

# WISANIN UND ANDERE AMIDE DER 5-(2-METHOXY-4,5-METHYLENDIOXYPHENYL)-2,4-PENTADIENSÄURE

## SYNTHESEN, SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN UND PRÜFUNG AUF ANTIBAKTERIELLE WIRKSAMKEIT<sup>1</sup>

S. LINKE, J. KURZ und H.-J. ZEILER

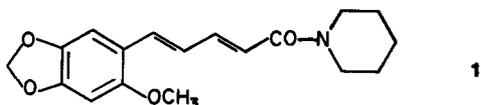
Pharma-Forschungszentrum der BAYER AG, D 5600 Wuppertal-Elberfeld, Deutschland

(Received in Germany 29 September 1977; Received in the UK for publication 13 February 1978)

**Zusammenfassung**—Wisanine, ein Inhaltsstoff von piper guineense (einer Pflanze, von der antibakterielle Wirksamkeiten berichtet sind), und andere Amide der 5-(2-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-2,4-pentadiensäure wurden ausgehend von 3,4-Dioxy-methylen-phenol synthetisiert und spektroskopisch untersucht. Die Amide wurden in vitro und in vivo gegen grampositive und gramnegative Bakterien getestet. Nur einige der Verbindungen sind schwach antibakteriell wirksam.

**Abstract**—Wisanine, a constituent of piper guineense (a plant of which antibacterial activity has been reported and other amides of 5-(2-methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-pentadienoic acid were synthesized from 3,4-dioxy-methylen-phenol and investigated spectroscopically. The amides prepared have been tested against grampositive and gramnegative bacteria. Only some of the amides prepared show weak antibacterial activity.

Wisanine bildet den Hauptbestandteil des Petroläther-Extraktes der Wurzeln des Ashanti-Pfeffers (piper guineense).<sup>2</sup> Chemische und spektroskopische Untersuchungen<sup>2</sup> ergaben die Struktur 1 für dieses dem Piperin<sup>3</sup> verwandten Alkaloids.



Von Piper guineense werden medizinische Verwendungen, u.a. antibakterielle Wirksamkeiten bei venerischen Erkrankungen, beschrieben.<sup>4</sup> Wir berichten hier über Synthese und spektroskopische Untersuchungen von 1 und von einigen anderen Amid der 5-(2-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-2,4-pentadiensäure und deren Prüfung auf antibakterielle Wirksamkeit.

### Chemische Synthesen

Die Darstellung der Amide zeigt das Schema auf der folgenden Seite.

Horner-Wittig-Reaktion des aus Sesamol (3,4-Methylenedioxyphenol) durch Methylieren mit Dimethylsulfat und anschließende Vilsmeier-Reaktion erhältlichen 2-Methoxy-4,5-methylenedioxybenzaldehyds 2<sup>5</sup> mit 4-(Diethylphosphono)-crotonsäure-methylester 3<sup>6</sup> führte zum Pentadiensäureester 4.

Bei dieser in Methanol/Dimethylformamid mit Natriummethylat als Base ausgeführten Umsetzung war die Bildung von Stereoisomeren zu erwarten. Bei der Horner-Wittig-Reaktion haben wir auch zwei isomere Ester im Verhältnis 8:1 isolieren können. Sie unterscheiden sich in ihren spektroskopischen (insbesondere im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum) und in ihren physikalischen

Eigenschaften. Die Schmelzpunkte liegen für das Hauptprodukt 4a bei 148–150°C, für das Nebenprodukt 4b bei 92–93°C.

4a und 4b wurden mit verdünnter ethanolisch/wässriger Natronlauge in nahezu quantitativer Ausbeute zu den Säuren 5a bzw. 5b verseift. Beide Säuren ergaben mit Thionylchlorid Säurechloride, die mit Piperidin zu Piperidinen umgesetzt wurden. Ausgehend von dem in grösserer Menge vorhandenen Ester 4a wurden für biologische Untersuchungen ausserdem noch eine Reihe weiterer Amide (6a–1) synthetisiert.

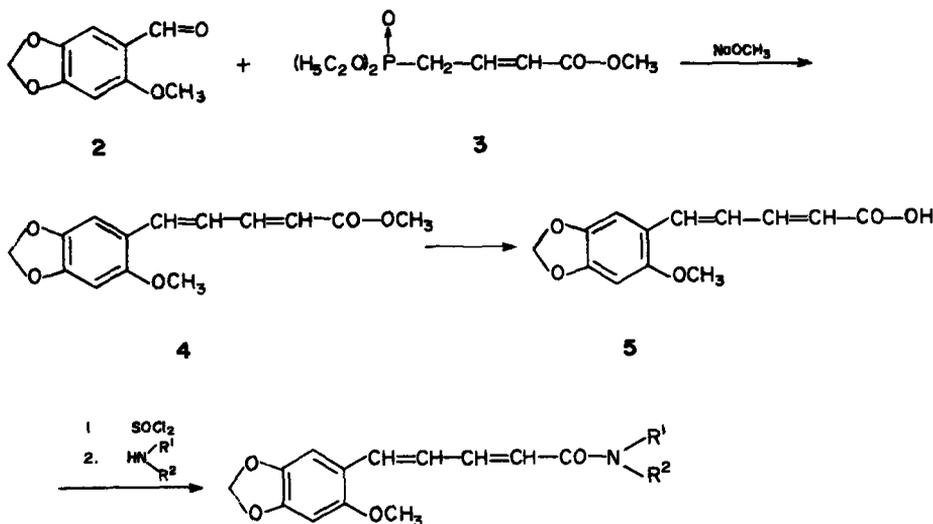
Das aus dem Ester 4a erhaltene Piperidid hat einen Schmelzpunkt von 177–180°C, das aus 4b hergestellte Piperidid schmilzt bei 190°C. Aufgrund des Vergleiches der Schmelzpunkte mit dem des aus piper guineense isolierten Naturstoffes kommt dem aus 4a erhaltenen Piperidid die Konfiguration des natürlichen Wisanins zu. Eine eindeutige stereochemische Zuordnung der isomeren Ester und Piperidide haben wir spektroskopisch vorgenommen.

### Spektroskopische Untersuchungen

Aus den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) der Stereoisomerenpaare 1 und 7 bzw. 4a und 4b wurden für das Spinsystem H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup> und H<sup>5</sup> first order-Werte der chemischen Verschiebungen und der Kopplungskonstanten entnommen. Die Signal-/Struktur-Zuordnung ergibt sich aus den Signalmultiplizitäten und den Linienabständen unter der Annahme, dass das H<sup>2</sup>-Dublett im Vergleich zum H<sup>5</sup>-Dublett bei höherer Feldstärke erscheint.

Ausgehend von diesen first order-Werten wurde das theoretische Spektrum dieses Spinsystems berechnet und iterativ<sup>4</sup> dem experimentellen Spektrum angepasst. Für den RMS-Fehler der einzelnen Uebergänge wurden 0.01 Hz vorgegeben. Die so erhaltenen chemischen Verschiebungen und Absolutwerte der Kopplungskonstanten sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt. Die chemischen Verschiebungen der restlichen Protonen wurden direkt den Spektren entnommen.

<sup>1</sup>Die Berechnung des Spinsystems wurde mit einem 12K Nicolet 1080 Computer und dem Programm ITRCAL durchgeführt.



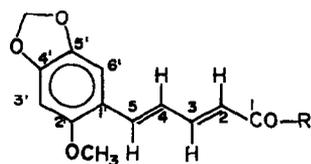
1, 6a-1, 7

-6	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
a	H	H
b	H	CH <sub>3</sub>
c	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>
d	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>
e	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
f	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
g	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
h		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
i		(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>
k		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
l		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>

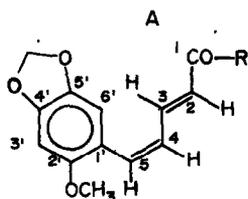
Aus der Grösse und der Vergleichbarkeit der  $J_{23}$ -Kopplungskonstanten ergibt sich für beide Isomerenpaare die E-Konfiguration an  $\Delta$ -2,3. Die Werte der  $J_{45}$ -Kopplungskonstanten lassen erkennen, dass  $\Delta$ -4,5 bei 1 bzw. 4a in der E- und bei 7 bzw. 4b in der Z-Konfiguration vorliegt. Bezüglich der 3,4-Bindung ergibt sich aus der Vergleichbarkeit der  $J_{34}$ -Kopplungskonstanten eine einheitliche Konfiguration. Aufgrund der Grösse der Kopplung ist anzunehmen, dass vorzugsweise die s,E-Konfiguration vorliegt. Den Isomerenpaaren sind daher folgende Strukturen A und B zuzuordnen:

Eine Bestätigung der s,E-Konfiguration an der 3,4-Bindung von 7 bzw. 4b liefert die durch den äusseren Ringstromeffekt des aromatischen Systems bewirkte paramagnetische Verschiebung des H<sup>3</sup>-Signals. Bei der s,Z-Konfiguration wäre dieser Effekt wegen der grösseren Distanz zwischen H<sup>3</sup> und dem aromatischen System nicht zu erwarten.

Da sich die  $J_{34}$ -Kopplungskonstanten der 4 Verbindungen kaum unterscheiden, kann auch bei 1 und 4a für die 3,4-Bindung als bevorzugte räumliche Form die s,E-Konfiguration angenommen werden.



1 : R = N-cyclohexyl  
 4a : R = OCH<sub>3</sub>



7 : R = N-cyclohexyl  
 4b : R = OCH<sub>3</sub>

B

Tabelle 1. Chemische Verschiebungen ( $\delta$ , ppm) und Signalmultiplizitäten\* der Ester 4a und 4b und der Amide 1 und 7 (in CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{TMS} = 0$  ppm)

	H <sup>2</sup>	H <sup>3</sup>	H <sup>4</sup>	H <sup>5</sup>	H(-OCH <sub>2</sub> O-)	H(-OCH <sub>3</sub> )	H(COCH <sub>3</sub> )	H(-N(CH <sub>2</sub> -) <sub>2</sub> -)	H(-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -)	H <sup>7</sup>	H <sup>6</sup>
1	6.39 D	7.44 D,D	6.72 D,D	7.14 D	5.87 S	3.76 S	-	3.54 S, breit	1.62 S, breit	6.44 S	6.92 S
7	6.46 D	7.66 D,D	6.29 T	6.77 D	5.87 S	3.74 S	-	3.54 S, breit	1.62 S, breit	6.49 S	6.82 S
4a	5.90 D	7.45 D,D	6.69 D,D	7.21 D	5.90 S	3.76 S	3.81 S	-	-	6.48 S	6.95 S
4b	5.97 D	7.70 D,D	6.27 T	6.87 D	5.94 S	3.74 S	3.78 S	-	-	6.52 S	6.78 S

\*S = Singulett; D = Dublett; T = Triplett; D, D = Dublett von Dubletts.

Tabelle 2. Absolutwerte (in Hz) der Kopplungskonstanten des Spinsystems H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>5</sup> der Ester 4a und 4b und der Amide 1 und 7

	J <sub>23</sub>	J <sub>24</sub>	J <sub>25</sub>	J <sub>34</sub>	J <sub>35</sub>	J <sub>45</sub>
1	14.7	0.2	0	11.2	0.2	15.7
7	14.7	0.4	0	11.6	0.6	11.6
4a	15.2	0.4	0.4	11.4	0.4	15.8
4b	15.3	0.7	0.8	11.6	0.9	11.7

Die sterischen Unterschiede zwischen den Verbindungstypen A und B machen sich auch bei den chemischen Verschiebungen der H<sup>6</sup>-Signale bemerkbar. Sie liegt bei Verbindungen des Typs A bei tieferem Feld, in der Regel bei  $\delta > 6.90$  ppm. Dieser Befund kann als Kriterium zur Unterscheidung der Verbindungstypen A und B herangezogen werden. Aus Tabelle 3 sind die chemischen Verschiebungen der Singulettsignale für die Verbindungen 6a-6l (Typ A) ersichtlich.

Die UV-Spektren der hier beschriebenen Verbindungen zeigen im Bereich von 220 nm-320 nm eine Reihe von sich z.T. stark überlappenden Absorptionsbanden. Ausserdem tritt eine besonders intensive Absorption zwischen 360 und 380 nm auf. Die Wellenlängen und log  $\epsilon$ -Werte dieser Absorption sind aus Tabelle 4 ersichtlich.

Für das aus piper guineense isolierte Wisarin ist ein Schmelzpunkt von 177-181°C angegeben.<sup>2</sup> Dieser ist in Übereinstimmung mit dem von uns für 1 erhaltenen Wert (177-180°C). Die von uns für 1 erhaltenen spektroskopischen Daten (insbesondere die IR-Wellenzahlen) stimmen mit den in lit.<sup>2</sup> angegebenen Werten nicht vollständig überein. Ueber die Struktur von Wisarin und dessen Identität mit 1 bestehen aber keine Zweifel.

Biologische Untersuchungen und Ergebnisse

Die Amide 1, 7, 4a-l und ihre Vorstufen 4a und 5a wurden im Agarverdünnungstest gegen grampositive (Streptococcus Wacker, Staphylococcus 133) und gramnegative Bakterien (E.coli A 261, E.coli Neumann, Klebsiella 63, Proteus 1017, Pseudomonas B. Pseudomonas W) getestet. 4a, 5a, 1 und 6k zeigen bei 128  $\mu$ g/ml Hemmwirkung bei Streptococcus Wacker; 6a, 6e und 6l sind bei diesem Keim nur in Spuren wirksam. Das Wachstum von Staphylococcus 133 und der gramnegativen Bakterien wird von den Verbindungen nicht oder kaum beeinflusst. Auch Mykoplasmen, die keine als mögliche Penetrationsbarriere für das Präparat fungierende Bakterienzellwand besitzen, werden nicht gehemmt (MHK > 512  $\mu$ g/ml).

Eine Reihe der obigen Präparate wurde auch in vivo an weiblichen CF<sub>1</sub>-Mäusen (Gewicht ca. 20 g) geprüft. Die Infektion erfolgte jeweils intraperitoneal mit den Stämmen Staphylococcus aureus 133, E.coli Neumann, Klebsiella 8085 und Pseudomonas aeruginosa (Walter), behandelt wurde oral (Magensonde) bzw. subkutan. Lediglich 6l zeigte eine gewisse Wirkung bei E.coli Neumann. Alle übrigen Verbindungen sind nicht oder nur in Spuren wirksam.

Wisarin (1) bzw. Okolasin (6h) sind nach diesen in vivo-Befunden nicht das antibakteriell wirksame Prinzip von piper guineense.<sup>8</sup> Die beschriebenen Wirksamkeiten gegen Syphilis und Gonorrhoe könnten darauf beruhen, dass diese Bakterien wesentlich empfindlicher sind. Dabei würde es sich um eine sehr selektive Wirkung handeln.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Tottoli (Fa. Büchi, Flawil/Schweiz) aufgenommen. Sie sind unkorrigiert. Zur Aufnahme der IR-Spektren diente in IR-Spektrophotometer der Fa. Perkin-

Tabelle 3. Chemische Verschiebungen ( $\delta$  ppm, in  $\text{CDCl}_3$ , TMS) der Singulettensignale für Verbindungen des Typs A (6a-6l)

Verbindung†	Chemische Verschiebung: $\delta$ (ppm)			
	H <sup>3</sup>	H <sup>6</sup>	H(OCH <sub>3</sub> )	H(—OCH <sub>2</sub> O—)
6a	6.52	6.95	3.74	5.88
6b	6.46	6.91	3.74	5.86
6c	6.40	6.90	3.70	5.82
6d	6.44	6.92	3.74	5.90
6g	6.43	6.91	3.72	5.84
6h	6.42	6.90	3.72	5.83
6i	6.44	6.93	3.75	5.86
6k	6.45	6.92	3.76	5.86
6l	6.42	6.90	3.72	5.84

†6e und 6f sind in  $\text{CDCl}_3$  nicht löslich.Tabelle 4. Wellenlängen und log  $\epsilon$ -Werte der langwelligen UV-Absorptionsbanden der 5-(2-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-2,4-pentadiensäure und deren Derivate

Verbindung	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	log $\epsilon$
1	371	4.42
7	360	4.14
4a	374	4.36
4b	370	4.18
5a	370	4.30
5b	364	4.17
6a	368	4.33
6b	370	4.33
6c	368	4.38
6d	370	4.41
6e	374	4.38
6f	380	4.44
6g	370	4.36
6h	374	4.34
6i	370	4.35
6k	373	4.41
6	372	4.48

OCH<sub>3</sub>), 938 (O—CH<sub>2</sub>—O)  $\text{cm}^{-1}$ . Weitere intensive Banden bei 1478, 1428, 1188 und 1169  $\text{cm}^{-1}$ .

5-(2-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-(2E,4E)-2,4-pentadiensäure (5a). 69.8 g (0.267 mol) 4a wurden mit einer Lösung von 11.4 g (0.267 mol) Natriumhydroxid in 300 ml ethanol/200 ml Wasser bei Zimmertemp. gerührt. Nach 72 h war eine klare gelbe Lösung entstanden. Man verdünnte mit 500 ml Wasser, säuerte mit Salzsäure an und saugte die gelben Kristalle ab. Nach Waschen mit Wasser wurde aus viel ethanol umkristallisiert. Ausb. 57.6 g (90%), Schmp. 228°C (Lit.<sup>2,8,10</sup> 222–224°C).  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_5$  (248.2) Ber.: C, 62.90; H, 8.87. Gef.: C, 63.0; H, 4.8%. IR(KBr): 1663 (COOH dimer), 1596 (C=C), 1270 und 1043 (Aryl, OCH<sub>3</sub>) 935 (O—CH<sub>2</sub>—O)  $\text{cm}^{-1}$ . Weitere intensive Banden bei 1499, 1428 und 1010  $\text{cm}^{-1}$ .

Wisanin (1). 6.2 g (0.025 mol) 4a wurden in 100 ml abs. Benzol/0.5 ml abs. DMF aufgeschlämmt. Bei Zimmertemp. tropfte man 3.3 g (10% Ueberschuss) Thionylchlorid in 25 ml abs. Benzol zu. Nach einstündigem Erwärmen auf ca. 50°C und Abkühlen auf Zimmertemp. wurde die Säurechloridlösung in einen Tropftrichter überführt. Diese Lösung tropfte man unter Rühren zu 8.5 g (0.1 mol) Piperidin in 100 ml Benzol/5 ml Triethylamin. Nach 2-stündigem Rühren wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit Wasser behandelt und anschließend aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 68%, Schmp. 177–180°C (Lit.<sup>2</sup> 177–181°C).  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  (315.4) Ber.: C, 68.55; H, 6.71; N, 4.44. Gef.: C, 68.75; H, 7.0; N, 4.2%. IR(KBr): 1630 (Amid-CO), 1582 (C=C), 1261 und 1021 (Aryl, OCH<sub>3</sub>), 924 (OCH<sub>2</sub>O)  $\text{cm}^{-1}$ . Weitere starke Banden bei 1480, 1436, 1189, 1151 und 998  $\text{cm}^{-1}$ .

Amide der 5-(2-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-(2E,4Z)-2,4-pentadiensäure 6a-k. Die Synthese dieser Amide erfolgte nach der Synthesevorschrift für 1.

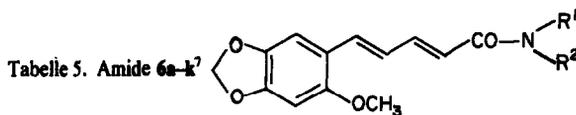
5-(2-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-(2E,4Z)-2,4-pentadiensäure (5b). 4 g (0.0153 mol) Ester 4b wurden mit der Lösung von 1 g (0.025 mol) Aetzatron in 100 ml Wasser/150 ml ethanol drei Tage bei Zimmertemp. gerührt. Die dann klare gelbe Lösung stellte man mit Salzsäure auf ca. pH 2, saugte die gelben Kristalle ab und kristallisierte aus ethanol um. Ausb. 3.0 g (81%), Schmp. 216–217°C.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_5$  (248.2) Ber.: C, 62.90; H, 4.87. Gef.: C, 62.8; H, 4.8%. IR(KBr): 1683 (COOH dimer), 1607 (C=C), 1273 und 1036 (Ar, OCH<sub>3</sub>), 934 (O—CH<sub>2</sub>—O)  $\text{cm}^{-1}$ . Weitere intensive Banden bei 1502, 1314, 1191 und 1001  $\text{cm}^{-1}$ .

5-(2-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-(2E,4Z)-2,4-pentadienoylpiperazid (7). 2.5 g (0.01 mol) 5b wurden in 150 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Nach der Zugabe von 1 g (0.01 mol) Triethylamin kühlte man auf –10°C und tropfte 1 g (0.01 mol) Chlorameisensäureethylester in 10 ml abs. Tetrahydrofuran zu, rührte 30 min. nach und fügte dann 0.85 g (0.011 mol) Piperidin in 20 ml abs. Tetrahydrofuran tropfenweise zu. Nach einstündigem Nachrühren liess man über Nacht auf Zimmertemp. kommen, goss in Wasser und extrahierte mit Chloroform. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Acetonitril wurden 2.6 g (82%) erhalten, Schmp. 189–190°C.  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$  (315.4) Ber.: C, 68.55; H, 6.71; N, 4.44. Gef.: C, 68.8; H, 6.9; N, 4.3%. IR(KBr): 1636 (Amid-CO), 1592 (C=C), 1257 und 1030 (Aryl, OCH<sub>3</sub>), 928 (O—CH<sub>2</sub>—

Elmer, Modell 256, zur Aufnahme der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren ein Spektrophotometer der Fa. Varian Associates, Modell HA 100. Die chemischen Verschiebungen wurden gegen TMS als interner Standard bestimmt. Die UV-Spektren wurden mit einem Coleman-Recording Spektrophotometer, Hitachi EPS 3T aufgenommen. Die Analysen wurden in unserem analytischen Laboratorium bestimmt.

4-(Diethylphosphono)-crotonsäuremethylester (3) und 2-Methoxy-4,5-methylenedioxybenzaldehyd (2) konnten nach Lit.<sup>5,6</sup> erhalten werden.

5-(2-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-(2E,4E)-2,4-pentadiensäuremethylester (4a) und -(2E,4Z)-2,4-pentadiensäuremethylester (4b). Zu der Lösung von 36.2 g (0.2 mol) 2 und 47.2 g (0.2 mol) 3 in 300 ml abs. Tetrahydrofuran tropfte man unter Stickstoff 10.8 g (0.2 mol) Natriummethylat, gelöst in 200 ml abs. Methanol. Nach Rühren über Nacht und Zugabe von 1 Liter Eiswasser wurden die angefallenen gelben Kristalle abgesaugt. Umkristallisieren aus ethanol (2x) und Waschbenzin ergab 29.9 g (57%) 4a, Schmp. 148–150°C.  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5$  (262.3) Ber.: C, 64.12; H, 5.38. Gef.: C, 64.2; H, 5.5%. IR(KBr): 1705 (Ester-CO), 1606 (C=C), 1273 und 1040 (Aryl, OCH<sub>3</sub>), 934 (O—CH<sub>2</sub>—O)  $\text{cm}^{-1}$ . Weitere intensive Banden bei 1486, 1469, 1157 und 1131  $\text{cm}^{-1}$ . Aus den ethanolischen Mutterlaugen wurden nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Methanol 4.3 g (8.2%) eines weiteren Produktes (4b) isoliert, Schmp. 92–93°C.  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5$  (262.3) Ber.: C, 64.12; H, 5.38. Gef.: C, 63.9; H, 5.4%. IR(KBr): 1701 (Ester-CO), 1611 (C=C), 1267 und 1037 (Aryl,



6	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse) und Analysen
a	H	H	74	197-198	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> (247.3) Ber. C 63.14 H 5.30 N 5.67 Gef. C 63.0 H 5.6 N 5.6
b	H	CH <sub>3</sub>	47	210-212	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> (261.3) Ber. N 5.36 Gef. N 5.3
c	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	89	136	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> (331.4) Ber. N 4.23 Gef. N 4.3
d	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	58	194-195	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> (305.3) Ber. C 62.94 H 6.27 N 4.59 Gef. C 61.8 H 6.2 N 4.5
e	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	47	210-212	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> (323.4) Ber. N 4.33 Gef. N 4.3
f	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	54	220-221	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>4</sub> (357.8) Ber. Cl 9.91 N 3.91 Gef. Cl 10.1 N 3.9
g	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	70	128-129	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> (303.4) Ber. N 4.62 Gef. N 4.7
h		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	62	170-173†	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> (301.3) Ber. C 67.76 H 6.36 N 4.65 Gef. C 67.6 H 6.4 N 4.6
i		(CH <sub>3</sub> ) <sub>12</sub>	64	166-167	C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>4</sub> (413.6) Ber. C 72.61 H 8.53 N 3.39 Gef. C 72.8 H 8.4 N 3.2
k		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	73	130-131	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> (317.3) Ber. C 64.34 H 6.03 N 4.43 Gef. C 64.1 H 6.0 N 4.5
l		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	47	100-101	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (330.4) Ber. C 65.44 H 6.71 N 8.48 Gef. C 65.2 H 6.9 N 8.3

†Lit.<sup>7</sup>: Schmp. 172-174°C.

O) cm<sup>-1</sup>. Weitere intensive Banden bei 1497, 1480, 1268, 1191 und 1030 cm<sup>-1</sup>.

LITERATUR

<sup>1</sup>Herrn Prof. Dr. H. A. Offe zum 65. Geburtstag gewidmet.  
<sup>2</sup>I. Addae-Mensah, F. G. Torto und J. Baxter, *Tetrahedron Letters* 3049 (1976).  
<sup>3</sup>R. Grewe, W. Freist, H. Neumann und S. Kersten, *Chem. Ber.* 103, 3752 (1970) und die dort zitierte Literatur.  
<sup>4</sup>Ref. 2, Fussnote 1.  
<sup>5</sup>K. Fukui und M. Nakayama, *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect.* (Nippon Kagaku Zasshi) 84, 606 (1963), [*Chem. Abstr.* 60, 5385 (1964)]; F. Dallacker, W. Edelmann und A. Weisser, *Liebigs Ann. Chem.* 719, 112 (1968).  
<sup>6</sup>R. S. Burden und L. Crombie, *J. Chem. Soc. C*, 2480 (1969).  
<sup>7</sup>Das Amid 6a ("Okolasin") ist inzwischen aus dem Samen von *piper guineense* isoliert worden: B. L. Sondengam, S. F. Kimbu,

T. Njimi, J. I. Okogun und D. E. U. Ekong, *Tetrahedron Letters* 367 (1977).

<sup>8</sup>Die Synthese von Dihydrowisainin, eines weiteren Bestandteiles von *piper guineense* [B. L. Sondengam und S. F. Kimbu, *Tetrahedron Letters* 69 (1977)], wird z.Zt. ausgeführt.

<sup>9</sup>Anmerkungen bei der Korrektur: Synthesen von Wisainin bzw. Wisainin und Okolasin sind in der Zwischenzeit von anderen Arbeitskreisen bekannt geworden: L. Crombie, G. Pattenden und G. Stemp, *Phytochemistry* 16, 1437 (1977); O. P. Vig, M. Lal, I. R. Trehan und S. Singh, *Indian J. Chem., Sect. B* 15, 950 (1977) und H. D. Scharf, J. Janus, F. Dallacker und R. Morcinek (H. D. Scharf, Privat-mitteilung).

Über Alkaloid aus *piper guineense* sind weitere Veröffentlichungen erschienen: I. Addae-Mensah, F. G. Torto, C. I. Dimonyeka, I. Baxter und J. K. Sanders, *Phytochemistry* 16, 757 (1977); B. L. Sondengam, S. F. Kimbu und J. D. Connolly, *Phytochemistry* 16, 1121 (1977) und J. I. Okogun, B. L. Sondengam und S. F. Kimbu, *Phytochemistry* 16, 1295 (1977).