

Über Evonymus-Alkaloide, 3. Mitt.:

Konstitution und Konfiguration von Evonin und Evonolin
(aus *Evonymus europaea* L.)

Von

M. Pailer, W. Streicher

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

und

J. Leitich

Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, D-433 Mülheim a. d. Ruhr

(Eingegangen am 16. Juli 1971)

Evonymus Alkaloids, III. The Constitution and Configuration of Evonine and Evonoline

In continuation of our earlier studies^{1, 2} the constitution and relative configuration of evonine (1) and an accompanying alkaloid, evonolin (2), were determined.

In Fortsetzung unserer Untersuchungen^{1, 2} wurde die Konstitution und die relative Konfiguration des Evonins und eines Nebenalkaloides, des Evonolins, entsprechend den Formeln (1) bzw. (2) ermittelt.

Wir haben vor längerer Zeit über die Isolierung und die teilweise Konstitutionsermittlung des Alkaloids Evonin berichtet^{1, 2, 3}.

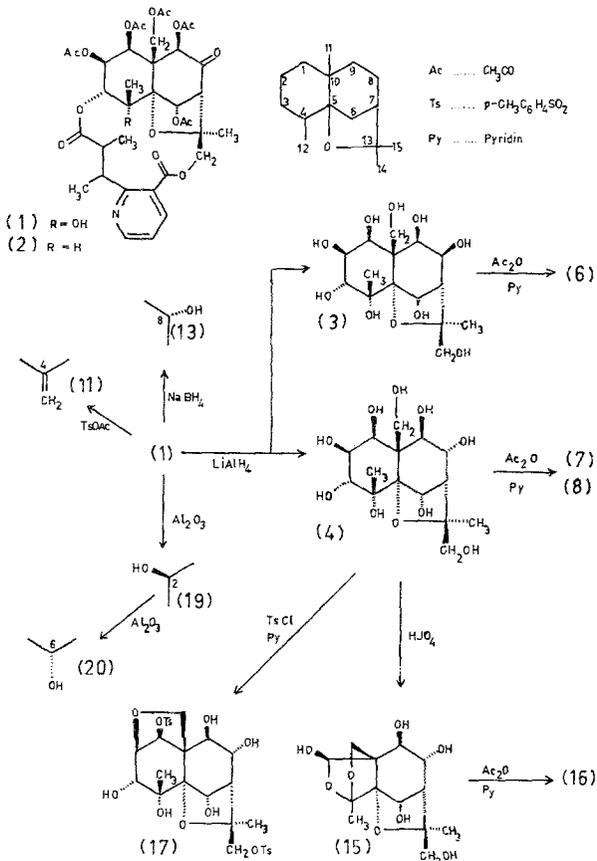
Da soeben die Forschergruppe um *Y. Hirata* zwei kurze Mitteilungen (*H. Wada, Y. Shizuri, K. Yamada* und *Y. Hirata*; *Tetrahedr. Lett.* **28**, 2655 [1971]; *Y. Shizuri, H. Wada, K. Sugiura, K. Yamada* und *Y. Hirata*; *ibid.* **28**, 2659 [1971]) über die Konstitution des Evonins veröffentlicht hat, teilen wir im folgenden unsere Ergebnisse mit, die auf weitgehend anderen Wegen nicht nur zu derselben Konstitution des Evonins geführt haben, sondern darüber hinaus erlaubten, die Konfiguration des Alkaloides und eines neuen Nebenalkaloides, des Evonolins, zu ermitteln.

Die Samen von *Evonymus europaea* enthalten ein Gemisch von mindestens 12 Alkaloiden. Durch Acetylierung dieses Gemisches erhält

¹ *M. Pailer* und *R. Libiseller*, *Mh. Chem.* **93**, 403 (1962).

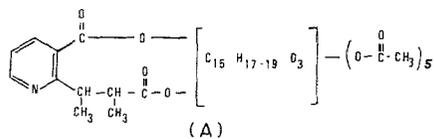
² *M. Pailer* und *R. Libiseller*, *Mh. Chem.* **93**, 511 (1962).

³ *R. Libiseller* und *A. Preisinger*, *Mh. Chem.* **93**, 417 (1962).

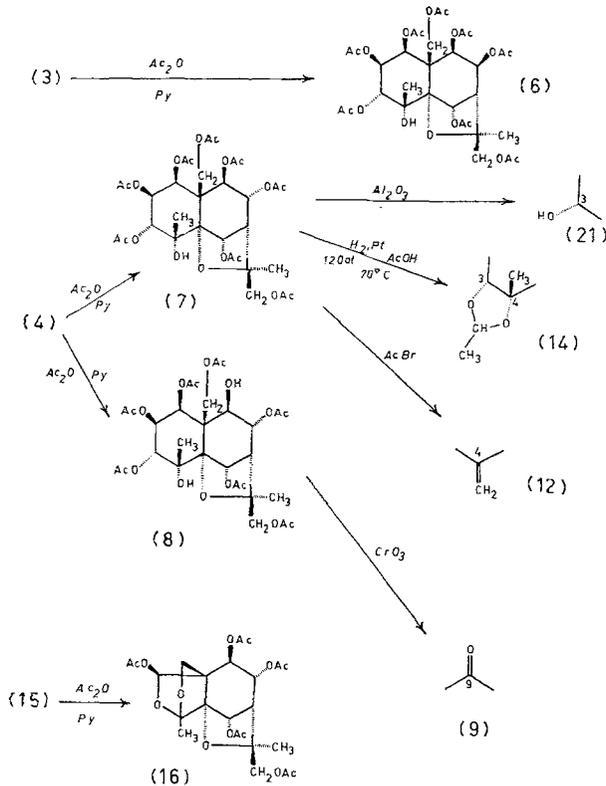


man jedoch in der Hauptmenge Evonin, in geringerer Menge ein Nebenalkaloid, das wir mit Evonolin bezeichnen wollen, sowie ein bisher nicht näher untersuchtes Gemisch von Nebenalkaloiden, die sich chromatographisch sehr ähnlich verhalten.

Nach unseren bisherigen Ergebnissen kam Evonin die Summenformel $\text{C}_{36}\text{H}_{43-45}\text{NO}_{17}$ und folgende Partialstruktur (A) zu¹⁻³:



Sie entspricht einem Polyhydroxykörper $\text{C}_{15}\text{H}_{24-26}\text{O}_{10}$, der mit 5 Acetylgruppen und über 2 Acylgruppen mit Evoninsäure verestert ist. Von den restlichen 3 Sauerstofffunktionen nahmen wir auf Grund der Werte



analog zu (1) → (4) → (7) = (2) → (5) → (10)

der Zerewitinoffbestimmung an, daß 2 davon als Hydroxylgruppen vorliegen.

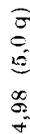
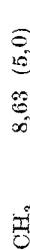
Das Massenspektrum von Evonin [(1), $M^+ = 761$] erlaubt eine eindeutige Entscheidung für die Summenformel $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{NO}_{17}$. Ferner findet man im NMR-Spektrum von (1) nur *ein* austauschbares Proton, es kann also nur *eine* freie Hydroxylgruppe vorliegen.

Das Nebenalkaloid Evonolin (2) enthält ebenfalls einen Evoninsäurerest⁴. Auf Grund des Massenspektrums ($M^+ = 745$) und des NMR-Spektrums, in dem keine freie Hydroxylgruppe, bei ansonsten weitgehender Identität mit (1), nachweisbar ist, ergibt sich für (2) die Summenformel $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{NO}_{16}$.

⁴ G. Zieritz, Dissertation Universität Wien, 1968.

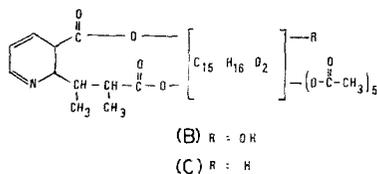
Tabelle 1. Protonenresonanzen des C₁₅-Gerüsts (Protonenresonanzen der Acylreste sind nicht mit angeführt)

Substanz Nr.	Pos. 1	2	3	4	6	7
(1)	4,35 (3,5)	4,77 (3,5; 3,1)	5,26 (3,1)	(OH) 5,38 (1,4q)	3,28 (0,9)	7,00 (0,9)
(13)	4,48 (3,6)	4,81 (3,6; 3,2)	5,34 (3,2)	(OH) 5,52 (~1q)	3,70 (s)	7,63 (3,2; s)
(3)	5,68 (~3)	6,10 (~3 <i>f</i>)	6,32 (~3)	(OH)	4,67 (k)	7,82 (3; k)
(6)	4,46 (3,6)	4,77 (3,6; 2,7)	5,23 (2,7)	(OH)	3,28 (0,9)	7,70 (3,7; 0,9)
(4)	5,74 (~3)	6,12 (~3 <i>f</i>)	6,49 (~3)	(OH)	5,00 (k)	7,74 (~3; k)
(7)	4,48 (3,3)	4,79 (3,3; 2,8)	5,27 (2,8)	(OH) 5,85 (0,9q)	3,56 (s)	7,58 (m)
(12)	4,19 (3,5)	4,73 (3,5; 2,5)	5,00 (2,5)	---	3,76 (0,7)	7,41 (3,2; 0,7)
(11)	4,12 (3,2)	4,68 (3,2; 2,7)	5,08 (2,7)	---	3,47 (s)	6,93 (s)
(2)	4,21 (3,4)	4,67 (3,4; 2,6; 1,1)	5,16 (2,6; 1,2)	7,13 (8,0q; 1,2; 1,1)	3,55 (0,9)	6,91 (0,9)
(5)	---	---	---	7,70 (8,0q; k)	---	7,65 (~3)
(10)	4,28 (3,6)	4,68 (3,6; 2,2; 1,2)	5,25 (2,2; 0,9)	7,58 (8,0q; 1,2; 0,9)	3,81 (s)	7,41 (2,0; s)
(15)	4,95 (0)	---	---	---	5,82 (0)	7,61 (3,2)
(16)	3,59 (2,2)	---	---	---	4,60 (0,6)	7,25 (3,2; 0,6)
(17)	4,63 (0)	6,12 (5,5)	6,51 (5,5)	(OH)	5,67 (2,2)	7,38 (4,2; 2,2)
(14)	4,33 (3,5)	4,48 (3,5; 1,5)	6,41 (1,5)	*	3,87 (0)	7,49 (2,5)
(8)	4,33 (3,4)	4,90 (3,4; 2,5)	5,25 (2,5)	(OH) 5,92 (k)	3,76 (0)	7,61 (3,5)
(9)	4,28 (3,5)	4,80 (3,5; 2,5)	5,28 (2,5)	(OH) 5,95 (s)	3,72 (0)	7,47 (3,5)
(19)	4,45 (~3)	5,97 (~3 <i>f</i>)	5,22 (~3)	(OH) 5,48	3,28 (k)	7,02 (k)
(20)	4,55 (3,5)	6,04 (3,5; 2,5)	5,32 (2,5)	(OH)	4,79 (s)	6,99 (s)
~4,5	---	~4,5	6,52 (~3)	(OH)	3,52 (s)	7,53 (~3)



Substanz Nr.	Pos. 8	9	11	12	14	15	
(1)	—	4,48 (0)	5,22 (13,4)	5,48 (13,4)	8,40 (1,4)	4,01 (11,2; s) 6,32 (11,2)	8,40 (s)
(13)	5,73 (9,5; 3,2)	4,47 (9,5)	5,15 (13,5)	5,54 (13,5)	8,48 (~1)	4,13 (12,0; s) 6,35 (12,0)	8,27 (s)
(3)	5,92 (m)	5,75 (m)	5,66 (~13,5)	5,92 (~13,5)	8,22 (k)	5,61 (~12) 6,72 (~12)	8,55 (k)
(6)	4,56 (6,0; 3,7)	4,71 (6,0)	4,83 (13,2)	5,62 (13,2)	8,54 (k)	5,26 (12,0; s) 6,09 (12,0)	8,45
(4)	5,97 (9,5; 3)	5,76 (9,5)	5,85 (0)	—	8,28 (k)	6,06 (~11,5) 6,48 (~11,5)	8,44 (k)
(7)	4,38 (~9,5; ~3)	4,43 (~9,5)	5,40 (0)	—	8,54 (0,9)	5,18 (12,0; s) 6,10 (12,0)	8,41 (s)
(12)	4,48 (9,2; 3,2)	4,32 (9,2)	5,27 (12,2)	6,02 (12,2)	4,42 (s) 4,78 (s)	5,44 (10,5; s) 6,31 (10,5)	8,37 (s)
(11)	—	4,40 (s)	5,21 (12,2)	6,04 (12,2)	4,34 (s) 4,74 (s)	5,23 (10,5; s) 5,65 (10,5)	8,56 (s)
(2)	—	4,50 (0)	5,20 (12,8)	5,54 (12,8)	8,71 (8,0)	4,66 (11,3; s) 6,10 (11,3)	8,53 (s)
(5)	—	—	—	—	8,60 (8,0)	—	8,51 (k)
(10)	4,42 (m)	4,42 (m)	5,32 (13,0)	5,44 (13,0)	8,82 (8,2)	5,53 (10,0; s) 6,30 (11,0)	8,42 (s)
(15)	5,90 (8,0; 3,2)	5,52 (8,0)	6,06 (9,0)	6,61 (9,0)	8,52 (0)	6,30 (11,5) 6,33 (11,5)	8,47 (0)
(16)	4,47 (8,4; 3,2)	4,25 (8,4)	5,68 (9,0)	5,96 (9,0; 2,2)	8,56 (0)	5,54 (11,0; s) 6,04 (11,0)	8,34 (s)
(17)	5,47 (8,8; 4,2)	5,93 (8,8)	6,28 (8,0)	6,41 (8,0)	8,60 (0)	5,95 (9,0) 6,53 (9,0)	8,60 (0)
(14)	4,59 (~9; 2,5)	4,56	5,40 (13,5)	5,68 (13,5)	8,61 (0)	5,30 (11,0; s) 6,18 (11,0)	8,45 (s)
(8)	4,58 (9,5; 3,5)	5,68 (9,5)	5,17 (13,0)	5,54 (13,0)	8,57 (k)	5,24 (11,2) 6,09 (11,2)	8,47 (0)
(9)	4,35 (3,5)	—	5,18 (12,5)	5,50 (12,5)	8,59 (s)	5,24 (11,5; s) 6,13 (11,5)	8,72 (s)
(19)	—	4,47 (0)	5,09 (~13)	5,38 (~13)	8,35 (k)	3,99 (~11; k) 6,34 (~11)	8,42 (k)
(20)	—	4,57 (0)	5,13 (13,5)	5,61 (13,5)	8,18 (k)	4,05 (12,0; s) 6,43 (12,0)	8,51 (s)
(21)	~4,5	~4,5	5,36 (~13)	5,38 (~13)	8,55 (k)	5,56 (~11) 5,73 (~11)	8,39 (k)

Für (1) und (2) folgen daraus zunächst folgende Teilstrukturen (B) und (C)*:



Da die hydrolytische Spaltung von (1) zu Zersetzungsprodukten führte¹, wurde (1) mit LiAlH_4 in Äther reduziert. Nach Aufarbeitung konnte aus der wäßrigen Phase ein Gemisch von zwei amorphen Substanzen, (3) und (4), isoliert werden, die durch Chromatographie auf Cellulose getrennt wurden. Zur Kontrolle der sehr schlecht verlaufenden Trennung wurden von den in Frage kommenden Fraktionen NMR-Spektren in H_2O aufgenommen, die im Bereich von 8,5 τ charakteristische Unterschiede aufwiesen. Das Feldionisationsmassenspektrum von (4) zeigt als Molgewicht 366, das ist um zwei mehr, als man bei der hydrolytischen Spaltung der Esterbindungen von (1) erwartet. Es muß also bei der Reaktion mit LiAlH_4 neben der Reduktion der Esterbindungen eine weitere ungesättigte Funktion im Polyhydroxyteil reduziert worden sein. Die Summenformel des reduzierten Polyhydroxykörpers (4) und, da es sich — wie später gezeigt wird — bei (3) um ein Isomeres handelt, auch von (3), ist demnach $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$.

Die IR-Spektren von (3) und (4) lassen neben einer breiten Hydroxylbande keine weiteren funktionellen Gruppen erkennen.

Die Reduktion von (2) mit LiAlH_4 führt in analoger Weise zu einem einheitlichen Produkt (5), $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_9$.

Für diese und die folgenden Umsetzungen verweisen wir auf das Formelschema. In diesem sind die auf Grund der spektralen Untersuchungen der erhaltenen Verbindungen resultierenden Strukturen der Einfachheit halber vorweggenommen.

(3), (4) und (5) geben bei der Acetylierung jeweils Gemische von Acetaten; durch Chromatographie isolierte man aus (3) ein Octaacetat $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_{18}$ [(6), $M^+ = 702$], aus (4) ein anderes Octaacetat $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_{18}$ [(7), $M^+ = 702$] und ein Heptaacetat $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_{17}$ [(8), $M^+ = 660$] und aus (5) ein Octaacetat $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_{17}$ [(9), $M^+ = 686$]. Den Massenspektren dieser vier Acetate ist ein intensiver ($M-73$)-peak gemeinsam. Die Hochauflösung dieses Peaks in (6) beweist, daß ihm die Summenformel $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{O}_{16}$ zukommt. Es wird also $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$ abgespalten, wofür nur $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$ in Frage kommt.

* In den Formelbildern fehlt eine (aromatische) Doppelbindung.

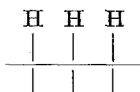
Das Heptaacetat (8) muß eine freie sekundäre Hydroxylgruppe besitzen, da es sich mit CrO_3 zu einem Keton (9), $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_{17}$ ($M^+ = 658$), oxidieren läßt.

Die weiteren Umsetzungen wurden im Rahmen der folgenden Diskussion der Kernresonanzspektren (s. Tab.) des C_{15} -Teiles angeführt.

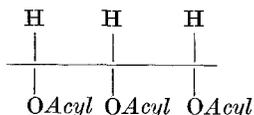
Die Protonenresonanzspektren wurden bei 100 MHz (Varian HA 100) vermessen. Als Lösungsmittel diente CDCl_3 , bei (3), (4), (5) und (15) CD_3OD , mit Konzentrationen zwischen 3 und 15 Gew%. Die angegebenen Parameter sind chemische Verschiebungen (in τ , bez. auf *TMS* als inneren Standard), in Klammer die Kopplungskonstanten, J , in Hz. t bedeutet ein Triplett, q ein Quadruplett der angegebenen Aufspaltung, m ein nicht näher aufgeschlüsseltes Mehrliniensignal, s eine Signalverbreiterung, bedingt durch eine schwache Kopplung, k eine nicht näher bestimmte Signalverbreiterung oder Aufspaltung zwischen 0—1 Hz. 0 zeigt ein scharfes Singlett an. Durchgestrichene Felder bedeuten Abwesenheit eines Protons in dieser Position, leere Felder oder Fehlen einer Angabe über die Aufspaltung bedeuten, daß die entsprechenden Parameter nicht genau bestimmt werden konnten. In diesen Fällen liegen die Parameter jedoch innerhalb des erwarteten Bereichs. Mit einer Genauigkeit innerhalb $\pm 0,2$ Hz sind die beobachteten Aufspaltungen als gleich mit Absolutwerten von Kopplungskonstanten zu Protonen in nicht identischer Lage anzusehen. Die Zuordnungen der Protonensignale wurden durch Spin—Spin-Entkopplungsversuche und Vermessen nach Schütteln mit D_2O sichergestellt.

Man erkennt folgende Partialstrukturen:

I. Ein System von 3 Protonen (in der Tabelle unter 1, 2 und 3), die ihren Kopplungskonstanten zufolge als Kette von 3 Methingruppen vorliegen:

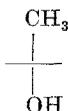


Die chemischen Verschiebungen dieser Protonen im Evonin selbst und den abgeleiteten acetylierten Körpern (6) und (7) deuten darauf hin, daß alle 3 Methingruppen Acyloxygruppen tragen. Dies wird dadurch bestätigt, daß beim Übergang zu den vollständig desacylierten Körpern (3) und (4) alle 3 Protonen um 1,09—1,33 ppm zu höheren Feldstärken verschoben werden. Diese Werte sind charakteristisch für Carbonsäureester sekundärer Alkohole. Es liegt somit die Partialstruktur



vor.

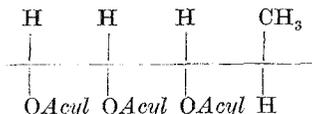
Weiterhin erkennt man [im Evonin selbst und z. B. in (7)] eine tertiäre Methylgruppe (in der Tab. unter 12), die mit einer tertiären OH-Gruppe in diesen Verbindungen (in der Tab. unter 4) beträchtlich gekoppelt ist, so daß daher diese beiden Gruppen ein tert. Methylcarbinol bilden müssen:



Umsetzung von Evonin mit dem gemischten Anhydrid von p-Toluolsulfosäure und Essigsäure ergibt ein Dehydratisierungsprodukt $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{NO}_{16}$ (11). Ein analoges Produkt, $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_{17}$ [(12), $M^+ = 648$] erhält man aus (7) bei der Umsetzung mit Acetylbromid.

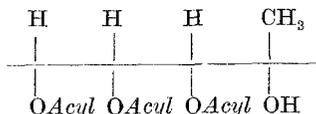
In (11) und (12) fehlen die Signale der Methyl- und der tert. OH-Gruppe; statt dessen treten Signale einer Vinylidengruppe auf, was die Annahme bestätigt, daß eine tert. Methylcarbinolgruppe in (11) und (12) vorhanden ist.

Im Evonolin (2) ist diese Gruppe durch eine Äthylidengruppe ersetzt, während sich alle anderen Gruppen unverändert zeigen. Man erkennt eine beträchtliche Kopplung des neu hinzugekommenen Methinprotons zu zwei Protonen des obengenannten 3-Methingruppensystems. Dies zeigt, daß die beiden Gruppierungen einander benachbart sind:



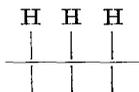
Die 1,1 Hz (zwischen Pos. 2 und 4) entsprechen einer long-range-Kopplung über 4 Bindungen.

Wegen der sonst völligen Gleichartigkeit der NMR-Spektren von Evonin und Evonolin und der von ihnen abgeleiteten Verbindungen muß geschlossen werden, daß zumindest die Kohlenstoffgerüste die gleichen sein müssen. Dies führt für das Evonin zur analogen Partialstruktur:

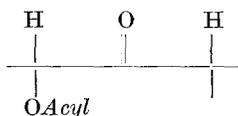


II. Zwei isolierte Protonen im Evonin (in der Tab. unter 7 und 9) werden bei Reduktion mittels NaBH_4 , die unter Aufnahme von 2H zu einem Produkt $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{NO}_{17}$ [(13), $M^+ = 763$] führt oder mit LiAlH_4 [Übergang zu (3) und (4)] durch ein 3-Protonensystem ersetzt, das seinen

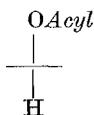
Kopplungskonstanten zufolge wieder in einer Kette von 3 Methinprotonen vorliegt:



Das neu hinzugekommene Proton (in der Tab. unter 8) liegt in der Mitte, wie aus den chemischen Verschiebungen folgt. Die Lage dieses Protonensignals und seine Verschiebung zu niedrigeren Feldstärken um 1,36 bzw. 1,59 ppm bei der Acetylierung [Übergang von (3) zu (6) bzw. von (4) zu (7)] zeigen, daß eine acetylierbare OH-Gruppe am gleichen C-Atom sitzt. Dies bedeutet, daß die reduzierte Funktion eine Keto-Gruppe war; damit steht im Einklang das Auftreten zweier Stereoisomerer (3) und (4) bei der Reduktion mit LiAlH_4 , sowie das Verschwinden einer für Ketogruppen charakteristischen CD-Bande des Evonins (bei 290 nm) bei der Reduktion zu (13). Von den beiden flankierenden Methinprotonen ist die eine (Tab. unter 7) der chemischen Verschiebung ihres Protons zufolge nur an C-Atome, also nicht an Sauerstoff gebunden, während die andere (Tab. unter 9) — auf Grund der chemischen Verschiebung ihres Protons im Evonin selbst und seinen acylierten Derivaten, sowie auf Grund der für sekundäre Alkohole charakteristischen Verschiebung dieses Protons zu höheren Feldstärken um 1,04 bzw. 1,33 ppm beim Übergang zu den vollständig desacylierten Derivaten (3) und (4) — einen Acyloxyrest trägt. Evonin enthält somit die Partialstruktur

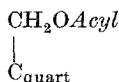


III. Ein isoliertes Proton (in der Tab. unter 6); dessen chemische Verschiebung und insbesondere die für sekundäre Alkohole charakteristische Acylierungsverschiebung um 1,39—1,44 τ zeigen, daß folgende Partialstruktur vorliegt:

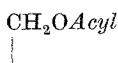


IV. Ein System von 2 Protonen (in der Tab. unter 11), die auf Grund der Größe der gegenseitigen Kopplung einer Methylengruppe angehören. Da sie keine anderen Kopplungen aufweisen, kann die CH_2 -Gruppe nur an quartäre C-Atome und/oder Sauerstoffe gebunden sein. Aus der chemischen Verschiebung im Evonin selbst und seinen acylierten

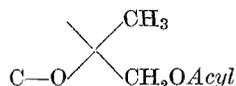
Derivaten, sowie aus der Verschiebung zu höheren Feldstärken um 0,30—0,83 ppm beim Vergleich mit den vollständig desacylierten Derivaten (3) und (4) ergibt sich, daß eine Acyloxymethylengruppe vorliegt; die Acylierungsverschiebung um 0,30—0,83 ppm liegt innerhalb des für Carbonsäureester primärer Alkohole beobachteten Bereiches:



V. Ein weiteres System von 2 Protonen (in der Tab. unter 14), die auf Grund der Größe ihrer gegenseitigen Kopplung entweder zueinander vicinal und antiperiplanar stehen oder einer Methylengruppe angehören können. Die chemische Verschiebung in den desacylierten Körpern (3) und (4) zeigt, daß beide Protonen geminal zu Sauerstoff stehen; die Tatsache, daß bei Acetylierung Verschiebungen beider Signale um 0,38—0,88 ppm zu tieferem Feld eintreten, beweist, daß dieser Sauerstoff jeweils acylierbar ist. Die Größe dieser Acylierungsverschiebungen ist jedoch nicht im Einklang mit sekundären Alkoholen, sondern nur mit einem primären Alkohol. Somit liegt eine weitere Hydroxymethylgruppe vor, die im Evonin acyliert sein muß:



Da das eine Proton eine deutliche long-range-Kopplung zu der zweiten tert. Methylgruppe (in der Tab. unter 15) zeigt (das andere in einigen Verbindungen zusätzlich eine schwache), folgt, daß beide Gruppen am selben quartären C-Atom sitzen müssen. Damit steht im Einklang, daß die Methylengruppe keine weiteren Kopplungen aufweist. Die Möglichkeit, daß beide Gruppen an einer C=C-Doppelbindung sitzen — was die long-range-Kopplung ebenfalls erklären könnte —, scheidet aus, da weder durch Hydrierung noch durch Behandlung mit OsO₄ eine C=C-Doppelbindung feststellbar ist; bei energischer Hydrierung von (7) entsteht bloß (14) (s. unten). Nun zeigt die chemische Verschiebung der tert. Methylgruppe, daß sie geminal zu einem Sauerstoff steht. Dieser Sauerstoff muß ätherartig gebunden sein, wie aus der Gesamtbilanz folgt; somit erweitert sich die fünfte Partialstruktur im Evonin zu:



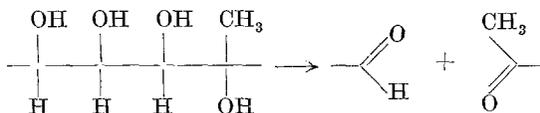
Diese 5 Partialstrukturen enthalten (ohne daß ein Atom in 2 Partialstrukturen mitgezählt wird) 13 C-Atome des C₁₅-Teils; die restlichen 2 C-Atome müssen quartär sein. Es ergibt sich die Aufgabe, diese Teile zur Gesamtstruktur zusammenzufügen.

Den Schlüssel hierzu lieferte die Substanz (15), die aus (4) mit Perjodsäure erhalten wurde. Aus (15) entstand durch Acetylierung eine Verbindung $C_{23}H_{30}O_{13}$ [(16), $M^+ = 514$] und diese zeigt in den Spektren gegenüber (7) u. a. folgende Unterschiede:

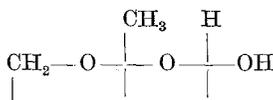
a) Das Proton Nr. 6 ist stark (um 1,04 ppm) zu höheren Feldstärken verschoben. Die Zuordnung gelingt auf Grund der Kopplung mit Nr. 7. Im Einklang damit steht die erwartete Acylierungsverschiebung von 1,22 ppm beim Übergang zu (15).

b) Das Protonensystem Nr. 1, 2 und 3 sowie die OH-Gruppe Nr. 4 fehlen und sind durch ein einzelnes Proton ersetzt (in der Tab. unter 1).

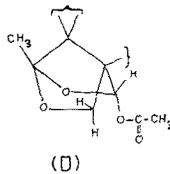
Die übrigen Systeme sind erhalten geblieben. Dies zeigt, daß durch die Perjodsäure die Partialstruktur Nr. I völlig gespalten und die übrigen Teile des Moleküls nicht angegriffen wurden:



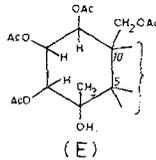
Da das Proton Nr. 1 jedoch nicht die für einen Aldehyd erwartete chemische Verschiebung aufweist, wohl aber die für ein Acetalproton, folgt, daß der Aldehyd sowohl in (15) als auch in (16) als Acetal vorliegt. Die charakteristische Acylierungsverschiebung um 1,36 ppm beim Übergang von (15) zu (16) zeigt, daß es sich dabei um ein Halbacetal handelt, dessen OH in (16) acetyliert ist. Auch die Methylprotonen 12 zeigten nicht die für ein Methylketon erwartete Lage, wohl aber die Lage einer an tetraedrischem Kohlenstoff geminal zu Sauerstoff stehenden Methylgruppe. Das Keton ist somit auch acetalisiert, wobei zunächst nicht feststeht, ob als Halb- oder Vollacetal. Im Einklang damit zeigt das IR-Spektrum von (15) keine Carbonylfrequenzen. Sucht man nun nach den für die Acetalbildung erforderlichen OH-Gruppen, so stellt man fest, daß sämtliche sekundäre Alkoholfunktionen im Molekül (an 6, 8 und 9) aus der Betrachtung ausscheiden, da die Acylierungsverschiebungen zwischen 1,22 und 1,43 ppm zeigen, daß diese Gruppen direkt acetyliert werden. Von den verbleibenden zwei primären Alkoholfunktionen scheidet auch eine aus, da im Massenspektrum von (16) ebenso wie in den Massenspektren von (7) und (10) ein intensiver $M-73$ -Peak auftritt, der der Abspaltung einer $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ -Gruppe zugeschrieben werden muß (in Evonin selbst fehlt dieser Peak; es handelt sich um das C-Atom 14). Es kann daher die Acetalbildung nur folgendermaßen erfolgt sein:



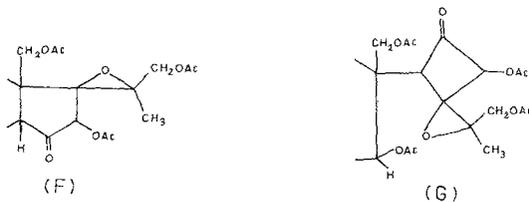
Die beteiligte Hydroxymethylgruppe muß die Nr. 11 sein, da sie starke Veränderungen in den Kopplungskonstanten zeigt, während Nr. 14 unverändert geblieben ist. Die gegenseitige Aufspaltung der Methylenprotonen von bloß 9 Hz ist charakteristisch für den Einbau der Methylengruppe in einen gespannten Ring. Dieser kann nur ein 5-Ring sein, da sonst das Gleichgewicht nicht zugunsten der Ringbildung liegen würde. Weiters erkennt man in (16) eine beträchtliche Kopplung zwischen dem einen Methylenproton und dem Proton Nr. 1, was bedeutet — da beide Protonen mehr als 3 Bindungen auseinander liegen müssen —, daß sie durch 4 Bindungen in einer W-Anordnung getrennt vorliegen. Somit muß die Acetalgruppierung folgende Struktur (D) besitzen:



Durch diese Befunde lassen sich die Partialstrukturen I und IV im Evonin zu einer neuen Partialstruktur (E) vereinigen und ausbauen:



Es sind in dieser Struktur die C-Atome 5 und 10 hinzugekommen. Von diesen muß 10, wie oben aus der Diskussion der Partialstruktur IV hervorging, quartär sein. 5 kann nun auch quartär, oder aber den übrigen Partialstrukturen zugehörig sein, wofür es zwei Möglichkeiten gibt, die zu folgenden Strukturen für den restlichen Teil führen müßten (Formel F und G):

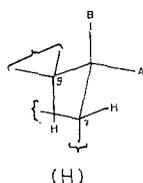


Beide Strukturen sind jedoch mit folgenden Tatsachen nicht vereinbar:

a) Ein Epoxidring hätte durch LiAlH_4 gespalten werden müssen.

b) Eine Kopplung des Wasserstoffs Nr. 5 mit Nr. 4 in (2) hätte feststellbar sein sollen. Außerdem hätte F aus Ringspannungsgründen nicht das cyclische Acetalsystem in (15) geben können. Weiterhin ist F nicht mit den Kopplungskonstanten in der Partialstruktur II (s. unten) vereinbar. 5 ist somit auch quartär. Damit sind sämtliche Atome des C_{15} -Körpers in 4 Teilstrukturen erfaßt, die zur Gesamtstruktur zusammengesetzt werden müssen. Diese muß tricyclisch sein, das C-Atom 7* muß darin Brückenkopf sein.

Die Kopplungskonstanten der Partialstruktur II in den beiden Epimeren (6) und (7) zeigen, daß diese Struktur in folgender Konformation (H) angeordnet sein muß:



In (6) nimmt das Proton die Position A ein, in (7) die Position B.

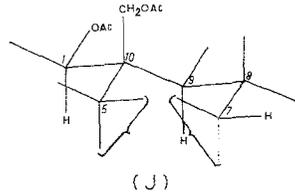
Denn die Kopplung zwischen 8 und 9 in (7) ist nur mit einer anti-periplanaren Anordnung der Wasserstoffe vereinbar, in (6) entsprechend mit einer synklinalen, während die Kopplung zwischen 7 und 8 in beiden Fällen einer synklinalen Anordnung entspricht. Die Möglichkeit, daß beide Epimeren grundsätzlich verschiedene Konformationen einnehmen, scheidet wegen der inhärenten Starrheit jedes zu erwartenden tricyclischen Gerüsts aus.

Weiterhin findet man einen starken Nuclear-Overhauser-Effekt zwischen den Wasserstoffen 1 und 9. In (2) wird bei Bestrahlen von 1 die relative Intensität des Singletts von 9 um 20% erhöht, während die der übrigen Kerne sich nicht ändert. Dies bedeutet eine enge räumliche Nachbarschaft der beiden Kerne, die auf zwei Weisen verwirklicht sein kann:

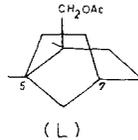
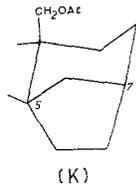


* Wir schreiben der Kürze halber hier und später C-Atom 7, statt C-Atom, das Wasserstoff(e) Nr. 7 trägt.

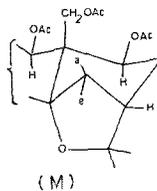
Wie die Betrachtung von Modellen zeigt, ist die einzige Möglichkeit, ein tricyclisches System unter Berücksichtigung der obigen Bedingungen aufzubauen, die, daß man folgende Anordnung (J) annimmt:



C-7 kann nun mit C-5 entweder direkt oder über zwei Brücken verbunden sein, die durch die Partialstrukturen III und V gebildet werden. Eine direkte Verbindung scheidet aus, da hierbei die C-Atome 7—9 nicht die geforderte Konformation einnehmen können. Von den zwei Möglichkeiten (K und L), zwei Brücken zu bilden:

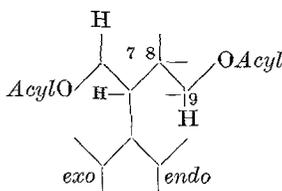


scheidet die zweite aus dem gleichen Grund aus, so daß, wenn man noch bedenkt, daß an C-7 kein Sauerstoff gebunden sein soll, die folgende Struktur (M) als einzige übrigbleibt:



Sie enthält auch gleichzeitig die relativen Konfigurationen an einigen C-Atomen. Die relative Konfiguration an C-6 ist aus dem *Dreiding*-Modell nun ebenfalls leicht zu entnehmen. Man sieht, daß die C—H-Bindung an C-7 mit der C—*a*-Bindung an C-6 einen *Dieder*winkel von nahezu 90° bildet, was nach der *Karplus—Conroy*-Regel den gefundenen Kopplungskonstanten zwischen 0 und 1 Hz zwischen den Protonen an beiden C-Atomen [ausgenommen in (17), einem Tosylierungsprodukt von (4), wo das ganze Molekül Konformationsverzerrungen

erfährt und diese Kopplung somit größer (2,2 Hz) wird] genau entspricht, während mit einem Proton in *e* eine Kopplung von 3—5 Hz zu erwarten gewesen wäre. Das Proton steht somit in *a*, die Acetoxygruppe in *e*. Weiterhin läßt sich aus den chemischen Verschiebungen der Protonen der Methylgruppe 15 und der Methylengruppe 14 entscheiden, welche dieser beiden Gruppen an C-13 „endo“ und welche „exo“ steht:



1. Da die Ketogruppe in C-8 auf Grund ihrer Anisotropie die *endo*-Position zu höheren Feldstärken, die *exo*-Position hingegen schwach zu niedrigeren verschoben wird, sollte man bei Reduktion dieser Gruppe [Übergang von Evonin (1) zu (13)] die Verschiebung der *endo*-Position zu tieferen, der *exo*-Position zu höheren Feldstärken erwarten. Tatsächlich wird die Methylgruppe hierbei zu tieferen, die Methylengruppe zu höheren Feldstärken verschoben. Erstere steht somit in *endo*, letztere in *exo*.

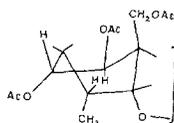
2. Das gleiche sollte für eine Ketogruppe in C-9 gelten. Wiederum lehren die chemischen Verschiebungen beim Übergang von (8) zu (9) [Oxydation des sek. Alkohols an C-9 zum Keton], daß die Methylgruppe in *endo* steht.

3. Auf eine dritte Weise gelangt man zur gleichen Schlußfolgerung schließlich auf Grund der Tatsache, daß zwischen der Methylgruppe und dem Proton an C-9 ein Nuclear Overhauser-Effekt festgestellt wird. Bei der Bestrahlung des Methylsignals erfährt das Protonensignal 9 eine relative Intensitätserhöhung von etwa 10% gegenüber unverändert gebliebenen Intensitäten der übrigen Signale.

Nun bleiben noch die relativen Konfigurationen in 2, 3 und 4 zu bestimmen. Dies wird dadurch erschwert, daß der Sechsring, der diese Positionen trägt, konformativ beweglich ist. Er kann eine Sessel- und zwei Twistbootformen einnehmen.

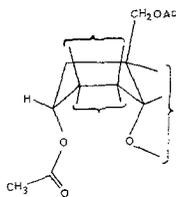
Den Schlüssel liefern das Evonolin (2) und das Hydrierungsprodukt (14). Dieses Hydrierungsprodukt (14), $C_{31}H_{42}O_{17}$ ($M^+ = 686$) entstand in geringer Menge bei den Versuchen, durch energische Hydrierung von (7) eine mögliche Doppelbindung nachzuweisen. Das Massenspektrum von (14) zeigt einen gänzlich anderen Fragmentierungsverlauf als bei der isomeren Verbindung (10). Im NMR-Spektrum von (14) findet man an Stelle der Acetylgruppe in 3 und der tert. Hydroxylgruppe die Signale

für einen Methyldioxolanring (s. Tab.). Wie die Identität der Kopplungskonstanten zwischen den Positionen 1, 2 und 3 im Evonin und im Evonolin zeigt, besitzen diese Positionen in beiden Verbindungen dieselben Konfigurationen und der Ring dieselbe Konformation. Die starke long-range-Kopplung von 1,1 Hz zwischen 2 und 4 im Evonolin zeigt, daß diese beiden Protonen in einer W-Anordnung vorliegen. Diese ist in der Sesselform des Ringes und in einer der beiden Bootformen möglich, nicht jedoch in der anderen Bootform, wo sich keine Koplanarität, auch nicht annähernd, verwirklichen läßt. Angenommen, es läge die mögliche Bootform (N) vor, so müßte die Konfiguration die folgende sein:



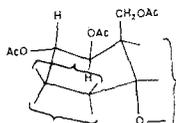
(N)

Für ein stabiles Dioxolan (14), das bei der katalyt. Hydrierung von (7) gebildet wird, wären wieder zwei Konformationen denkbar: eine sesselartige und eine Bootform. In beiden Formen wäre nur zwischen *cis*-Hydroxylen ein ungespanntes und somit stabiles Dioxolan möglich. Die Bootform (O)



(O)

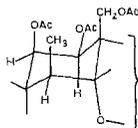
würde, da nun die Konfiguration an 2 festgelegt ist, zu einer prohibitiven fp—fp-Wechselwirkung der Acetatgruppe in 2 und des Äthersauerstoffs führen, hätte also nicht die erforderliche Bildungstendenz und wäre weniger stabil als die sesselartige Form (P):



(P)

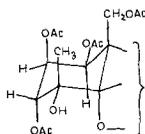
In dieser Form allerdings müßte nun der Wasserstoff in 2 ungefähr antiperiplanar zu dem in 1 stehen, somit mit etwa 8—10 Hz mit ihm gekoppelt sein, was im Widerspruch zu den Tatsachen steht. Damit

führt die Annahme der Bootform für das Evonolin zu Widersprüchen. Die Sesselform (Q) hingegen erklärt die Tatsachen zwanglos und widerspruchsfrei:



(Q)

Die 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen C-11 und dem axialen Substituenten in 4 (OH oder CH_3) in Evonin führt zu einer Abstoßung zwischen diesen Gruppen und diese wiederum, wie an *Dreiding*-Modellen zu erkennen ist, in Richtung einer Einebnung des Ringes zwischen C-3 und C-4 und damit zu einer Erleichterung der Dioxolanbildung zwischen *cis*-ständigen Hydroxylen in diesen Positionen, erklärt somit die Stabilität des Ringes. Von den beiden Möglichkeiten (Dioxolan-Ring nach „oben“ oder nach „unten“) führt „oben“ zu einer Verringerung des Diederwinkels zwischen dem (axialen) Wasserstoff in 3 und dem in 2 in Richtung auf 0° , sollte also eine Erhöhung der Kopplungskonstanten zwischen beiden Protonen bewirken, „unten“ hingegen — mit nun äquatorialem Wasserstoff in 3 — zu einer Erhöhung des Diederwinkels in Richtung auf 90° , sollte also eine Verringerung der Kopplungskonstante bewirken. Tatsächlich ist das letztere verwirklicht. Damit stehen alle relativen Konfigurationen fest (R):



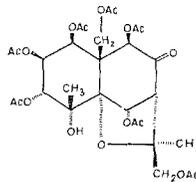
(R)

Die Zuordnung an C-3 ergibt sich auch auf andere Weise: Wegen der erwähnten 1,3-diaxialen Wechselwirkung zwischen C-11 und C-12 und der dadurch bedingten Ringverzerrung wird der Diederwinkel zwischen dem (äquatorialen) Wasserstoff in 4 im Evonolin und der axialen Gruppe in 3 in Richtung auf 0° verringert, der äquatorialen Gruppe in 3 entsprechend in Richtung auf 90° vergrößert. Eine HH-Kopplungskonstante sollte daher im ersten Fall von 3 in Richtung 8 Hz erhöht, im letzteren von 3 in Richtung 0 Hz erniedrigt sein. Das letztere (1,2 Hz) ist der Fall, woraus sich wieder die gleiche Konfiguration an 3 ergibt.

Diese Konfigurationszuordnungen werden weiterhin verifiziert durch Betrachtung des Tosylierungsproduktes (17). Die stark geänderten Kopplungskonstanten zwischen den Wasserstoffen in 1, 2 und 3 bei

weitgehend unveränderten Kopplungskonstanten im Restmolekül werden erklärt durch eine intramolekulare Ätherbildung: Der primäre Alkohol an C-11 wird erwartungsgemäß offenbar zuerst tosyliert und der Tosylatrest danach durch die unmittelbar benachbarte axiale OH-Gruppe in 2 nucleophil substituiert. *Dreiding*-Modelle zeigen, daß dann der Diederwinkel zwischen den Wasserstoffen in 1 und 2 auf etwa 90° erhöht, der zwischen den Wasserstoffen in 2 und 3 in Richtung auf 0° erniedrigt wird, wenn man die angenommenen Konfigurationen zugrunde legt. Die beobachteten Kopplungskonstanten bestätigen diese Erwartung. Von (3) wurde ein völlig analoges Tosylierungsprodukt erhalten (18) (in der Tab. nicht verzeichnet).

Damit ist gezeigt, daß der C₁₅-Körper die nachstehende Konstitution und relative Konfiguration (S) besitzt.



(S)

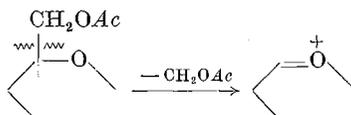
Die Konformation des linken Ringes ist die Sesselform. Es fällt auf, daß diese Struktur weitgehend mit der des Maytolins⁵ identisch ist — die einzigen Unterschiede sind zwei zusätzliche funktionelle Gruppen: die Ketogruppe in 8 und die Hydroxygruppe in 14, sowie daß eine Konfiguration, die an C-9, anders ist. Diese epimere Konfiguration ist einmal durch den Nuclear-Overhauser-Effekt zwischen 1 und 9, zum anderen durch die aus den Kopplungskonstanten folgende antiperiplanare Anordnung der Wasserstoffe in 8 und 9 in der sterischen Reihe von (4) gesichert. Übereinstimmend zeigt Maytolin ähnliche Kopplungskonstanten zwischen den Protonen in 1, 2 und 3.

Daß sich die Konfiguration der Methylgruppe an C-4 im Evonin und im Evonolin als gleich herausstellt, stimmt mit der Regel überein, daß biologische Hydroxylierungen stets unter Retention der Konfiguration erfolgen.

Es bleibt nun zu ermitteln, an welchen beiden Hydroxygruppen der C₁₅-Körper mit der Evoninsäure doppelt verestert ist. Bis jetzt konnte ja nicht entschieden werden, welche der Acyloxygruppen Acetat und welche ein anderer Carbonsäureester ist. Daß 14 die eine Verknüpfungsstelle ist, läßt sich auf zwei unabhängige Weisen erschließen:

⁵ S. M. Kupchan, R. M. Smith und R. F. Bryan, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 6667 (1970).

1. Der intensive $M-73$ -Peak in den Massenspektren der Verbindungen (6), (7), (16), der der Abspaltung von $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ zuzuschreiben ist, fehlt völlig im Massenspektrum des Evonins selbst. Da er auch in (16) auftritt, wo C-11 nicht acetyliert ist, ist anzunehmen, daß für ihn C-14 verantwortlich ist. Für diese Annahme spricht auch die hohe Intensität dieses Bruchstückes in den genannten Verbindungen, da die $\text{CH}_3\text{COOCH}_2$ -Abspaltung durch den benachbarten Äthersauerstoff dadurch offenbar stark begünstigt ist, daß sich dabei ein stabilisiertes Kation ausbilden kann.



Ähnlich intensive $M-73$ -Peaks findet man z. B. bei acetylierten Hexopyranosen⁶.

2. Die Protonen an C-14 weisen in den Evoninderivaten (1), (13), (19) und (20) — (19) und (20) entstehen durch partielle Desacetylierung von Evonin an Aluminiumoxid, Akt. V — und in Evonolin drastisch andere chemische Verschiebungen auf als in den acetylierten C_{15} -Körpern [(6) und (7) und die übrigen].

Als zweite Verknüpfungsstelle scheiden 2 und 6 aus, da sie in (20) beide desacetyliert sind, die Verbindung zwischen Evoninsäure und dem C_{15} -Körper jedoch noch völlig intakt sein muß, da keine freie Carbonsäurefunktion im Molekül nachweisbar ist. 4 kommt auch nicht in Frage, da diese Hydroxygruppe stets frei ist.

Modelle zeigen nun, daß von den verbleibenden Positionen aus sterischen Gründen einzig 3 für die zweite Verknüpfung in Frage kommt. Alle anderen Verknüpfungen, auch mit der nächstgelegenen Stelle, 9, führen zu prohibitiven gegenseitigen Durchdringungen von Molekülteilen. Daß 3 tatsächlich eine Verknüpfungsstelle ist, wird dadurch bestätigt, daß bei Behandlung von (7) mit Al_2O_3 die Position 3 bevorzugt desacetyliert wird [Bildung von (21)], während die analoge Behandlung von Evonin die Position 2 bevorzugt desacetyliert [Bildung von (18)]. Der Ester mit der sterisch anspruchsvolleren Evoninsäure ist offenbar schwerer verseifbar.

Die Zuordnung der Verknüpfungsstellen zu 3 und 14 wird ferner als Ganzes durch die Änderungen der chemischen Verschiebungen im C_{15} -Teil bei Abspaltung der Evoninsäure bestätigt.

⁶ G. Spitteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, S. 197. Verlag Chemie. 1966.

Beim Übergang von (2) zu (10) erfahren — außer, wie schon erwähnt in 14 — die Protonen in Positionen 4, 6 und 7 sehr starke Änderungen; die anderen ändern sich nur wenig. Hiervon sind die Effekte an 6 und 7 im wesentlichen auf die Reduktion der Carbonylgruppe zurückzuführen, wie die Änderungen beim Übergang von (1) zu (13) beweisen. Das verbleibende Proton in 4 ist nun in der Tat das einzige, das an der „Seite“ des C₁₅-Teiles liegt, die dem Evoninsäureteil zugewandt ist, wenn die Verknüpfung, wie angenommen, in 3 und in 14 erfolgt ist; die beobachtete Verschiebung ist somit verträglich mit dieser Annahme.

Schwieriger ist es nun zu ermitteln, mit welcher der beiden Carboxylgruppen die Evoninsäure an 14 gebunden ist und mit welcher an 3. Wir glauben jedoch aus folgenden Gründen, daß die Nicotinsäurefunktion mit 14 verknüpft ist und die aliphatische Buttersäurefunktion mit 3:

1. Die erwähnten Effekte auf die chemische Verschiebung der Protonen in 14 sind durch die magnetische Anisotropie des Nicotinsäureesters zu erklären, wenn dieser an 14 gebunden ist. In der Tat korreliert die durchschnittliche Verschiebungsänderung beider Protonen in 14 beim Übergang von (13) zu (7) (0,40 ppm zu höherem Feld) gut mit der Verschiebungsänderung der Methylprotonen beim Übergang von Methylnicotinat zu Methylacetat (0,33 ppm zu höherem Feld). Das Proton in 3 hingegen zeigt keine Änderung beim gleichen Übergang.

2. Beim Übergang von (1) zu (2) (Ersatz der OH-Gruppe in 4 durch H) werden die chemischen Verschiebungen der Seitenkettenmethinprotonen des Evoninsäureteils stark beeinflusst, die der übrigen Protonen in diesem Teil nur wenig. Das Protonensignal in α zum Pyridinkern wird um 0,46 ppm zu höheren, das in α zur Carboxylgruppe um 0,19 ppm zu niedrigeren Feldstärken verschoben. Die Konformation dieses Teils dürfte dabei unverändert geblieben sein, wie die unverändert geringe Kopplungskonstante zwischen den beiden Methinprotonen (0,8 Hz), die auf einen Diederwinkel um 90° hindeutet, zeigt. Die Erklärung muß somit eine räumliche Nähe der Methinprotonen zu 4 sein, die nur dann verwirklicht werden kann, wenn die Evoninsäure mit der Seitenkette 3 gebunden ist.

Auf Grund sämtlicher obiger Befunde werden daher für Evonin und Evonolin die im Formelschema gezeigten Strukturen und relativen Konfigurationen (1) bzw. (2) vorgeschlagen.

Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir den Herren Dr. G. Schaden, Darmstadt, Prof. Dr. G. Spiteller, Göttingen (Hochauflösung), Prof. Dr. H. D. Beckey, Bonn (Feldesorptionsspektrum), Dr. A. Nikiforov und H. Bieler, für die Aufnahme der CD-Spektren Herrn Dr. H. Falk vom hiesigen Institut.

Experimenteller Teil

Die Elektronenstoßmassenspektren wurden auf einem Varian CH-7-Gerät, die IR-Spektren auf einem Perkin-Elmer Gerät Mod. 237 aufgenommen. Schmelzpunkte wurden auf dem Heiztisch nach *Kofler* bestimmt und sind nicht korrigiert. Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde auf Kieselgel HF₂₅₄-Platten der Fa. Merck durchgeführt, die angegebenen *R_f*-Werte beziehen sich auf Glas-Fertigplatten derselben Firma. Die Sichtbarmachung erfolgte durch Fluoreszenzlöschung im UV, durch Besprühen mit Vanillin—H₂SO₄-Reagens⁷ (*V/S*), durch Einstellen in einen joddampferefüllten Trog oder bei den Acetaten durch Besprühen mit Hydroxamsäure-reagens⁸ (*H_q*). Als Laufmittel dienten Gemische von Benzol/Äthanol (*B/A*), Chloroform/Äthanol und 65proz. Ameisensäure/Di-isopropyläther/Iso-propylalkohol (*Am/Dip/Ip*) in wechselnden Verhältnissen. Zur präparativen Dünnschichtchromatographie dienten 1 mm dicke Platten aus Kieselgel PF₂₅₄ (Merck), die Entwicklung erfolgte meist mehrfach. Als Material für die Säulenchromatographie diente Kieselgel 0,05—0,2 mm Durchmesser der Fa. Merck und Cellulosepulver MN 100 der Fa. Macherey & Nagel.

Reindarstellung von Evonin (1) und Evonolin (2)

Das Rohalkaloidgemisch wurde durch Extraktion mit Petroläther und anschließende Aufarbeitung¹ gewonnen. Die Trennung in Evonolin (2), Evonin (1) und in ein Gemisch nicht näher untersuchter polarerer Nebenalkaloide erfolgte durch mehrfache Säulenchromatographie auf Kieselgel mit CHCl₃ als Laufmittel. Die Trennung wurde mittels Durchfluß-UV sowie durch Dünnschichtchromatographie der einzelnen Fraktionen kontrolliert. Die ersten Fraktionen enthielten reines Evonolin, gefolgt von Evonin und einem Gemisch von langsamer laufenden Alkaloiden. Aus 3,3 g Rohalkaloiden erhielt man auf diese Weise 105 mg (2), 220 mg eines Gemisches von (1) und (2), 1,750 mg reines (1) und 510 mg eines Gemisches von (1) und stärker polaren Alkaloiden.

(1) C₃₆H₄₃NO₁₇. *MS*: *M*⁺ = 761 (60), 719 (2), 702 (5), 206 (56), 178 (7), 106 (100). IR (CHCl₃): ν_{OH} = 3500, ν_{C=O} = 1750, UV (*A*): λ_{max} = 264, 224 nm, ε = 3100, 6100 *R_f*-Wert (in CHCl₃/*A*: 97/3): 0,47, [α]_D²⁷ = + 9° (*c* = 1,2*m*, CHCl₃). CD: Δ ε₂₉₅ = + 2,7, Δ ε₂₅₅ = − 2,27 (in *A*).

(2) C₃₆H₄₃NO₁₆. *MS*: *M*⁺ = 745 (60), 701 (6), 686 (17), 642 (6), 206 (22), 107 (100), 105 (77). IR (CHCl₃): ν_{C=O} = 1750 cm^{−1}, UV (CHCl₃): λ_{max} = 265, 225 nm, ε = 3100, 6100. *R_f*-Wert (in CHCl₃/*A*: 97/3): 0,49, [α]_D²⁰ = + 6,0° (*c* = 3,2 in CHCl₃).

Reduktion von (1) mit LiAlH₄ und Reindarstellung der reduzierten Polyhydroxykörper (3) und (4)

2,4 g Evonin wurden in 400 ml absol. Äther gelöst, eine Suspension von 2,2 g *LAH* in 200 ml Äther langsam zugetropft und die Mischung 1 Stde. unter Rühren unter Rückfluß gekocht. Durch vorsichtige Zugabe von H₂O wurde das überschüss. *LAH* zerstört und weitere 50 ml H₂O zugegeben. Zur Fällung der Salze wurde in die Suspension CO₂ eingeleitet, die Ätherphase

⁷ J. S. Matthews, Biochem. Biophys. Acta [Amsterdam] **69**, 163 (1963).

⁸ K. Randerath, Dünnschichtchromatographie, 2. Aufl., S. 248. Verlag Chemie, 1965.

abdekantiert und die wässrige Suspension zentrifugiert. Der Niederschlag wurde mehrmals mit H_2O gewaschen, die wäßr. Phasen vereinigt und bei 40° im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in absol. Methanol aufgenommen, zentrifugiert und die Methanolphase eingeengt. Dieser Vorgang wurde mehrfach wiederholt. Man erhielt 1020 mg eines amorphen, hellroten Schaumes. Dieses Produkt wurde auf eine Cellulosesäule (150 g, 4 cm Durchmesser, 40 cm hoch; eingeschlämmt mit Aceton/Wasser: 85/15) aufgebracht, mit demselben Gemisch entwickelt und in 10-ml-Fractionen aufgefangen. Durch Tüpfeln auf einer Dünnschichtplatte und Besprühen mit V/S wurden die substanzführenden Fractionen ermittelt. Von den zur Trockne eingedampften Fractionen wurden NMR-Spektren in H_2O aufgenommen und die einheitlichen Fractionen vereinigt.

Man erhielt 35 mg (3), 190 mg eines Gemisches von (3) und (4) und 245 mg (4) in Form eines weißen, amorphen Schaumes.

(4) $C_{15}H_{26}O_{10}$, MS (Felddesorption): $(M + 18)^+ = 384$ (17), $(M + 1)^+ = 367$ (100), 348 (26), 330 (8), 186 (6), 39 (33); IR (KBr) $\nu_{OH} = 3350$ breit, R_f -Wert (in $Am/Dip/Ip$: 3/3/4): 0,16 (V/S), $[\alpha]_D^{20} = -1,1^\circ$ ($c = 0,9$ in $MeOH$).

(3) $C_{15}H_{26}O_{10}$, IR (KBr) $\nu_{OH} = 3350$ breit, R_f -Wert (in $Am/Dip/Ip$: 3/3/4): 0,16 (V/S), $[\alpha]_D^{20} = -8,0^\circ$ ($c = 0,8$ in $MeOH$).

Reduktion von Evonolin (2) mit LAH zu (5)

520 mg (2) wurden in 50 ml absol. Äther gelöst und mit 500 mg LAH in 50 ml Äther wie oben reduziert und aufgearbeitet. Man erhielt 260 mg eines bräunlichen Schaumes, der auf 100 g Cellulose mit Aceton/Wasser: 85/15 chromatographiert wurde. Man erhielt 132 mg eines DC-einheitlichen glasig erstarrten Produktes.

(5) $C_{15}H_{26}O_9$, IR (KBr) $\nu_{OH} = 3350$ breit, R_f -Wert (in $Am/Dip/Ip$: 3/3/4): 0,29 (V/S), $[\alpha]_D^{20} = -12,8^\circ$ ($c = 1,1$ in $MeOH$).

Acetylierung von (3) zum Octaacetat (6)

350 mg (3) wurden in 4 ml trock. Pyridin gelöst und nach Zugabe von 2 ml Ac_2O 24 Std. bei $40^\circ C$ stehengelassen. Die Lösung wurde dann auf 50 ml Eiswasser gegossen, die wäßr. Phase mehrmals mit $CHCl_3$ extrahiert und die vereinigten $CHCl_3$ -Auszüge mit 1*n*-HCl, gesätt. $KHCO_3$ -Lösung und H_2O gewaschen, getrocknet und eingeengt. Man erhielt 680 mg eines weißen Schaums. Dieser wurde auf 90 g Kieselgel mit B/A : 100/3 chromatographiert und in 12-ml-Fractionen aufgefangen. Nach Kontrolle mittels DC ergaben die Fractionen 49—57 ein DC-einheitliches, amorphes Produkt, das aus Äther/Petroläther umkristallisiert werden konnte; Schmp. 190 — $192^\circ C$.

(6) $C_{31}H_{42}O_{18}$, MS: $M^+ = 702$ (1), 642 (13), 629 (100), 569 (12), weitere Bruchstücke durch 60- und 42-Abspaltungen. Berechnet für $C_{28}H_{37}O_{16}$: 629,208 112; gefunden: 629,207 982. IR ($CHCl_3$): $\nu_{OH} = 3460$, $\nu_{C=O} = 1750$. R_f -Wert (in B/A : 9/1): 0,43 (Hy).

Acetylierung von (4) zum Octaacetat (7) und Heptaacetat (8)

440 mg (4) wurden wie oben mit 5 ml Pyridin und 3 ml Ac_2O acetyliert; 690 mg eines hellen Schaumes, der auf 90 g Kieselgel mit B/A : 100/3 chromatographiert wurde und in 25-ml-Fractionen aufgefangen wurde. Nach DC-Kontrolle konnten die Fractionen 25—27 und 30—51 vereinigt werden.

25—27 ergaben 270 mg weißen Schaum, der aus *Dip* umkristallisiert wurde; Schmp. 207—209° C.

(7) $C_{31}H_{42}O_{18}$. MS: ($M-18$)⁺ = 684 (1), 642 (4), 629 (100), 669 (16), weitere Bruchstücke durch 60- und 42-Abspaltungen. IR ($CHCl_3$). $\nu_{OH} = 3460$, $\nu_{C=O} = 1750$, R_f -Wert (in $B/A : 9/1$): 0,46 (*Hy*). Fraktionen 30—51 ergaben 140 mg eines amorphen Produktes.

(8) $C_{29}H_{40}O_{17}$. MS: ($M-73$)⁺ = 587 (100), 527 (12), weiters 60- und 42-Abspaltungen. R_f -Wert (in $B/A : 9/1$): 0,38 (*Hy*).

Oxidation des Heptaacetates (8) zum Keton (9)

75 mg (8) wurden in 5 ml Aceton p. a. gelöst und unter Rühren mit 3 Tropfen *Jones-Reagens*⁹ versetzt. Nach 1 Stde. wurde der Überschuß an Reagens mit *Ip* zerstört, die Lösung mit 50 ml H_2O verdünnt und mehrmals mit $CHCl_3$ ausgezogen. Die $CHCl_3$ -Phasen wurden vereinigt, 2mal mit gesätt. $KHCO_3$ -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft. Durch 2malige präparative *DC* konnten 38 mg eines *DC*-einheitlichen, amorphen Produktes erhalten werden, das aus CH_2Cl_2/Dip umkristallisiert wurde; Schmp. 174—178° C.

(9) $C_{29}H_{38}O_{17}$. MS: M^+ = 658 (1), 616 (2), 598 (7), 585 (100), 525 (42), weitere 60- und 42-Abspaltungen. IR (KBr) $\nu_{OH} = 3450$, $\nu_{C=O} = 1750$. R_f -Wert (in $B/A : 9/1$): 0,44 (*Hy*).

Acetylierung von (5) zum Octaacetat (10)

150 mg (5) wurden mit 200 mg frisch geschmolzenem Na-Acetat, 1 ml Pyridin und 2 ml Ac_2O 1 Stde. unter N_2 auf 140° C erwärmt. Nach Abkühlen wurde in Eiswasser gegossen und wie oben aufgearbeitet. 150 mg eines braunen, amorphen Produktes, das, in Essigester gelöst, über Kieselgel filtriert wurde. Das Filtrat wurde eingeengt und aus *Dip* umkristallisiert. 75 mg weiße Kristalle; Schmp. 162—164° C.

(10) $C_{31}H_{42}O_{17}$. MS: ($M-73$)⁺ = 613 (100), 553 (28), 511 (6), 451 (21), 409 (12), 391 (24), 349 (19), 289 (26). R_f -Wert (in $B/A : 9/1$): 0,48 (*Hy*).

Dehydratisierung von Evonin zu (11)

220 mg (1) wurden in 5 ml Acetonitril gelöst, 500 mg Acetyl-p-toluolsulfonat¹⁰ zugegeben und im geschlossenen Röhrchen 4 Stdn. auf 130° C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit H_2O verdünnt, mit $KHCO_3$ versetzt und mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Waschen mit $KHCO_3$ -Lösung und Trocknen mit $NaCl$ erhielt man nach dem Eindampfen einen weißen Schaum, der auf 90 g Kieselgel mit $CHCl_3$ chromatographiert wurde. Man erhielt 157 mg eines *DC*-einheitlichen amorphen Pulvers mit etwas größerem R_f -Wert als Evonin.

(11) $C_{36}H_{41}O_{16}$. MS: M^+ = 743 (100). R_f -Wert (in $B/A : 97/3$): 0,52.

Dehydratisierung von (7) zu (12)

48 mg (7) wurden mit 5 ml Acetylbromid 10 Stdn. im geschloss. Röhrchen auf 100° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde vorsichtig mit Wasser

⁹ C. *Djerassi*, R. R. E. *Engle* und A. *Bowers*, J. Org. Chem. **21**, 1547 (1956).

¹⁰ M. H. *Kanger* und Y. *Mazur*, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 3878 (1968).

zersetzt, die Lösung mehrmals mit CHCl_3 ausgeschüttelt und wie bei (11) aufgearbeitet. Man erhielt 35 mg eines *DC*-einheitlichen Schaumes.

(12) $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_{17}$. MS: $M^+ = 684$ (3), 625 (2,5), 611 (100), 581 (4), weitere 60- und 42-Abspaltungen. R_f -Wert (in $B/A : 9/1$): 0,49 (*Hy*).

Dihydroevonin (13)

200 mg Evonin wurden in 5 ml Methanol gelöst und mit verd. methanol. H_2SO_4 auf einen pH-Wert von 5,5 gestellt. Anschließend wurden insgesamt 40 mg NaBH_4 in kleinen Portionen unter Rühren zugegeben und weitere 15 Min. gerührt. Nach Verdünnen mit 5proz. Na_2CO_3 -Lösung wurde mehrmals mit CHCl_3 extrahiert, die vereinigten CHCl_3 -Phasen mit NaCl getrocknet und eingedampft. 182 mg eines weißen Schaumes, aus dem durch präparative *DC* 46 mg eines *DC*-einheitlichen Produktes erhalten werden konnten.

(13) $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{NO}_{17}$. MS: $M^+ = 763$ (25), 745 (100), 685 (58), IR (CHCl_3): $\nu_{\text{OH}} = 3490$, $\nu_{\text{C=O}} = 1750$. UV(*A*): $\lambda_{\text{max}} = 265$, 225 nm, $\epsilon = 3150$, 6100, R_f -Wert (in $\text{CHCl}_3/A : 97/3$) 0,23. CD: $\Delta \epsilon_{255} = -3,07$ (in *A*).

Hydrierung von (7) zu (14)

260 mg (7) wurden in 8 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 250 mg PtO_2 90 Stdn. bei 65–70° und 100 Atm. hydriert. Der nach Filtrieren und Eindampfen (im Vak.) erhaltene Rückstand bestand in der Hauptmenge (*DC*) aus unverändertem (7) sowie einer geringen Menge einer rascher laufenden Substanz, die durch zweimalige präparative *DC* als weißes amorphes Pulver isoliert werden konnte.

(14) $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_{17}$. MS: $M^+ = 686$ (1), 613 (100), 553 (17), 509 (14), 467 (14), 407 (38), 365 (9), 347 (7), 305 (18). R_f -Wert (in $B/A : 9/1$): 0,49 (*Hy*).

Perjodatoxidation von (4) zu (15)

214 mg (4) wurden in 10 ml H_2O gelöst, mit einer Lösung von 640 mg H_5JO_6 in 3 ml H_2O versetzt und 24 Stdn. bei 20° C im Dunkeln stehen gelassen. Anschließend wurde mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ neutralisiert, der Niederschlag abzentrifugiert und mit *MeOH* gewaschen. Die vereinigten, wäbr. Phasen wurden im Vak. (35°) eingedampft, der Rückstand in kaltem, absol. Methanol aufgenommen, die Lösung zentrifugiert und eingedampft. 160 mg eines *DC*-einheitlichen, hellen Schaumes.

(15) $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_8$. IR (KBr) $\nu_{\text{OH}} = 3400$ cm breit, R_f -Wert (in *Am/Dip/Ip*): 3/3/4: 0,54 (*V/S*), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22^\circ$ ($c = 1,85$, *MeOH*).

Acetylierung von (15) zu (16)

150 mg (15) wurden mit 3 ml Pyridin und 3 ml Ac_2O 60 Stdn. bei 20° C stehengelassen. Nach Aufarbeitung wie bei (6) erhielt man 155 mg eines hellen Harzes, das durch Chromatographie an Kieselgel mit $B/A : 100/5$ gereinigt wurde. Sublimation bei 160°/0,001 Torr ergab eine glasig erstarrte Schmelze.

(16) $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_{13}$. MS: $M^+ = 514$ (15), 454 (60), 441 (100). IR: $\nu_{\text{CO}} = 1750$ cm^{-1} , R_f -Wert ($B/A : 9/1$): 0,41 (*V/S*).

Tosylierung von (4) zu (17)

240 mg (4) wurden in 8 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 1,2 g p-Toluolsulfonchlorid 60 Stdn. bei 35° C unter N₂ stehengelassen. Nach Zugabe einiger Tropfen H₂O wurde weiter mit Wasser verdünnt und wie bei (6) aufgearbeitet. 530 mg eines gelben Schaumes, aus dem durch präparat. DC ein DC-einheitliches Produkt isoliert werden konnte.

(17) C₂₉H₃₆O₁₃S₂. R_f-Wert (in B/A : 9/1): 0,42 (V/S).

Ein analoges Produkt (18) erhält man durch Tosylierung von (5).

(18) R_f-Wert (in B/A : 9/1): 0,39 (V/S).

Desacetylierung von Evonin zu (19) und (20)

350 mg Evonin wurden in Äther gelöst, auf eine Säule (1 cm Durchmesser, 20 cm hoch) mit Al₂O₃, Akt. V., aufgebracht und 48 Stdn. stehengelassen. Anschließend wurde mit Äther/Methanol : 3/1 eluiert und der nach Eindampfen erhaltene Rückstand durch präpar. DC aufgetrennt. Neben viel unverändertem Evonin konnten zwei DC-einheitliche, amorphe Substanzen [(19), (18 mg) und (20), (10 mg)] mit kleinerem R_f-Wert als Evonin isoliert werden.

(19) C₃₄H₄₁NO₁₆. MS: M⁺ = 719 (100), 677 (40), 659 (21). R_f-Wert (CHCl₃/A : 97/3): 0,32.

(20) C₃₂H₃₉NO₁₅. R_f-Wert (CHCl₃/A : 97/3): 0,30.

Desacetylierung von (7) zum Heptaacetat (21)

250 mg (7) wurden wie bei (19) und (20) auf einer Al₂O₃-Säule desacetyliert. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit B/A : 100/3 des Reaktionsproduktes konnten neben unverändertem (7) (Hauptmenge) 50 mg einer polareren, DC-einheitlichen, amorphen Substanz isoliert werden.

(21) C₂₉H₄₀O₁₇. MS: M⁺ = 660 (1), 642 (12), 600 (1), 587 (100), weitere 42- und 60-Abspaltungen. R_f-Wert (in B/A : 9/1): 0,36 (Hy).

Eigentümer: Österreichische Akademie der Wissenschaften, Dr. Ignaz Seipel-Platz 2, A-1010 Wien. — Herausgeber: Österreichische Akademie der Wissenschaften, Dr. Ignaz Seipel-Platz 2, A-1010 Wien, und Verein Österreichischer Chemiker, Eschenbachgasse 9, A-1010 Wien. — Verlag: Springer-Verlag, Mölkerbastel 5, A-1011 Wien. — Für den Textteil verantwortlich: Prof. Dr. Friedrich Kuffner, Währinger Straße 38, A-1090 Wien. — Für den Anzeigenteil verantwortlich: Bruno Schweder, Schweizertalstraße 8-10, A-1130 Wien. — Druck: Adolf Holzhausens Nachfolger, Kandlgasse 19-21, A-1070 Wien

Printed in Austria