

22. Das Spermin-Alkaloid Chaenorpin

von Ji-ping Zhu¹⁾, Armin Guggisberg und Manfred Hesse*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(23.XI.87)

The Spermine Alkaloid Chaenorpine

Chaenorpine (**1**) was isolated from *Chaenorhinum minus* (Scrophulariaceae). Its structure elucidation was achieved on the basis of chemical degradation and spectroscopic measurements in comparison to the known alkaloid chaenorhine (**2**). Structure **1** displays the absolute configuration.

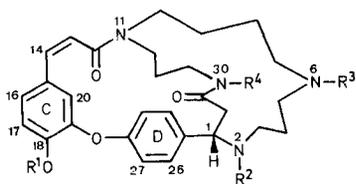
Nach der erneuten Untersuchung der Pflanze *Chaenorhinum minus* (L.) WILLK. *et* LGE. (Scrophulariaceae) wurde das früher veröffentlichte [1] Vorkommen von *O*-Methylorantin [2] bestätigt und die Spermin-Alkaloide Orantin [2], Ephedradin B [3], Ephedradin C [4] sowie das bisher unbekannte Chaenorpin (**1**) zusätzlich gefunden [1] [5]. Gegenstand dieser Arbeit ist der Bericht über die Strukturableitung von **1**.

Aus dem Vergleich der Massenspektren von Chaenorpin (**1**; M^+ 492) und dem Spermin-Alkaloid Chaenorhin [6] (**2**; M^+ 548) geht hervor, dass die Skelettstrukturen beider Verbindungen gleich oder sehr ähnlich sein müssen. Bei **1** könnte es sich aufgrund des Molekulargewichtes um ein Deacetyl-demethyl-chaenorhin handeln. Zur Überprüfung dieser Vermutung wurde **1** mit Ac_2O /Pyridin und anschliessend mit verd. NaOH behandelt. Das entstandene Produkt 2,6-Diacetylchaenorpin (**3**; M^+ 576) zeigt schlecht aufgelöste NMR-Spektren (Vorliegen mehrerer Konformationen in CDCl_3), die keine klaren Strukturinformationen liefern. Methylierung von **3** mit Diazomethan ergab 2,6-Diacetyl-18-*O*-methylchaenorpin (**4**; M^+ 590). Diese Verbindung wurde mit dem isomeren 2-Acetylchaenorhin [6] (**5**; M^+ 590) verglichen. Die Massenspektren von **4** und **5** sind fast deckungsgleich, nur geringe Intensitätsunterschiede weniger Signale sind vorhanden. Auch die UV-Spektren der beiden Substanzen sind sehr ähnlich. Hingegen weisen **4** und **5** deutlich verschiedene CD-Spektren (*Fig. 1*) auf, auch sind sie im DC eindeutig voneinander trennbar.

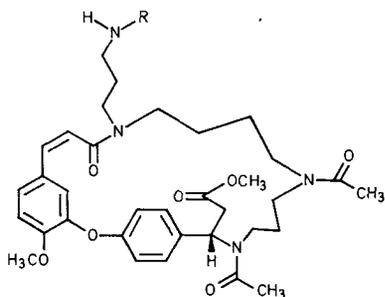
Einen Einblick in die Skelett-Strukturunterschiede von Chaenorhin (**2**) und Chaenorpin (**1**) geben die NMR-Spektren von **1**.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum werden die 10 CH_2 -Gruppen des Spermin-Teiles sowie C(28) zwischen 52 und 25 ppm registriert. Das Methin-C-Atom C(1) absorbiert bei 58,0 ppm. Im oberen Resonanzbereich werden Signale für 2 (C=O)-Gruppen, 5 quartäre aromatische und 9 tertiäre aromatische und vinyliche C-Atome gefunden. Das 400-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **1** enthält im Gegensatz zu **2** keine CH_3 -Gruppe, der Bereich unter 4,0 ppm ist durch breite *m*-artige Signale charakterisiert und damit nicht analysierbar. Im Tieffeld-Teil des Spektrums finden sich die Signale von H-C(1), den Vinyl-Protonen an C(13) und C(14), einem Amid-Proton sowie von 7 aromati-

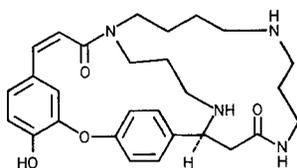
¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von J. Zhu, Universität Zürich.



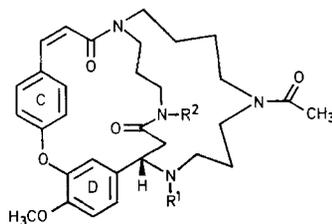
- 1 $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$, Chaenorpin
- 3 $R^1 = R^4 = H, R^2 = R^3 = COCH_3$
- 4 $R^1 = CH_3, R^2 = R^3 = COCH_3, R^4 = H$
- 6 $R^1 = CH_3, R^2$ oder $R^3 = CH_3, R^3$ oder $R^2 = H, R^4 = H$
- 7 $R^1 = CH_3, R^2 = R^3 = COCH_3, R^4 = COOC(CH_3)_3$



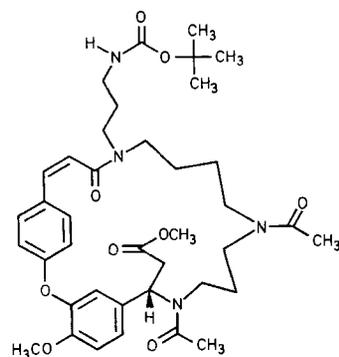
- 8 $R = COOC(CH_3)_3$
- 12 $R = H$



11



- 2 $R^1 = R^2 = H$, Chaenorhin
- 5 $R^1 = COCH_3, R^2 = H$
- 10 $R^1 = COCH_3, R^2 = COOC(CH_3)_3$

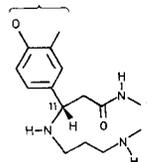


9

schen Protonen. $H-C(1)$ absorbiert als *m* bei 4,09 ppm²⁾. Vermutlich infolge des Vorliegens einer zweiten weniger populierten Konformation von **1** wird bei 4,14 ppm noch ein deutlich intensitätsschwächeres Signal beobachtet. Auch die Signale der Vinyl-Protonen an C(13) und C(14) (je 1 *d* ($J = 12,9$ Hz)) erscheinen verdoppelt (Intensitätsverhältnisse der beiden Konformere *ca.* 5:1). Das gleiche Phänomen wurde bei Chaenorhin (**2**) und einigen seiner Derivate beobachtet [6].

Entsprechend Struktur **1** wird für die aromatischen Protonen sowohl ein *AA'BB'*- als auch ein *ABX*-System gefunden (vgl. *Exper. Teil*). Die Zuordnung dieser Spin-Systeme zu den Protonen an den beiden aromatischen

2) In den Spermin-Alkaloiden Orantin und *O*-Methylorantin mit der angegebenen Partialstruktur wird das entsprechende Proton ($H-C(11)$) bei 4,09 bzw. 4,10 ppm [7] gefunden.



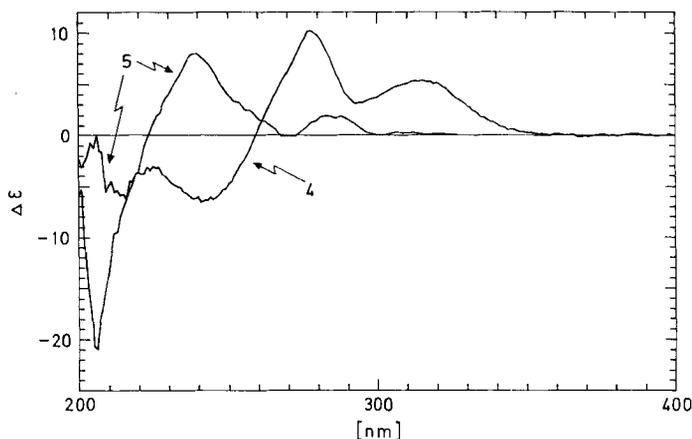


Fig. 1. CD-Spektren von 2,6-Diacetyl-18-O-methylchaenorpin (**4**) und 2-Acetylchaenorhin (**5**) in EtOH

Ringene erfolgte durch 2D-COSY-Experimente an **1** und durch ein NOE-Experiment an *N*,18-*O*-Dimethylchaenorpin (**6**; hergestellt durch Behandlung von **1** mit Diazomethan). Aufgrund der 2D-Experimente koppelt H-C(1) von **1** sowohl mit H-C(24) als auch mit H-C(26), den *A*- bzw. *A'*-Teilen des *AA'BB'*-Systems. Andererseits kann eine Kopplung zwischen H-C(14) und den beiden Protonen des *ABX*-Systems H-C(16) und H-C(20) festgestellt werden. H-C(16) zeigt mit H-C(17) und H-C(20) eine Kopplung, nicht jedoch H-C(17) mit H-C(20). Bei Bestrahlung der CH₃O-C(18) von **6** wird ein NOE mit 4,2% des H-C(17) beobachtet³.

Aus den NMR-Befunden geht klar die Skelett-Isomerie von **1** und **2** hervor: Der Ring D in **1** ist *para*-substituiert, während Ring C 1,3,4-trisubstituiert ist. In **2** ist das Substitutionsmuster umgekehrt. Die Stellung der OH-Gruppe an C(18) folgt, wie erwähnt, aus einem NOE-Experiment an **6**.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von **1** wurde 2,6-Diacetyl-18-*O*-methylchaenorpin (**4**) mit Di(*tert*-butyl)-dicarbonat in Gegenwart von Et₃N und 4-(Dimethylamino)pyridin [8] zu *tert*-Butyl-[2,6-Diacetyl-18-*O*-methylchaenorpin-30-carboxylat] (**7**; *M*⁺ 690) umgesetzt. Selektive Öffnung der (N(30)-C(29))-Bindung von **7** mit MeOH/NaOMe [8] lieferte die *seco*-Verbindung **8** (*M*⁺ 722). Analog wurde aus 2-Acetylchaenorhin (**5**) die entsprechende *seco*-Verbindung **9** über **10** erhalten. Die Verbindungen **8** und **9** sind strukturisomer, wobei von **9** die absolute Konfiguration bekannt ist [6]. Die UV-Spektren beider Verbindungen sind sehr ähnlich. Auch die CD-Spektren (Fig. 2) zeigen einen parallelen Verlauf, die Extinktionsminima liegen beide im Bereich 227–232 nm, woraus für die beiden spannungsfreien 22gliedrigen Ringe die gleiche absolute (*1S*)-Konfiguration folgt. Aufgrund dieser Ableitung muss geschlossen werden, dass die in Fig. 1 dargestellten CD-Spektren von **4** und **5** eine Maxima-verschiebung von ca. 30 nm aufweisen.

Da nur wenig Chaenorpin (**1**) zur Verfügung stand, war es nicht möglich, **1** chemisch abzubauen, um die Struktur der Tetramin-Komponente analog [6] zu bestimmen. Demzufolge mussten spektroskopische Argumente für das Vorliegen von Spermin, der Tetramin-Komponente, mit der angegebenen Verknüpfung des Diphenylether-Teiles herange-

³) Im ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) von **6** werden u.a. folgende Werte gefunden: 7,01 (*d*, *J* = 8,5, H-C(17)); 7,08 ppm (*dd*, *J* = 8,5, 2,0, H-C(16)); Signal von H-C(20) unter dem CHCl₃-Pik.

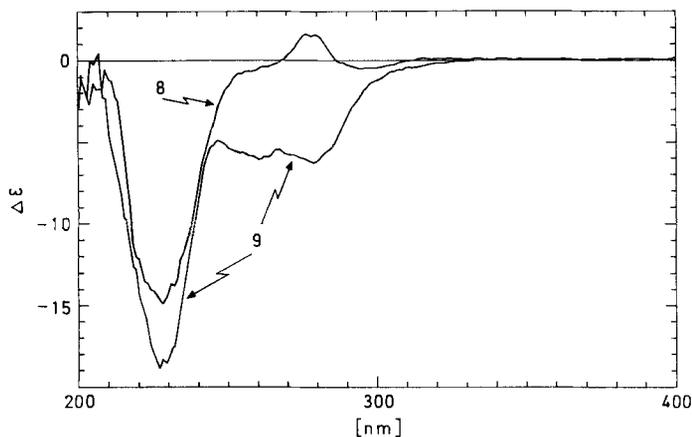
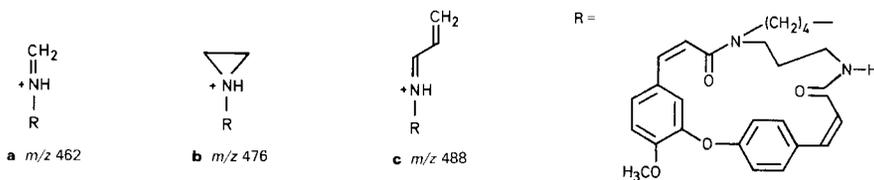


Fig. 2. CD-Spektren der *seco*-Verbindungen **8** und **9** in EtOH. Die Kurve von **9** ist nur qualitativ.

zogen werden: Die (Ester-(C=O))-Banden im IR-Spektrum in **8** und **9** liegen bei 1735 cm^{-1} (gesättigter Ester). Dies lässt den Schluss zu, dass, wie in **2**, auch in Chaenorpin (**1**) ein primärer Amino-Rest mit der Dihydrozimtsäure-Einheit verbunden, und folglich die zweite Amid-Gruppierung aus Zimtsäure und einem sekundären Amin aufgebaut ist. Die Bildung eines 2,6-Diacetyl-Derivates von Chaenorpin schliesst – ausser **1** und **11** – alle alternativen Strukturmöglichkeiten aus⁴⁾.

Die Struktur **11** für Chaenorpin kann aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden:
 a) In den MS von **4** und **7** erscheint eine für Spermin-Derivate typische Pik-Triade [9] bei m/z 462, 476 und 488. Die mechanistische Ableitung entsprechender Ionenstrukturen wurde früher vorgenommen [10]. Aufgrund dieser Ableitungen besitzen die Ionen der genannten Pik-Triade die Strukturen **a**, **b** und **c**.



Es ist anzunehmen, dass im Zuge einer massenspektrometrischen *McLafferty*-Umlagerung der grosse Ring geöffnet wurde. Das Auftreten der Pik-Triade impliziert, dass zwei in der Spermin-Kette benachbarte N-Atome acetyliert sein müssen. Diese Bedingung erfüllt nur **4** und nicht das entsprechende Acetylmethyl-Derivat von **11**.

b) Die MS von **8** und **9** sind fast deckungsgleich, was nicht der Fall wäre, wenn eine andere Verknüpfung zwischen dem Tetramin- und dem Diphenylether-Teil vorliegen würde [9].

⁴⁾ Alle in der gleichen Pflanze [5] und der gleichen Gattung [9] nachgewiesenen Alkaloide enthalten als basische Komponente Spermin und nicht die auch denkbare Alternative Thermospermin ($\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$). Es ist deshalb äusserst unwahrscheinlich, dass in Chaenorpin Thermospermin eingebaut ist.

Vom synthetischen Standpunkt aus ist die Verbindung **8** sehr interessant. Ihre Hydrolyse mit CF_3COOH ergab das Amin **12**. Unter acetylierenden Bedingungen (Pyridin/ Ac_2O) entstand aus **12** nicht, wie erwartet, das *N*-Acetylierungsprodukt, sondern unter MeOH -Verlust 2,6-Diacetyl-18-*O*-methylchaenorpin (**4**). Die Identifizierung erfolgte durch MS und DC (Kieselgel und Alox). Diese mit hoher Ausbeute ablaufende Reaktion bedingt eine Verknüpfung über einen 17gliedrigen Ring. Diese Beobachtung kann für die Synthese von macrocyclischen Spermin-Alkaloiden [9] verwendet werden⁵).

Die vorliegende Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. J.Z. dankt dem Shanghai Institute of Materia Medica für seine Unterstützung und der Volksrepublik China für ein Stipendium. Unser Dank gilt ferner unserem Herrn U. Piantini für NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Falls nicht anders angegeben, gelten: Alle verwendeten Lösungsmittel ausser NH_4OH und HOAc wurden destilliert; Eindampfoperationen im Rotationsverdampfer bei Wasserstrahlpumpenvakuum unter 50° ; Chromatographie an Kieselgel 60 (Merck, 0,040–0,063 mm). Schmp.: Mettler-FP-5. $[\alpha]_D^{25}$: Zeiss LEP A2. UV-Spektren: Perkin-Elmer 555, Angaben in nm ($\log \epsilon$). CD: JASCO J-500A, Angaben in nm ($\Delta\epsilon$). IR-Spektren: Perkin-Elmer 781 in CHCl_3 , Angaben in cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: bei 400 MHz in CDCl_3 ; Bruker AM 400, chemische Verschiebung δ in ppm, relativ zu CHCl_3 ($= 7,26$ ppm), $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: bei 50,4 MHz in CDCl_3 ; Varian XL 200; δ in ppm relativ zu CDCl_3 ($= 77,0$ ppm), Kopplungskonstanten J in Hz. MS: bei 70 eV; Varian MAT 711, unter EI-Bedingungen, Angaben in m/z (rel. %).

1. *Chaenorpin* ($= \beta', N-(1,5\text{-Diazanonan-1,9-diyl})-\alpha', \beta'$ -dihydro-4-hydroxy-*N,N'*-(propan-1,3-diyl)-3,4'-oxydi[benzolpropanamid]; **1**). Isolierung: [5]. IR: 3680, 3550 (NH, OH), 1653, 1616 (Amid), 1510 (Aromat), 1475, 1432. $^1\text{H-NMR}$: 7,50 (*d*, $J = 8,6$, H–C(24), H–C(26)); 7,27 (fällt mit CHCl_3 -Signal zusammen, H–C(20)); 7,06 (*d*, $J = 8,6$, H–C(23), H–C(27)); 6,95 (*d*, $J = 8,2$, H–C(17)); 6,83 (*dd*, $J = 8,2, 2,0$, H–C(16)); 6,68 (*br. s.*, H–C(30)); 6,33 (*d*, $J = 12,7$, H–C(14)); 5,93 (*d*, $J = 12,7$, H–C(13)); 4,09 (*m*, H–C(1)); 3,7–1,0 (*m*, darin bei 2,77 (*d*, $J = 0,5$), 2,69 (*dd*, $J = 16,2, 2,6$)). $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{D}_6\text{DMSO})/\text{C}_6\text{D}_6$): 7,44 (*d*, $J = 8,6$, H–C(24), H–C(26)); 7,35 (*d*, $J = 2,0$, H–C(20)); 7,10 (*d*, $J = 8,3$, H–C(17)); 6,97 (*d*, $J = 8,6$, H–C(23), H–C(27)); 6,88 (*dd*, $J = 8,3, 2,0$, H–C(16)); 6,30 (*d*, $J = 12,9$, H–C(14)); 5,82 (*d*, $J = 12,9$, H–C(13)); 4,05 (*m*, H–C(1)). $^{13}\text{C-NMR}$: 172,3 (*s*); 169,2 (*s*); 156,0 (*s*); 149,8 (*s*); 146,4 (*s*); 136,7 (*s*); 132,0 (*d*); 128,2 (*d*, 2 C); 127,3 (*d*); 126,0 (*s*); 120,0 (*d*, 3 C); 116,8 (*d*); 116,0 (*d*); 58,0 (*d*, C(1)); 51,5 (*t*); 50,1 (*t*); 48,0 (*t*); 47,3 (*t*); 41,1 (*t*); 36,7 (*t*); 35,7 (*t*); 26,8 (*t*); 26,6 (*t*); 25,9 (*t*); 25,1 (*t*). MS: 492 (45, M^+), 491 (10), 490 (12), 464 (5), 449 (23), 435 (4), 421 (4), 420 (5), 407 (6), 406 (6), 391 (5), 379 (4), 367 (8), 350 (7), 336 (6), 334 (4), 323 (6), 321 (6), 293 (9), 292 (7), 280 (11), 279 (12), 266 (20), 265 (40), 253 (22), 251 (24), 238 (12), 225 (14), 223 (12), 193 (11), 169 (18), 146 (23), 98 (83), 84 (98), 77 (18), 70 (67), 56 (63), 44 (90), 41 (83), 30 (100).

1-2 HBr: Schmp. $239\text{--}241^\circ$ ($\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$). $[\alpha]_D^{25} = +28,2^\circ$ (H_2O , $c = 0,22$). UV (MeOH): λ_{max} 223 (4,24), 270 (4,10), 305 (3,74); λ_{min} 254 (4,03), 295 (3,71). UV (MeOH/NaOH): λ_{max} 223, 293, 329; λ_{min} 263, 270. CD: 214 (0), 222 (–2,90), 225 (0), 240 (+5,83), 254 (0), 263 (–4,58), 269 (0), 280 (+16,0), 290 (0), 307 (–10,3), 340 (0).

2. 2,6-Diacetylchaenorpin (**3**). Bei 20° wurden 25 mg **1** mit Pyridin/ Ac_2O 2,5 h gerührt. Nach dem Eindampfen i.V. (R_f der *N,N,O*-Triacetyl-Verbindung: 0,66) wurde das Gemisch in 1% wäss. *NaOH*-Lsg. aufgenommen und nach 45 min aufgearbeitet: **3** (100%). R_f 0,45 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{NH}_4\text{OH}$ 78:19:3). UV (EtOH): λ_{max} 271; λ_{min} 255; 296–306 (sh). UV (EtOH/NaOH): λ_{max} 296, 328; λ_{min} 265, 315. MS: 576 (7, M^+), 548 (2), 534 (28), 533 (78), 265 (18), 192 (6), 169 (7), 84 (34), 70 (24), 56 (35), 43 (100).

3. 2,6-Diacetyl-18-*O*-methylchaenorpin (**4**). Eine Probe **3** wurde bei 0° mit einem Überschuss an frisch bereitetem CH_2N_2 (aus *N*-Methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidin [11]) in $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ behandelt. Die Zugabe wurde 2mal wiederholt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie resultierte ein farbloses Pulver. UV (EtOH): λ_{max} 254, 268, 300 (sh). CD: Fig. 1. MS: 590 (4, M^+), 562 (1), 561 (2), 547 (100), 519 (2), 505 (2), 488 (1), 476 (2), 462 (1), 448 (2), 294 (5), 279 (11), 182 (1), 160 (15), 84 (16), 70 (12), 56 (13). (Vgl.: 2-Acetylchaenorhin (**5**): UV (EtOH): λ_{max} 261; λ_{min} 249. CD: Fig. 1. MS: 590 (10, M^+), 563 (1), 562 (1), 547 (100), 519 (2), 505 (2), 488 (2), 476 (4), 462 (1), 448 (2), 294 (6), 279 (17), 182 (8), 160 (13), 84 (24), 70 (19), 56 (17).)

⁵) Synthesen macrocyclischer Polyamin-Alkaloide sind in unseren Laboratorien im Gange.

4. *tert*-Butyl-[2,6-diacetyl-18-O-methylchaenorpin-30-carboxylat] (7). Eine Probe **4** wurde im Überschuss mit einem Teil einer Stammlsg. (Et₃N/4-(Dimethylamino)pyridin/Di(*tert*-butyl)-dicarbonat 1:1:2; molare Verhältnisse [8]) in CH₂Cl₂ bei 20° versetzt. Nach 7 h Rühren wurde das Lsgm. entfernt und der Rückstand chromatographiert. MS: 604 (1), 591 (9), [M – 99]⁺, 590 (22), [M – 100]⁺, 562 (2), 547 (100), 530 (4), 519 (3), 518 (3), 505 (4), 488 (10), 476 (9), 462 (2), 447 (3), 433 (7), 432 (10), 419 (9), 405 (9), 404 (12), 391 (17), 378 (5), 377 (5), 363 (16), 349 (6), 336 (6), 335 (4), 334 (5), 322 (4), 320 (5), 305 (16), 279 (33), 268 (25), 256 (7), 242 (4), 239 (6), 169 (13), 160 (50), 100 (46), 84 (41), 70 (32), 56 (26).

Analog wurde **10** aus **5** hergestellt: MS: 604 (2), 591 (12), [M – 99]⁺, 590 (30), [M – 100]⁺, 562 (4), 547 (19), 530 (7), 519 (6), 518 (6), 505 (5), 488 (13), 476 (12), 462 (3), 448 (3), 446 (3), 433 (12), 432 (14), 419 (9), 405 (10), 404 (10), 391 (19), 378 (5), 377 (7), 363 (12), 362 (11), 349 (7), 336 (8), 335 (5), 334 (6), 320 (5), 305 (23), 279 (37), 268 (16), 256 (13), 242 (8), 239 (12), 169 (21), 160 (8), 100 (100), 84 (72), 70 (66), 56 (50).

5. *seco*-Verbindung **8** (= Methyl-2,6-diacetyl-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12-dodecahydro-17-methoxy-12-oxodibenzof no,rst}[17,1,5,10]oxatriazadocosen-1-acetat). Eine Lsg. von ca. 7 mg **7** in wenig MeOH wurde bei 20° mit 0,7 ml 0,2M MeOH/MeONa langsam versetzt, 2 h gerührt und mit ges. NaCl-Lsg. und CHCl₃ aufgearbeitet. Der Eindampfrückstand der CHCl₃-Phase wurde durch Chromatographie gereinigt: ca. 7 mg **8**. UV (EtOH): λ_{max} 227 (4,33), 268 (4,15); 296–306 (sh); λ_{min} 223 (4,32), 249 (4,00). CD: Fig. 2. IR: 3478 (NH), 1735 (Ester), 1710, 1630, 1510. ¹H-NMR: 1,440, 1,437 ((CH₃)₃CO). MS: 722 (1, M⁺), 691 (1), 679 (2), 649 (5), 648 (8), 636 (2), 622 (12), 605 (100), 573 (53), 547 (11), 522 (4), 490 (6), 364 (7), 352 (9), 338 (26), 337 (26), 310 (20), 305 (8), 295 (10), 279 (20), 267 (10), 265 (6), 160 (68), 153 (29).

Analog wurde aus **10** die *seco*-Verbindung **9** hergestellt. UV (EtOH): λ_{max} ca. 230 (sh), 268, ca. 285 (sh); λ_{min} 244. CD: Fig. 2. IR: 3478, 1735, 1709, 1632, 1512, 1505. ¹H-NMR: 1,447, 1,442 ((CH₃)₃CO). MS: 722 (2, M⁺), 679 (2), 648 (9), 622 (15), 605 (100), 573 (75), 547 (25), 522 (9), 490 (7), 364 (6), 352 (9), 338 (34), 337 (21), 310 (9), 305 (13), 295 (16), 279 (29), 267 (14), 265 (10), 252 (17), 185 (14), 160 (20), 153 (25).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Bosshardt, A. Guggisberg, S. Johne, H.-J. Veith, M. Hesse, H. Schmid, *Pharm. Acta Helv.* **1976**, *51*, 37.
- [2] P. Dätwyler, H. Bosshardt, S. Johne, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2712.
- [3] M. Tamada, K. Endo, H. Hikino, *Heterocycles* **1979**, *12*, 783.
- [4] Ch. Konno, M. Tamada, K. Endo, H. Hikino, *Heterocycles* **1980**, *14*, 295.
- [5] J. Zhu, M. Hesse, *Planta Med.* **1988**, im Druck.
- [6] H. O. Bernhard, I. Kompis, S. Johne, D. Gröger, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1266.
- [7] P. Dätwyler, H. Bosshardt, S. Johne, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2712.
- [8] D. L. Flynn, R. E. Zelle, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2426.
- [9] A. Guggisberg, M. Hesse, *The Alkaloids* **1983**, *22*, 85 und darin zit. massenspektrometrische Arbeiten.
- [10] A. Guggisberg, R. W. Gray, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 112.
- [11] H. M. Fales, T. M. Jaouni, J. F. Babashak, *Anal. Chem.* **1973**, *45*, 2302.