und H–C(5'')				
<i>o</i> -Verbrückter Benzoylrest am N(1)				
H–C(3')	7,37	<i>d</i> × <i>d</i>	(3 H)	Signale überlagern sich
H–C(4')	7,50	<i>t</i> × <i>d</i>		<i>J</i> _o = 7,0–7,5
H–C(5')	7,42	<i>t</i> × <i>d</i>		<i>J</i> _m = 1,5
H–C(6')	8,16	<i>d</i> × <i>d</i>	1 H	

^{a)} Die Zuordnung erfolgte aufgrund von 9 Entkopplungsexperimenten. Die Kopplungskonstanten sind angenäherte Werte (auf ca. 0,5 Hz).

C(2') des Benzoylrestes steht. Die Verbrückung des Benzoylrestes in *o*-Stellung ist nach dem ¹H-NMR.-Spektrum (8,16 ppm, *d* × *d*, 1 H) und dem Vergleich mit den ¹H-NMR.-Spektrern von *o*-Methylbenzoesäure und Benzamid als gesichert anzunehmen [11]. Im Bereich der aliphatischen C-Signale erscheinen 9 aufgelöste Einzelsignale, die unter 'off-resonance'-Bedingungen ein *d* × *d*, sechs *t* und zwei *d* geben. Die Tatsache, dass das ¹³C-NMR.-Spektrum zwei *t* bei 24,13 und 27,86 ppm aufweist, ist eine Bestätigung für eine unverbrückte Diaminobutaneinheit in **2** und eine Bestätigung für die Richtigkeit der in *Schema 3* angegebenen Teilstruktur.

Das *d* bei 59,27 ppm muss der CH-Gruppe der β-Amino-β-phenylpropionamid-Teilstruktur (C(8)), das andere *d* bei 36,68 ppm der postulierten aliphatischen Verknüpfungsstelle zugeordnet werden. Aufgrund der chemischen Verschiebung kommt dafür nur C(3), das mittlere C-Atom der Diaminopropaneinheit des ringverknüpften Spermidins, in Frage, womit die Struktur von Cycloclabenzin (**2**) feststeht.

Zum gleichen Ergebnis führten Entkopplungsexperimente in den ¹H-NMR.-Spektrern, die ausgehend von H–N(5) bei 9,54 ppm schrittweise die Signale der benachbarten Protonen erkennen und zuordnen liessen (*Fig. 1* und *Tab. 2*). Einige Signale z.B. H–C(8) bei 3,56 ppm sind deutlich verschieden von denjenigen anderer Spermidinalkaloide mit 13-gliedrigem Macrocyclus. Auffällig ist auch die deutliche Nichtäquivalenz ($\Delta\delta$ ca. 1,7 ppm) der beiden H-Atome am C(13), bedingt durch die An-

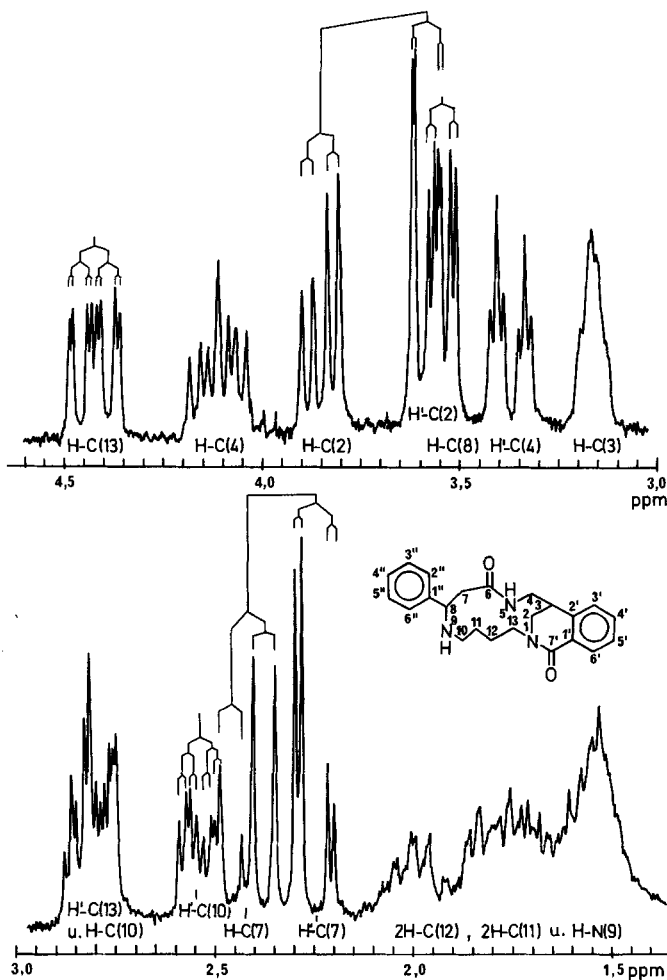


Fig. 1. 200-MHz- ^1H -NMR.-Spektrum von Cyclocelabenzin (2). Bereich der aliphatischen Protonensignale 1,4–3,0 bzw. 3,0–4,6 ppm (CDCl_3 , RT., TMS intern⁴).

isotropie der Carbonylgruppe des verbrückten Benzoylrestes. Dies erklärt auch das $d \times d$ für C(13) im ^{13}C -NMR.-Spektrum bei 'off-resonance'-Entkopplung [5] [12].

Struktur von Isocyclocelabenzin (3). Mengenmässig ist 3 das Hauptalkaloid in *Maytenus mossambicensis*. Es kristallisiert in schönen Nadeln vom Smp. 227–228° und $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +138,9^\circ$ ($c = 0,58$, CHCl_3) und besitzt nach dem hochaufgelösten MS. eine Summenformel von $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (M^+ 377,211). Damit ist 3 strukturisomer zu Cyclocelabenzin (2). Mit Pyridin/Acetanhydrid lässt sich 3 in eine Monoacetylverbindung 6 mit $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +221^\circ$ ($c = 0,356$, CHCl_3) überführen.

Das UV.-Spektrum von 3 ist nahezu identisch mit demjenigen von 2 und auch das IR. weist Gemeinsamkeiten auf, z.B. die NH-Bande bei 3300 und die starke Carbonylbande bei 1610 cm^{-1} . Ausser-

⁴) Die Bezifferung der Ringsysteme wurde in Analogie zu früheren Mitteilungen [1] [5] gewählt, um den Vergleich spektraler Daten zu erleichtern.

Tabelle 3. $^1\text{H-NMR}$ -Spektraldaten von Isocyclocelabenzin (3)^{a)} (360 MHz, 15 mg 3/0,4 ml CDCl_3 , CHCl_3 bei 7,26 ppm)

	δ [ppm]	Multiplizität	Anzahl Protonen	Kopplungskonstanten J [Hz]
13-Macrocyclus				
2 H–C(2)	3,80–4,05	Kompl. m	(5 H)	überlagert von H–C(4), H–C(8), H–C(13)
H–C(3)	2,32	m	(2 H)	z.T. überlagert von H–C(7) und H'–C(10); $J(3,3')=14,5$
H'–C(3)	1,73	m	(2 H)	z.T. überlagert von H–C(11); $J(3,3')=14,5$; $J(3',4)=3$
H–C(4)	3,80–4,05	m	(5 H)	(überlagert, vgl. 2 H–C(2)); $J(4,5)=7,5$
H'–C(4)	2,90–3,05	m	(2 H)	überlagert von H–C(12)
H–N(5) (Amid)	7,88	br. $d \times d$	1 H	$J(4,5)=7,5$; $J(4',5)=4,5$
H–C(7)	2,30	$d \times d$	(2 H)	überlagert mit H–C(3); $J(7,8)=3$
H'–C(7)	2,08	$d \times d$	1 H	$J(7,7')=13,5$; $J(7',8)=11,5$
H–C(8)	3,95	$d \times d$ (m)	(5 H)	(vgl. 2 H–C(2)); $J(7,8)=3$; $J(7',8)=11,5$
H–N(9) (Amin)	0,4–0,6?	br. s	1 H	
H–C(10)	2,50	$d \times d \times d$	1 H	$J(10,10')=12,5$; $J(10,11)=6,5$; $J(10,11')=2,5$
H'–C(10)	2,40	$d \times d \times d$	(1 H)	etwas überlagert von H–C(3); $J(10',11)=2$; $J(10',11')=10$
H–C(11)	1,68	m	(2 H)	z.T. überlagert von H'–C(3); $J(11,11')=14,5$; $J(10',11)=2$
H'–C(11)	1,55	m	1 H	$J(11,11')=14,5$; $J(10,11')=2,5$
H–C(12)	2,90–3,05	m	(2 H)	(vgl. H'–C(4)); $J(12,13)=2$; $J(12,13')=5$
H–C(13)	3,89	$d \times d$ (m)	(5 H)	Teil des m bei 3,80–4,05 ppm; $J(12,13)=2$; $J(13,13')=13$
H'–C(13)	3,74	$d \times d$	1 H	$J(12,13')=5$; $J(13,13')=13$
Phenylrest am C(8)				
H–C(2''), H–C(6'')	6,61	m ($d \times d$)	2 H	$J_o=7,5$; $J_m=2$
H–C(3''), H–C(4'')	7,03–7,12	m	3 H	
und H–C(5'')				
<i>o</i> -Verbrückter Benzoylrest am N(1)				
H–C(3')	7,17	$d \times d$	1 H	$J_o=7,0-7,5$; $J_m=1,5-2,0$
H–C(4')	7,46	$t \times d$	1 H	
H–C(5')	7,37	$t \times d$	1 H	
H–C(6')	8,12	$d \times d$	1 H	

a) Die Zuordnung erfolgte aufgrund von 17 Entkopplungsexperimenten. Die Kopplungskonstanten sind angenäherte Werte (auf ca. 0,5 Hz). Die Lage von H–N(9) ist unsicher.

dem scheint in Analogie zu **2** eine ringgebundene β -Amino- β -phenylpropionsäure-Einheit vorzuliegen; darauf deuten Signale im MS. von **3** bei m/z 131, 103, 91 und 77; in gewohnter Weise tritt auch im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Acetylverbindung (**6**) bei 5,4 ppm ein $d \times d$ für H–C(8) auf. In eindrucksvoller Weise bestätigt das 360-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **3**, dass sich die Signale von 9 aromatischen Protonen auf einen Phenylrest und das *ABCD*-System eines *o*-substituierten Benzamids verteilen (s. Tabelle 3). Entsprechend zeigen die Signale der Carbonyl- bzw. aromatischen C-Atome im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **3** kaum einen Unterschied gegenüber den Signalen von **2** (s. Tab. 1). Im Bereich der aliphatischen C-Atome sind neben Gemeinsamkeiten auch recht deutliche Unterschiede vorhanden. Die 'off-resonance'-Entkopplung, die mit dem Ziel einer sicheren Zuordnung der Signale frequenzabhängig, d.h. bei drei verschiedenen Störfrequenzen, vorgenommen wurde [13] [14], ergibt für **3** sieben CH_2 - und zwei CH-Gruppen. Die CH-Gruppe bei 61,69 ppm muss C(8) zugeordnet werden [1], diejenige bei 38,00 ppm scheint die aliphatische Verbrückungsstelle mit dem Benzoylrest darzustellen (s. Fig. 2).

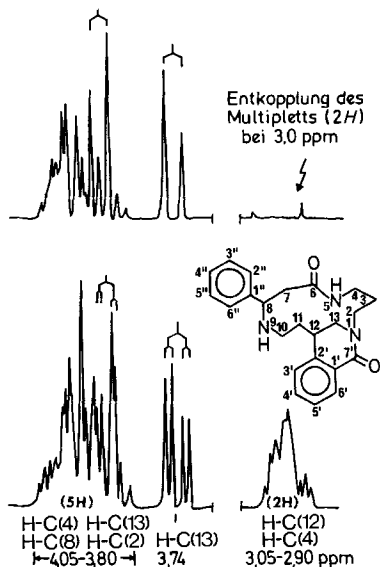


Fig. 2. 360-MHz-¹H-NMR.-Spektrum von Isocyclocelabenzin (3). Aliphatischer Teilbereich ca. 2,8–4,2 ppm (CDCl₃, RT., TMS intern).

Die aufgeführten Spektraldaten lassen den Schluss zu, dass es sich bei **3** wie beim strukturisomeren Cyclocelabenzin (**2**) um ein macrocyclisches Spermidin-alkaloid mit *o*-verbrücktem Benzoylrest handelt. Für die Ableitung der Struktur galt es daher zu entscheiden, welches Ringsystem der Macrocyclus besitzt und wo die Verbrückungsstelle liegt. Die isomeren Spermidinalkaloide Lunarin und Lunaridin aus *Lunaria biennis* MOENCH (*Cruciferae*) zeigen, dass selbst bei der gleichen Pflanze der Einbau des Spermidins in einen Macrocyclus auf verschiedene Art und Weise erfolgen kann [15]. So können aus der Kombination von Zimtsäure mit Spermidin verschiedene Ringsysteme entstehen, wobei die beiden denkbaren 13-gliedrigen Lactamringe bei den Alkaloiden vom Typ des Celacinnins [1] [2] bzw. des Dihydroperiphyllins⁵⁾ [17] in der Natur bereits verwirklicht sind. In biosynthetischer Hinsicht wären daher die Ringsysteme A–D zu diskutieren (*Schema 4*).

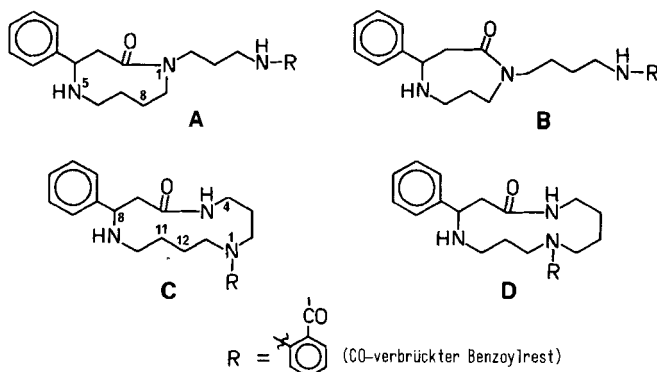
Die chemische Verschiebung von 38,00 ppm im ¹³C-NMR.-Spektrum von **3** zeigt, dass die aliphatische Verbrückungsstelle an einem der beiden mittleren C-Atome der Diaminobutaneinheit des Spermidins steht.

Das Signal der benachbarten CH₂-Gruppe erfährt durch die Verbrückung eine Tieffeldverschiebung (35,34 ppm), während das Signal für die mittlere CH₂-Gruppe des Aminopropanteils des Spermidins mit 24,54 ppm im üblichen Bereich liegt [1] [18].

Nach *Schema 4* wären demnach für A–D je zwei Strukturvarianten denkbar, d. h. insgesamt acht Strukturen für **3**. Es gelang schliesslich durch ¹H-NMR.-Entkopplungsexperimente (360 MHz in CDCl₃), z. T. bei sehr schwacher Leistung des Störsenders, die Verknüpfung der CH₂-Ketten und die Lage der Verknüpfungsstelle zu ermitteln.

⁵⁾ Über die Totalsynthese von (±)-Dihydroperiphyllin wurde vor kurzem berichtet [16].

Schema 4



Erschwert wurde dieses Vorhaben durch die Überlagerung von Signalen, z. B. im Bereich von 3,80–4,05 ppm (5 H) und 2,90–3,05 ppm (2 H). Ein wichtiges Teilergebnis dieser Entkopplungsexperimente ist der Befund, dass die beiden $d \times d$ bei 3,74 und 3,89 ppm den Protonen der CH_2 -Gruppe zwischen Verbrückungsstelle und N-Atom zuzuordnen sind und damit in Nachbarschaft zu einem Amid-N-Atom und nicht zum Amin-N-Atom liegen (s. Fig. 2). An das Amin-N-Atom etwa einerseits und das Brückenkopf-C-Atom andererseits grenzen zwei benachbarte CH_2 -Gruppen, deren Signale bei 1,55, 1,68, 2,40 und 2,50 ppm bei der Entkopplung der komplexen Multiplette im Bereich 3,80–4,05 ppm nicht verändert werden.

Die gesuchte aliphatische Verknüpfungsstelle muss aufgrund obiger Daten innerhalb der Diaminobutaneinheit des Spermidinteils und in β -Stellung zum tertiären Amid-N-Atom liegen. Den aus obigen $^1\text{H-NMR}$ -Daten abgeleiteten Anforderungen entspricht nur mehr je eine Strukturvariante von A und C (Schema 4). Wäre Ringsystem A realisiert, so lägen zwei 9-gliedrige Lactamringe vor. Aber gerade gesättigte 9-gliedrige Lactamringe lassen nach den Untersuchungen von *Williamson & Roberts* [19] im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum bei Raumtemperatur ein Nebeneinander von Signalen für *cis*- und *trans*-Konformere erkennen. Ein derartiges Verhalten wurde bei **3** nicht beobachtet (vgl. Tab. 1). Ausserdem lässt sich die Abspaltung von 72 Masseneinheiten aus dem Molekular-Ion (m/z 305) nur mit einem 13-gliedrigen Macrocyclus in Analogie zur Strukturableitung des Celacinnins gut erklären [2] [8]. Widerspruchsfrei lassen sich daher die verschiedenen spektralen Befunde für **3** nur mit der in *Schema 1* angegebenen Struktur vereinbaren, die ausgehend vom Celabenzin (**1**) am C(12) des 13-Macrocyclus eine Verbrückung mit dem Benzoylrest aufweist.

Struktur von Hydroxy-isocyclocelabenzin (4). Das Alkaloid **4** ist in *Maytenus mossambicensis* nur in sehr niedriger Konzentration enthalten. Es wurde zwar chromatographisch sauber, aber nicht kristallin erhalten, mit $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +113,1^\circ$ ($c = 0,603$, CHCl_3). Aus der Hochauflösung des Molekular-Ions ergibt sich für **4** die Summenformel $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$. Somit besitzt **4** gegenüber Cyclocelabenzin (**2**) und Isocyclocelabenzin (**3**) ein zusätzliches O-Atom. Bei der Acetylierung mit Pyridin/Acetanhydrid fiel innerhalb weniger Minuten eine amorphe, schwer lösliche Monoacetylverbindung **7** ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$) aus.

Im UV.-Spektrum mit λ_{max} bei 256 nm ($\epsilon = 4850$) und einer Schulter bei 265 nm ($\epsilon = 4130$) unterscheidet sich **4** kaum von **2** oder **3**. Ähnlich verhält es sich bei den IR.-Spektren. Auffallend intensiv

ist jedoch beim Acetylderivat **7** eine Bande im Bereich der OH- bzw. NH-Valenzschwingungen bei 3340 cm^{-1} , ein Hinweis, dass **4** eine Hydroxylgruppe enthält. Das MS. von **4** bestätigt durch die Abspaltung von 17 bzw. 18 Masseneinheiten aus dem Molekular-Ion ($M^+ - 18 \rightarrow m/z\ 375$), dass eine Hydroxylgruppe vorliegt. Im MS. des Acetylderivates (**7**) konkurrieren die Abspaltung von Wasser ($M^+ - 18$) bzw. einer Acetylgruppe ($M^+ - 43$) miteinander. Beide Fragmentierungen zusammen ergeben den Basispik $m/z\ 374$. Das MS. von **4** besitzt zahlreiche Analogien zu demjenigen von Isocyclocelabenzin (**3**). So weisen die Fragmente $m/z\ 131, 103, 91$ und **77** auf eine ringgebundene β -Amino- β -phenylpropionsäure-Einheit hin. Als Basispik tritt wie bei **3** ein Zimtsäureamidfragment bei $m/z\ 146,057$ (C_9H_8NO , Ber. $146,061$) auf, und auch die Fragmentierung $M^+ - 72$ ist wie bei einigen anderen Spermidinalkaloiden vom Celacinnin-Typ zu beobachten [1] [2]. In Analogie zu **3** ergibt $m/z\ 160$ bei Hochauflösung $m/z\ 160,077$ ($C_{10}H_{10}NO$, Ber. $160,076$) und nicht wie bei **2** $m/z\ 160,113$ ($C_{11}H_{14}N$, vgl. *Schema 2*). Falls ein 13-Macrocyclus vom Celacinnin-Typ vorliegt, könnte daraus eine Verbrückung innerhalb der Diaminobutaneinheit des Spermidinteils abgeleitet werden, zumal $m/z\ 112$ (vgl. *Schema 2*) im MS. von **7** nicht auftritt. Das ^{13}C -NMR.-Spektrum von **4** unterscheidet sich im Bereich der aromatischen C-Atome nur geringfügig, dagegen im Bereich der aliphatischen C-Atome zum Teil recht deutlich von Isocyclocelabenzin (**3**; s. *Tab. 1*). Da nur ein Signal bei $24,70\text{ ppm}$, alle übrigen aber bei tieferem Feld als $38,4\text{ ppm}$ liegen, sollte eine Verbrückung innerhalb der Diaminobutaneinheit vorliegen. Besonders auffällig ist das Signal bei $70,49\text{ ppm}$, das einem quaternären

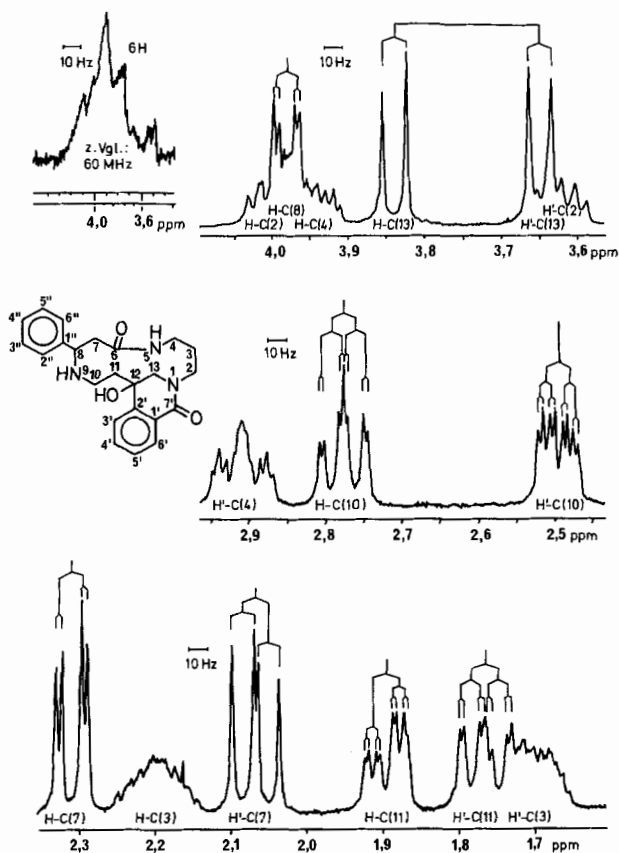


Fig. 3. $400\text{-MHz-}^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Hydroxy-isocyclocelabenzin (**4**). Aliphatenregion bei ca. $1,6\text{--}4,1\text{ ppm}$ (in CDCl_3 , $8\text{ mg}/0,4\text{ ml}$, CHCl_3 bei $7,25\text{ ppm}$).

C-Atom⁶) entspricht. Demnach muss das Brückenkopf-C-Atom zugleich eine OH-Gruppe tragen. Diese tertiäre Alkoholfunktion erklärt, dass aus **4** mit Acetanhydrid/Pyridin nur die *N*-Acetylverbindung entstand. Gemäss den chemischen Verschiebungen der aliphatischen C-Atome muss die Verbrückung (C(12), Signal bei 70,49 ppm) an einem der beiden mittleren C-Atome der Diaminobutaneinheit des Spermidinteils liegen. Die benachbarte CH₂-Gruppe (C(13)) in *a*-Stellung zu einem N-Atom erscheint bei 54,11 ppm. Von analoger Bedeutung wie bei der Strukturableitung von **3** sind die 400-MHz-¹H-NMR.-Signale dieser CH₂-Gruppe, nämlich je ein *d* bei 3,83 und 3,65 ppm mit der geminalen Kopplungskonstante $J = 12,4$ Hz (Fig. 3, Tab. 4).

Das Brückenkopf-C-Atom liegt also wie bei **3** in β -Stellung zum N-Atom des tertiären Amids (N(1)). Die Signale der beiden zur Verknüpfungsstelle benachbarten CH₂-Gruppen erscheinen in **4**

Tabelle 4. ¹H-NMR.-Spektrum von Hydroxy-isocyclocelabenzin (**4**)^a) (400 MHz, 8 mg **4**/0,4 ml CDCl₃, CHCl₃ bei 7,25 ppm)

	δ [ppm]	Multiplizität	Anzahl Protonen	Kopplungskonstanten J [Hz]
13-Macrocyclus				
H–C(2)	4,00	(<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>)	(3 H)	überlagert von H–C(8) und H–C(4)
H'–C(2)	3,62	(<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>)	(2 H)	überlagert von H'–C(13)
H–C(3)	2,20	<i>m</i>	1 H	$J(3,4) = 3,5$; $J(3,4') = 11$
H'–C(3)	1,70	<i>m</i>	(2 H)	$J(3',4) = 8$; $J(3',4') = 3,6$
H–C(4)	3,94	<i>m</i>	(3 H)	überlagert von H–C(2) und H–C(8)
				$J(4,4') = 13,5$; $J(4,5) = 8,2$
H'–C(4)	2,91	<i>m</i>	1 H	$J(3,4') = 11$; $J(4',5) = 4,4$
H–N(5) (Amid)	7,57	br. <i>d</i> × <i>d</i>	(1 H)	$J(4,5) = 8,2$; $J(4',5) = 4,4$
H–C(7)	2,31	<i>d</i> × <i>d</i>	1 H	$J(7,8) = 3,0$; $J(7,7') = 13,5$
H'–C(7)	2,07	<i>d</i> × <i>d</i>	1 H	$J(7',8) = 11,3$; $J(7,7') = 13,5$
H–C(8)	3,98	<i>d</i> × <i>d</i>	(3 H)	$J(7,8) = 3,0$; $J(7',8) = 11,3$
H–C(10)	2,77	<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>	1 H	$J(10,11) = 2,2$; $J(10,11') = 10,5$
				$J(10,10') = 12,7$
H'–C(10)	2,49	<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>	1 H	$J(10',11) = 6,1$; $J(10',11') = 2,8$
H–C(11)	1,90	<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>	1 H	$J(10,11) = 2,2$; $J(10',11) = 6,1$
				$J(11,11') = 14,3$
H'–C(11)	1,77	<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>	1 H	z.T. überlagert von H'–C(3)
H–C(13)	3,83	<i>d</i>	1 H	$J(13,13') = 12,4$
H'–C(13)	3,65	<i>d</i>	(2 H)	überlagert von H'–C(2)
Phenylrest am C(8)				
H–C(2''), H–C(6'')	6,74	<i>m</i>	2 H	
H–C(3''), H–C(4'')				
und H–C(5'')	7,11	<i>m</i>	3 H	
<i>o</i>-Verbrückter Benzoylrest am N(1)				
H–C(3')	7,54	<i>m</i> (<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>)	(1 H)	z.T. überlagert von H–N(5) und H–C(4')
H–C(4')	7,52	<i>m</i> (<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>)	(1 H)	z.T. überlagert von H–C(4')
H–C(5')	7,42	<i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>	1 H	$J(3',5') = 2,2$; $J(4',5') = 6,3$; $J(5',6') = 7,7$
H–C(6')	8,08	(<i>d</i>) <i>d</i> × <i>d</i> × <i>d</i>	1 H	$J(3',6') = 0,6$; $J(4',6') = 1,4$; $J(5',6') = 7,7$

^a) Die Kopplungskonstanten sind auf 0,5 Hz abgerundet, sofern sie aufgrund von Entkopplungsexperimenten bestimmt wurden. Im Bereich von 0,7–1,4 ppm liegt eine Verunreinigung vor. Die Signale von H–N(9) und HO–C(12) sind vermutlich wegen schnellen Austausches nicht lokalisierbar.

^b) Das ¹³C-NMR.-Spektrum (25,2 MHz) von **4** wurde in CDCl₃ bei 55° aufgenommen. Dabei trat aufnahmebedingt eine gewisse Verbreiterung und Intensitätsverminderung der Signale protonen-tragender C-Atome auf. Der Versuch, bei 110° in CHBr₃ zu messen, führte zur partiellen Zersetzung. Ein 'off-resonance'-Spektrum konnte daher nicht erhalten werden.

als vier $d \times d \times d$, wegen der OH-Gruppe mit einer leichten Tieffeldverschiebung von ca. 0,2 ppm, nämlich bei 2,77, 2,49, 1,90 und 1,77 ppm. Die $^1\text{H-NMR}$ -Signale der $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -Gruppierung von **4** sind im Vergleich zu **3** mit Ausnahme von $\text{H}^-\text{C}(2)$ kaum beeinflusst (s. *Tab. 4*).

Aufgrund der obigen Spektraldaten, und weil auch die durchgeführten Doppelresonanzexperimente zweifelsfrei ergeben, dass in Analogie zu **3** die sekundäre Amidfunktion ($\text{N}(5)$) an $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ gebunden ist, sind Strukturvorschläge basierend auf den Ringsystemen **B** und **D** (*Schema 4*) zu verwerfen. Mit den gleichen Argumenten wie bei **3** lässt sich auch Alternative **A** ausschliessen. Somit besitzt **4** die Grundstruktur von Isocyclocelabenzin **3**, wobei an Stelle des Brückenkopfprotons eine tertiäre OH-Gruppe tritt. Hydroxy-isocyclocelabenzin (**4**) ist das erste Spermidinalkaloid vom Celacinnin-Typ, das innerhalb des Spermidinteils eine Verbrückung und eine Hydroxylgruppe besitzt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [1]. Ergänzend oder abweichend davon: IR.-Spektren: KBr, Angaben in cm^{-1} . – ^1H - und ^{13}C -NMR.-Spektren (ausgenommen 25,2-MHz- ^{13}C -NMR., s. [1]) auf Bruker WP 200, W.P. 360 oder W.P. 400. – Dünnschichtchromatographie (DC.): System A) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 92:8; System B) $\text{CHCl}_3/2$ -Propanol 92:8; System C) Essigester/2-Butanol 80:20. – Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC.) im präparativen Maßstab mit Prep. LC 500 (Waters Assoc.) und Prep. Pak® 500/ Silica-Cartuschen und RI.-Detektor bei Durchflussraten von 100–200 ml/Min. HPLC.-Laufmittelsysteme: I) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 94:6, II) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2$ -Propanol 94:6 mit Steigerung bis 50:50. Analytische HPLC. einzelner Fraktionen an LiChrosorb® (Si 100, 10 μm ; Stahlsäule 30 cm \times 4 mm) mit UV.-Detektion bei 254 nm und Durchflussraten von 1,2–2,0 ml/Min. Laufmittelsysteme: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3 bzw. 94:6 oder $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2$ -Propanol 94:6. Einspritzmengen 2–10 μl einer ca. 0,3proz. Lösung in CH_2Cl_2 .

Isolierung und Charakterisierung der Alkaloide. – 1. *Isolierung des Rohalkaloidgemisches.* Es wurden 480 g Blattdroge und 650 g Stengel- und Zweigstücke nebeneinander, aber unter gleichen Bedingungen aufgearbeitet. Das grob gemahlene Drogenut wurde mit 12 l Petroläther perkoliert, bis der Extrakt nur mehr schwach gefärbt war. DC.-Überprüfung ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1) ergab keinen Hinweis auf Alkaloide im Petrolätherextrakt. Dann wurde die luftgetrocknete Droge mit ca. 12 l Äthanol (96%) perkoliert und mit weiteren 2–3 l Äthanol abschliessend noch einen Tag in einer Soxhlet-Apparatur extrahiert. Der Äthanolextrakt wurde i. RV. auf 700 ml (Sirupdicke) eingengt und unter ständigem Rühren in 1000 ml 5proz. wässrige Weinsäurelösung getropft. Zum Entfernen von Neutralstoffen wurde 4mal mit 1000 ml Äther ausgeschüttelt und dann mit 10proz. NaOH-Lösung annähernd neutralisiert (ca. pH 6). Mit ges. Na_2CO_3 -Lösung wurde auf pH 7–8 eingestellt, und die Alkaloidbasen wurden mehrere Male mit Äther und dann nochmals mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Aus Stengel- bzw. Blattmaterial wurden auf diese Weise 4,26 bzw. 8,80 g Rohalkaloidgemisch gewonnen.

2. *Chromatographische Auftrennung des Rohalkaloidgemisches.* Das Rohalkaloidgemisch wurde in Portionen zu ca. 3 g an ca. 700 g Kieselgel 60 (Merck, Korngrösse 0,063–0,200) mit einem $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ -Gradienten säulenchromatographisch aufgetrennt (Fraktionen von ca. 15–16 ml; Hauptmenge der Alkaloide mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 97:3 bis 90:10). Nach einem alkaloidfreien gelblichen Vorlauf fielen folgende Hauptfraktionen an: 0,295 g Cyclocelabenzin (**2**, praktisch rein); 3,053 g Gemisch von Celabenzin (**1**), Isocyclocelabenzin (**3**) und Spuren von 2–3 weiteren Verbindungen⁷⁾; 1,538 g **3** (nach DC. rein); 1,362 g Gemisch von **3**, Spuren Hydroxy-isocyclocelabenzin (**4**) und mindestens einer weiteren Verbindung; 0,606 g **4** (nicht rein, aber angereichert).

⁷⁾ Diese unbekanntnen Spurenalkaloide wurden bei der analytischen HPLC. entsprechend vorge-reinigter Fraktionen nachgewiesen. Eine DC.-Abtrennung dieser Verbindungen gelang unvollständig, liess jedoch positive Dragendorff-Reaktion erkennen. Möglicherweise handelt es sich um Artefakte. Ein Nachweis direkt im Rohalkaloidgemisch bzw. eine Isolierung der Substanzen gelang nicht.

Nur **3** wurde direkt durch Umkristallisieren reinst in Form von Kristallnadeln erhalten. Aus den übrigen vorgereinigten Alkaloidfraktionen wurden durch präp. HPLC. vor allem mit Laufmittelsystem II, in mehreren Durchgängen insgesamt 0,515 g **2**, 0,057 mg **1** und 1,681 g **3** chromatographisch rein gewonnen. Eine saubere Abtrennung von **4** und der anderen Spurenalkaloide wurde durch die starke Schwanzbildung des Hauptalkaloids **3** und die geringe Empfindlichkeit des eingesetzten RI-Detektors verhindert.

Durch konventionelle Säulenchromatographie an Kieselgel (*Merck*, Korngrösse unter 0,063 mm) wurden mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (99:1 bis 95:5) insgesamt 198 mg **4** erhalten. Davon wurde eine chromatographisch reine Fraktion von ca. 40 mg für die chemisch-physikalischen Untersuchungen (mit Ausnahme des ^{13}C -NMR.) abgetrennt.

3. Daten der isolierten Alkaloide und ihrer Derivate. – Celabenzin (1). DC. (A) Rf 0,60, Smp.⁸⁾ 163–167°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = \pm 0^\circ$ ($c = 0,14$, CHCl_3). – UV.: 263 (960) S., 257 (1410) S. – IR.: 3280 br. (NH), 2910 (CH), 1610 (Amid-I), 1530 (Amid-II), 1470, 1450, 1410, 1300, 1210, 1100, 1070, 750, 695 (Arom.). – ^1H -NMR. (200 MHz, CDCl_3 , TMS intern): 7,85 (*m*, 1H, H–N(5)); 7,2–7,5 (*m*, 10H, 2 C_6H_5); 3,95 (*m*, 1H, H–C(8)); 2,8–3,9 (br. *m*, 6H, 2H–C(2), 2H–C(4) und 2H–C(13)); 2,25–2,75 (*m*, 4H, 2H–C(10) und 2H–C(7)); 1,2–2,2 (*m*, ca. 7H, 2H–C(3), 2H–C(11), 2H–C(12) und H–N(9)). – MS.: 379 (6, M^+), 274 (25), 160 (15), 159 (17), 146 (25), 132 (10), 131 (10), 106 (15), 105 (100), 104 (18), 103 (10), 100 (10), 91 (15), 84 (13), 78 (12), 77 (55), 70 (25), 56 (14), 51 (12), 45 (15).

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ (379,52) Ber. C 72,82 H 7,65 N 11,08% Gef. C 72,80 H 7,35 N 10,95%

Cyclocelabenzin (2). DC. (A) Rf 0,66; DC. (B) Rf 0,39; Smp. 180–183°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +30,2^\circ$ ($c = 0,831$, CHCl_3). – UV.: 263 (4500), 253 (5600), Endabsorption ab 230. – IR.: 3340 (NH), 2980 und 2850 (CH), 1650–1610 (CO, Amid-I), 1600, 1570, 1540 (Amid-II), 1490, 1470, 1445, 1350, 1280; 1145, 750, 695 (Arom.). – ^1H -NMR.: s. *Tabelle 2*. – ^{13}C -NMR.: s. *Tabelle 1*. – MS.: 377 (66, M^+), 305 (36), 216 (14), 215 (21), 203 (13), 202 (41), 200 (18), 188 (14), 187 (16), 177 (25), 176 (100), 174 (11), 173 (11), 172 (15), 160 (48), 159 (36), 158 (15), 153 (13), 147 (15), 146 (92), 145 (16), 132 (21), 131 (31), 128 (19), 119 (18), 118 (18), 106 (25), 105 (15), 104 (35), 103 (26), 91 (36), 84 (13), 77 (19), 72 (10), 70 (49), 69 (64), 55 (21).

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (377,48) Ber. C 73,18 H 7,21 N 11,13% Gef. C 73,12 H 7,16 N 10,81%

Isocyclocelabenzin (3). DC. (A) Rf 0,53, DC. (B) Rf 0,20. – Smp. 227–228° (Nadeln aus Essigester), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +138,9$ ($c = 0,580$, CHCl_3). – UV.: 264 (4940), 253 (5860), Endabsorption ab 220. – IR.: 3300 (NH), 2930 und 2810 (CH), 1610 (CO, Amid-I), 1575, 1540, 1520 (Amid-II), 1465, 1450, 1410, 1360, 1325, 1290, 1245, 1200, 1150, 1100, 1080, 940, 780, 755, 710, 690 (Ar., mono- und disubst.). – ^1H -NMR.: s. *Tabelle 3*. – ^{13}C -NMR.: s. *Tabelle 1*. – MS.: 377 (33, M^+), 350 (10), 349 (41), 348 (11), 305 (6), 287 (15), 286 (77), 244 (10), 229 (11), 204 (67), 203 (42), 200 (11), 187 (14), 186 (32), 174 (11), 173 (18), 172 (26), 160 (16), 159 (55), 158 (10), 147 (18), 146 (100), 145 (19), 133 (18), 132 (48), 131 (29), 130 (10), 128 (18), 120 (14), 119 (19), 118 (22), 117 (12), 115 (21), 106 (37), 105 (26), 104 (49), 103 (27), 91 (36), 77 (21), 56 (26). – Hochaufgelöst wurden folgende Signale: 377,211 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, Ber. 377,210); 349,184 ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$, Ber. 349,179 oder $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$, Ber. 349,192); 286,166 ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$, Ber. 286,156); 204,139 ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}$, Ber. 204,139); 203,129 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$, Ber. 203,131); 186,092 ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}$, Ber. 186,092); 160,074 ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}$, Ber. 160,076); 159,066 ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$, Ber. 159,068); 146,057 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}$, Ber. 146,060); 132,082 ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}$, Ber. 132,081).

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (377,48) Ber. C 73,18 H 7,21 N 11,13% Gef. C 73,19 H 7,28 N 11,03%

Hydroxy-isocyclocelabenzin (4). DC. (A) Rf 0,30; DC. (B) Rf 0,05; Smp. unscharf bei 135°, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +113,1^\circ$ ($c = 0,603$, CHCl_3). – UV.: 265 (4130) S., 256 (4850) S., ab 230 Endabsorption. – IR.: 3320 br. (NH und OH), 2940 (CH), 1630 br. (CO, Amid), 1540, 1430, 1310, 1200, 1160, 1100, 1030, 760, 700 (Ar.). – ^1H -NMR.: s. *Tabelle 4*. – ^{13}C -NMR.: s. *Tabelle 1*. – MS.: 393 (5, M^+), 376 (25), 375 (50), 366 (16), 365 (58), 348 (10), 321 (6), 242 (12), 220 (58), 219 (21), 216 (17), 203 (13), 202 (13), 200 (13), 199 (17), 198 (13), 188 (15), 186 (18), 175 (24), 174 (17), 173 (29), 172 (31), 161 (13), 160 (40), 159 (21), 158 (16), 147 (21), 146 (100), 133 (15), 132 (50), 131 (41), 130 (13), 119 (31), 118 (50), 106 (29), 105 (40), 104 (50), 103 (25), 100 (22), 91 (36), 78 (13), 77 (25), 56 (40). – Hoch-

⁸⁾ Celabenzin ist schwierig zu reinigen und zeigt ein ungewöhnliches Schmelzverhalten durch vorzeitiges Erweichen. Synthetisches **I** weist einen Doppel-Smp. bei 147–148° bzw. 190–194° auf [3].

aufgelöst wurden folgende Signale: 393,204 ($C_{23}H_{27}N_3O_3$, Ber. 393,205); 375,193 ($C_{23}H_{25}N_3O_2$, Ber. 375,195); 365,172 ($C_{21}H_{23}N_3O_3$, Ber. 365,174); 160,077 ($C_{10}H_{10}NO$, Ber. 160,076); 146,057 (C_9H_8NO , Ber. 146,061); 118,062 (C_9H_8N , Ber. 118,066).

Acetyl-cyclocelabenzin (5). DC. (C) Rf 0,27; Smp. unscharf (260–265°), $[\alpha]_D^{25} = +22,1^\circ$ ($c = 0,362$, $CHCl_3$); zum Vergleich: $[\alpha]_D^{25} = +27,2^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +80,2^\circ$. – UV.: 251 (6200) S, Endabsorption ab 230. – IR.: 3410 und 3270 (NH), 3070, 2920 (CH), 1670–1600 (br. CO-Bande), 1570, 1550, 1450, 1430, 1400, 1350, 1290, 1250, 1220, 1160, 1130, 1030, 795, 770, 740, 695 (Arom.). – 1H -NMR. (D_6 -DMSO, 60 MHz, TMS intern, RT.): 8,3 (br. s, 1H, H–N(5)); 8,0 (m, 1H, H–C(6')); 7,1–7,7 (m, 8H, übrige arom. H); 5,48 (br. t, J ca. 6–8, H–C(8)); 0,8–4,6 (br. m, mit H_2O und DMSO-Signal) und 2,05 ppm (s, 3H, CH_3CO –N(9)). – 1H -NMR. (s. oben, aber bei 120°): 7,8–8,1 (m, 2H, H–N(5) und H–C(6')); 5,49 ($d \times d$, J ca. 5, 1H bzw. 10). – MS.: 419,219 (7, M^+ , $C_{25}H_{29}N_3O_3$, Ber. 419,221); 377,207 (29); 376,202 (100, $C_{23}H_{25}N_3O_2$, Ber. 376,202); 345,162 (9, $C_{22}H_{21}N_3O_2$, Ber. 345,160); 309,160 (12, $C_{19}H_{21}N_2O_2$, Ber. 309,160); 260,150 (17, $C_{15}H_{20}N_2O_2$, Ber. 260,152); 259,144 (49, $C_{15}H_{19}N_2O_2$, Ber. 259,145); 257,129 (15, $C_{15}H_{17}N_2O_2$, Ber. 257,129); 231,147 (3, $C_{14}H_{19}N_2O$, Ber. 231,150); 217,130 (11, $C_{13}H_{17}N_2O$, Ber. 217,134); 200,106 (34, $C_{13}H_{14}NO$, Ber. 200,107); 160,112 (9, $C_{11}H_{14}N$, Ber. 160,113); 160,076 (10, $C_{10}H_{10}NO$, Ber. 160,076); 159,075 (12); 158,061 (11, $C_{10}H_8NO$); 146,060 (23, C_9H_8NO , Ber. 146,061); 145,054 (12, C_9H_7NO , Ber. 145,053); 131,052 (44, C_9H_7O , Ber. 131,050); 128,051 (15); 112,076 (5, $C_6H_{10}NO$, Ber. 112,076); 104,059 (12, C_8H_8 , Ber. 104,063); 103,054 (19, C_8H_7 , Ber. 103,055); 91,054 (11, C_7H_7 , Ber. 91,055); 77,036 (8, C_6H_5 , Ber. 77,039); 72,081 (5, $C_4H_{10}N$, Ber. 72,081); 70,065 (15, C_4H_8N , Ber. 70,066); 69 (13); 58 (25); 55 (21); 44 (28); 43 (100).

$C_{25}H_{29}N_3O_3$ (419,53) Ber. C 71,57 H 6,96 N 10,02% Gef. C 70,91 H 7,04 N 9,83%

Acetyl-isocyclocelabenzin (6). DC. (C) Rf 0,08, Smp. unscharf bei 255°, $[\alpha]_D^{25} = +221^\circ$ ($c = 0,356$, $CHCl_3$). – UV.: 263 (4760) S, 254 (5620) S. – IR.: 3390 scharf (NH), 2940 (CH), 1660 S und 1620–1640 (CO, Amid), 1590, 1570, 1515, 1485, 1470, 1445, 1420, 1405, 1320, 1300, 1260, 1190, 1150, 1090, 1030, 995, 945, 800, 775, 745, 720, 700 (Ar), 630. – 1H -NMR. ($CDCl_3$, 200 MHz, TMS intern, RT.): 8,03 (m, 1H, H–C(6')); 7,37 (m, 2H, H–C(4') und H–C(5')); 7,18 (m, 3H, H–C(3'), H–C(4') und H–C(5')); 7,01 (m, 1H, H–C(3')); 6,7–6,9 (m, 3H, H–C(2'), H–C(6') und H–N(5)); 5,38 ($d \times d$, $J(7,8) = 3,5$, $J(7',8) = 12$, 1H, H–C(8)); 4,45 (br. t, J ca. 12, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,85 ($d \times d$, $J = 3,5$ und 13, 1H, H–C(13)); 3,66 (m, 1H); 3,10 (br. d, J ca. 13, 1H, H'–C(13)); 2,7–3,1 (m, 5H); 2,60 ($d \times d$, $J = 3,5$ und 17, 1H, H–C(7)); 2,26 (s, 3H, CH_3CO); 1,87 ($d \times d$, $J = 12$ und 17, H'–C(7)); 1,5–2,0 (m, 5–6H). – MS.: 419 (78, M^+), 377 (29), 376 (100), 229 (10), 204 (10), 203 (11), 186 (23), 174 (29), 173 (10), 172 (14), 160 (19), 159 (23), 146 (27), 145 (13), 132 (17), 131 (32), 128 (12), 118 (10), 105 (11), 104 (23), 103 (20), 91 (20), 77 (13), 56 (14), 43 (26).

$C_{25}H_{29}N_3O_3$ (419,53) Ber. C 71,57 H 6,96 N 10,02% Gef. C 71,66 H 6,83 N 9,87%

Herstellung von N-Acetyl-hydroxy-isocyclocelabenzin (7). Aus 25–30 mg 4, die aus dem ^{13}C -NMR.-Experiment zurückgewonnen worden waren. Bereits nach wenigen Min. fiel aus dem Pyridin/Acetanhydrid das schwerlösliche 7 aus, welches abgenutscht, mit Methanol/Wasser 1:1 kurz gewaschen und getrocknet wurde. DC. ($CHCl_3/MeOH$ 87:13) Rf 0,59; Smp. 315–320°. – IR.: 3340 (NH und OH), 2950 (CH), 1650, 1620 und 1600 (CO, Amid), 1595, 1580, 1500, 1470, 1430, 1400, 1390, 1350, 1270, 1260, 1220, 1190, 1150, 1085, 1020, 980, 950, 770, 740, 700 (Arom.). – 1H -NMR.⁹⁾ (D_6 -DMSO, 60 MHz, TMS intern, bei 140°): 8,00 (m, 1H, H–C(6')); 7,3–7,6 (m, ca. 3H); 7,0–7,3 (m, ca. 3H); 6,7–7,0 (m, 2–3H); 5,5 (m, 1H, H–C(8)); 3,65 (d, $J = 12,5$, H–C(13)); 3,17 (d, $J = 12,5$, H'–C(13)); 2,5–4,5 (m, ca. 5–6H, nicht sicher erkennbar); 2,12 (s, 3H, CH_3CO –N(9)); 1,4–2,2 (m, ca. 6–7H). – MS.: 435 (35, M^+), 418 (16), 417 (22), 393 (18), 392 (65), 375 (33), 374 (100), 358 (16), 255 (33), 231 (11), 230 (11), 203 (15), 200 (12), 199 (15), 190 (16), 188 (26), 186 (18), 185 (20), 176 (19), 175 (35), 174 (24), 173 (23), 172 (32), 160 (29), 159 (21), 158 (12), 147 (15), 146 (46), 132 (25), 131 (63), 118 (20), 105 (21), 104 (33), 103 (31), 91 (30), 77 (23), 56 (36), 44 (40), 43 (55).

⁹⁾ Infolge der geringen Löslichkeit von 7 war unter den gegebenen Messbedingungen nur ein Spektrum mit einem sehr ungünstigen Signal/Rausch-Verhältnis zu erhalten, bei dem insbesondere im Bereich 2,5–4,5 ppm ein sicheres Erkennen von Signalen mit Ausnahme der beiden Dublette von 2 H–C(13) kaum möglich war.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H. Wagner & J. Burghart*, *Helv. Chim. Acta* 64, 283 (1981).
- [2] *S.M. Kupchan, H.P. Hintz, R.M. Smith, A. Karim, M.W. Cass, W.A. Court & M. Yatagai*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1974, 329.
- [3] *J.S. McManis & B. Ganem*, *J. Org. Chem.* 45, 2041 (1980).
- [4] *H. Wagner, J. Burghart & S. Bladt*, *Tetrahedron Lett.* 1978, 781.
- [5] *H. Wagner, J. Burghart & E.W. Hull*, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3893.
- [6] *A.E. Gillam & E.S. Stern*, 'Electronic Absorption Spectroscopy', Sec. Ed., Edward Arnold (Publishers) Ltd., London 1957.
- [7] *R. Huisgen, H. Brade, H. Walz & J. Glogger*, *Chem. Ber.* 90, 1437 (1957).
- [8] *S.M. Kupchan, H.P. Hintz, R.M. Smitz, A. Karim, M.W. Cass, W.A. Court & M. Yatagai*, *J. Org. Chem.* 42, 3660 (1977).
- [9] *M. Hesse & H.O. Bernhard*, in «Fortschritte der Massenspektrometrie», Vol. 3, «Alkaloide», S. 311–334, Herausgeber H. Budzikiewicz, Verlag Chemie, Weinheim 1975.
- [10] *H. Bosshardt, H.J. Veith & M. Hesse*, *Org. Mass Spectrom.* 6, 325 (1972).
- [11] *C.J. Pouchert & J.R. Campbell*, 'The Aldrich Library of NMR spectra', Vol. 6 und 7, Herausgeber Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin, U.S.A. 1974.
- [12] *E.W. Hagaman*, *Org. Magn. Res.* 8, 389 (1976).
- [13] *E. Breitmaier & G. Bauer*, «¹³C-NMR-Spektroskopie», Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
- [14] *B. Birdsall, N.J.M. Birdsall & J. Feeney*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1972, 316.
- [15] *C. Poupat, H.P. Husson, B. Rodriguez, A. Husson, B. Potier & M.M. Janot*, *Tetrahedron* 28, 3087 (1972).
- [16] *H.H. Wasserman & H. Matsuyama*, *J. Am. Chem. Soc.* 103, 461 (1981).
- [17] *R.F. Hocquemiller, A. Cavé & H.P. Husson*, *Tetrahedron* 33, 645 (1977).
- [18] *G. Engler, K. Klinga, E. Raymond-Hamet, E. Schlittler & W. Vetter*, *Helv. Chim. Acta* 56, 474 (1973).
- [19] *K.L. Williamson & J.D. Roberts*, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 5082 (1976).