Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1623 – 1633

Inhaltsstoffe Westafrikanischer Arzneipflanzen, X[1)]

Untersuchung der Inhaltsstoffe von *Hexalobus crispiflorus*

*Hans Achenbach**[a], *Christian Renner*[a] und *Ivan Addae-Mensah*[b]

Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg[a],
Schuhstraße 19, D-8520 Erlangen

Department of Chemistry, University of Ghana[b],
Legon, Ghana

Eingegangen am 5. April 1982

Aus dem Methanolextrakt der westafrikanischen Annonacee *Hexalobus crispiflorus* wurden 12 Alkaloide isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt. Neben 5 bereits bekannten Verbindungen der Aporphin-Gruppe und Squamolon (**5a**) fielen dabei auch die neuen Alkaloide **1e**, **2a** – **2c** und **3** sowie **5b** an. Mit **2a** – **2c** wurden erstmals *N*-Formyl- bzw. *N*-Carbamoylnoraporphine aufgefunden.

Constituents of West African Medicinal Plants, X[1)]. – Investigation of the Constituents of *Hexalobus crispiflorus*

From the methanolic extract of the West African Annonaceae *Hexalobus crispiflorus* 12 alkaloids were isolated and their structures determined. Besides 5 already known compounds of the aporphine series and squamolon (**5a**) the new alkaloids **1e**, **2a** – **2c**, **3**, and also **5b** were found, among them **2a** – **2c** which belong to the hitherto unknown group of *N*-formyl- and *N*-carbamoylnoraporphines, respectively.

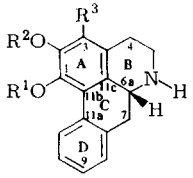
Im Zusammenhang mit der Untersuchung der Inhaltsstoffe westafrikanischer Arzneipflanzen[2)] haben wir uns für die Annonacee *Hexalobus crispiflorus* interessiert. Es handelt sich bei dieser Pflanze um einen bis zu 30 m hoch wachsenden Baum, der in West- und Zentralafrika beheimatet ist und dessen Rinde medizinische Verwendung findet[3)].

Wir haben die gemahlene Stammrinde mit Methanol extrahiert und daraus einen basischen Chloroformauszug und einen nichtbasischen Benzolauszug hergestellt. Beide Auszüge wurden durch sukzessive Säulenchromatographie an verschiedenen Sorbentien aufgetrennt, wobei 6 bekannte und 6 neue Alkaloide anfielen, die in Tab. 1 zusammengestellt sind.

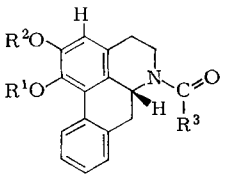
Die Strukturfestlegung der bereits literaturbekannten Alkaloide **1a** – **1d** und **4** beruht auf der Übereinstimmung der physikalisch-chemischen und insbesondere der spektroskopischen Eigenschaften mit den Literaturangaben (Tab. 1).

Für die Strukturermittlung der neuen Verbindungen waren die Protonenresonanzspektren von besonderer Bedeutung[8)]. Soweit es die verfügbaren Substanzmengen erlaubten, wurden auch die ^{13}C-NMR-Spektren mit herangezogen, wobei wir uns unter

© Verlag Chemie GmbH, D-6940 Weinheim, 1982
0170 – 2041/82/0909 – 1623 $ 02.50/0

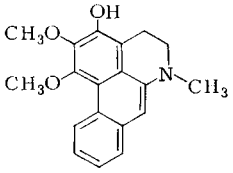


1a-e

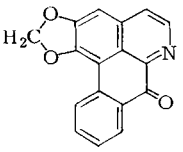


2a-c

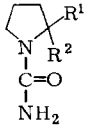
	R^1	R^2	R^3
1a	$-CH_2-$		H
1b	CH_3	H	H
1c	CH_3	CH_3	H
1d	$-CH_2-$		OCH_3
1e	CH_3	CH_3	OH
2a	$-CH_2-$		H
2b	CH_3	H	NH_2
2c	$-CH_2-$		NH_2
5a	=O		–
5b	OCH_3	H	–



3



4



5a, b

Tab. 1. Aus *Hexalobus crispiflorus* isolierte Alkaloide

Isolierte Substanz	Formel Nr.	Schmp. [°C]	$[\alpha]_D$	Gehalt[a] [$\cdot 10^{-3}$%]	Lit.
Anonain	**1a**	122 – 123	– 64°	3	4)
Asimilobin	**1b**	178 – 180	– 202°	1	4)
Nornuciferin	**1c**	128 – 129	– 140°	0.3	4)
Norstephalagin	**1d**	94 – 95	– 35°	0.4	5)
3-Hydroxynornuciferin	**1e**	194 – 195	– 68°	0.1	–
N-Formylanonain	**2a**	249 – 250	– 331°	0.02	–
N-Carbamoylasimilobin	**2b**	218 (Zers.)	– 368°	0.1	–
N-Carbamoylanonain	**2c**	172 (Zers.)	– 336°	0.15	–
3-Hydroxy-6a,7-dehydro-nuciferin	**3**	–	–	0.04	–
Liriodenin	**4**	281 – 282	–	0.5	4)
2-Oxo-1-pyrrolidincarb-oxamid (Squamolon)	**5a**	146 – 147	–	0.3	6,7)
2-Methoxy-1-pyrrolidin-carboxamid	**5b**	96 – 98	± 0°	0.7	–

[a] Methanolextrakt = 100%; Gehaltsangabe beruht auf Schätzungen, da die meisten Substanzen in mehreren Fraktionen anfielen.

anderem auf kürzlich publizierte umfangreichere Daten aus der Aporphin-Reihe stützen konnten[9].

Im Gegensatz zu den Aporphinen[8] erscheinen bei den Noraporphinen **1** und den *N*-Acylnoraporphinen **2** die Resonanzsignale zweier Protonen von den anderen nicht aromatischen Protonen separiert; ihre Zuordnung zu 5-H*) und 6a-H*) ergibt sich aus

*) Molekülgerüst-Numerierung bei **1a, 1d, 2a** und **2c** ohne Berücksichtigung des Dioxolanringes.

Tab. 2. Signallagen (δ-Werte) der nicht aromatischen Protonen in den ^{1}H-NMR-Spektren (250 MHz) von **1a – e** und **2a – c** (Kopplungskonstanten J in Hz)

Protonen[a]	**1a**	**1b**	**1c**	**1d**	**1e**	**2a** *Z*-Form	**2a** *E*-Form	**2b**	**2c**
6a-H	3.94 (dd) J_1 = 13.5, J_2 = 5	3.88 (dd) J_1 = 13, J_2 = 5	3.83 (dd) J_1 = 13, J_2 = 5	3.94 (dd) J_1 = 13.5, J_2 = 5	3.82 (dd) J_1 = 13.5, J_2 = 5	5.06 (dd) J_1 = 14, J_2 = 4.5	4.62 (dd) J_1 = 14.5, J_2 = 4.5	4.48 (dd) J_1 = 12.5, J_2 = 5.5	4.67 (dd) J_1 = 13.5, J_2 = 4
5-H	3.34 (m)	3.43 (m)	3.38 (m)	3.44 (m)	3.44 (m)	3.83 (ddd) J_1 = 12.5, J_2 = 4.5, J_3 = 2	4.48 (ddd) J_1 = 12.5, J_2 = 4.5, J_3 = 3.5	4.40 (m)	4.37 (m)
5-H′, 4-H, 4-H′, 7-H, 7-H′	3.06 – 2.58 (m)	3.10 – 2.63 (m)	3.09 – 2.62 (m)	3.02 – 2.70 (m)	3.05 – 2.69 (m)	3.45 – 2.67 (m)		3.05 – 2.61 (m)	3.12 – 2.61 (m)

[a] Molekülgerüst-Numerierung bei **1a, 1d, 2a** und **2c** ohne Berücksichtigung des Dioxolanringes.

der beobachteten Multiplizität und der Tatsache, daß diese Signale bei Entkopplungsexperimenten keinerlei Kopplung miteinander zeigen. Durch *N*-Methylierung (vom Noraporphin zum Aporphin) wird eine Hochfeldverschiebung induziert, während in *N*-Acyl- und *N*-Carbamoylnoraporphinen diese Protonen mit einer deutlichen Tieffeldverschiebung auftreten (Tab. 2). Auf die räumlich weiter entfernten Protonen oder auf die Substituenten am Ring A wirkt sich eine *N*-Substitution nicht nennenswert aus.

Während sich die Struktur des 1,2,3-substituierten Noraporphins **1d** wegen der Methylendioxygruppe eindeutig aus der Lage des OCH_3-Signals ableiten läßt, erforderte bei der Strukturaufklärung von **1e** die Festlegung der OH-Gruppe an C-2 oder C-3 einen besonderen Aufwand: Anhand der ^{13}C-Resonanzen der Atome des Ringes A konnte zwischen den Strukturalternativen nicht entschieden werden, da die beobachteten Signallagen aufgrund des hohen Substitutionsgrades deutlich von den Werten abweichen, die sich aus den üblichen Inkrementberechnungen ergeben; eine Zuordnung der ^{13}C-Signale war erst im nachhinein möglich (Abb. 1).

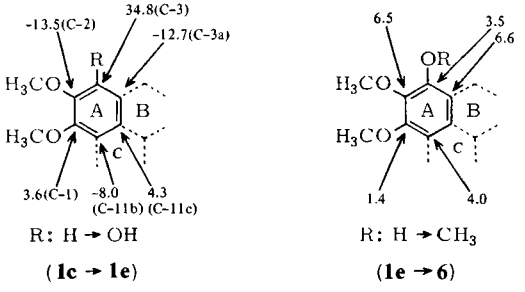


Abb. 1. Veränderung der ^{13}C-Resonanzsignale ($\Delta\delta$) am Ring A beim Übergang **1c** → **1e** sowie **1e** → 3-Methoxynuciferin (**6**) (Basiswerte im experimentellen Teil)

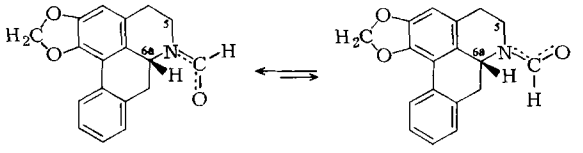
Im Protonenresonanzspektrum von **1e** zeigen NOE-Experimente eine Wechselwirkung beider OCH_3-Gruppen mit 11-H an und machen damit eine 1,2-Dimethoxy-Struktur wahrscheinlich.

Die eindeutige Substituentenfestlegung gelang durch massenspektrometrische Untersuchungen[2]: In diesem Zusammenhang wurde ein spezieller Fragmentierungsprozess genauer studiert, der in *N*-Acetylnoraporphinen charakteristisch unter Eliminierung des Substituenten an C-3 verläuft.

Die Erkennung der 1,2,3-substituierten Dehydroaporphin-Struktur für **3** ist relativ einfach aus den spektroskopischen Daten möglich. Protonenaustausch-Versuche verliefen in Übereinstimmung mit Lit.[10] unter Beteiligung von 7-H. Die Substituentenfestlegung am Ring A erfolgte anhand des *O*-Acetylderivates: Es konnte bewiesen werden, daß dieses Derivat mit *O*-Acetyl-*N*-methyl-6a,7-dehydro-**1e** identisch ist, das wir in drei eindeutigen Reaktionsschritten aus **1e** hergestellt haben[2].

Als Alkaloid mit relativ geringer Polarität fiel aus dem Chloroformauszug Verbindung **2a** an, deren Massen- und ^1H-NMR-Spektren weitgehende Ähnlichkeit mit *N*-Acetyl-**1a** aufweisen: So beobachtet man die für unsymmetrisch substituierte Amide typische „Verdoppelung" von Protonenresonanzsignalen als Folge der gehinderten Ro-

tation um die CO – N-Bindung[11]. Dieser Effekt ist besonders signifikant für die Signale von 5-H und 6a-H*) sowie zwei Singuletts (insgesamt 1 H) bei δ = 8.27 und 8.40, die einem *N*-Formylproton entsprechen. Aufgrund der Integrale dieser Signale liegen unter Meßbedingungen beide Konformere im Verhältnis 3:1 nebeneinander vor. Aus der stärkeren Tieffeldverschiebung von 6a-H*) im stabileren Konformeren läßt sich ableiten, daß sich hier die Carbonylgruppe in räumlicher Nachbarschaft zu 6a-H*) befindet[11] und **2a** daher bevorzugt in der *Z*-Form vorliegt.

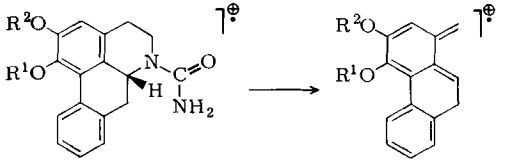


Z-Form *E*-Form

2a*)

Die Alkaloide **2b** und **2c** wurden aus dem Benzolauszug isoliert. Für die Strukturableitung waren die Massenspektren von besonderer Bedeutung: Beide Verbindungen enthalten zwei Stickstoffatome, die massenspektrometrisch sehr leicht beim Übergang zu den Base Peaks **a** abgespalten werden (Schema 1). H/D-Austausch-Experimente zeigten außerdem, daß die beim Übergang $M^+ \rightarrow$ **a** eliminierte Gruppe $C_2H_4N_2O$ zwei austauschbare Wasserstoffatome besitzt.

Schema 1. Bildung des Schlüsselfragmentes **a** durch Elektronenstoß-induzierte Öffnung des Ringes B



Daraus ergeben sich die Strukturen von Noraporphinen mit *N*-Carbamoyl-Anordnung. Mit diesen Befunden stimmt auch die für Harnstoffderivate typische Lage der ^{13}C-Resonanz des Carbonyl-Kohlenstoffatoms von **2c** überein[12].

Die Verbindungen **2a – c** haben wir auch durch Partialsynthese aus **1a** bzw. **1b** hergestellt.

Die absolute Konfiguration an C-6a kann bei Aporphin- und Noraporphin-Alkaloiden aus dem Vorzeichen des $[\alpha]_D$-Wertes abgeleitet werden[13]; *N*-Acylierung hat offensichtlich keinen Einfluß auf diesen Zusammenhang: Da alle von uns isolierten Verbindungen des Typs **1** und **2** negative Drehwerte besitzen, liegt durchgehend *R*-Konfiguration am chiralen Zentrum vor.

Neben den Verbindungen der Struktur-Typen **1 – 4**, die den Aporphin-Alkaloiden zuzurechnen sind, haben wir in *Hexalobus crispiflorus* noch die 1-Pyrrolidincarboxamide

*) Molekülgerüst-Numerierung ohne Berücksichtigung des Dioxolanringes.

5a und **5b** aufgefunden. Die angegebenen Strukturen wurden aus spektroskopischen und insbesondere massenspektrometrischen Untersuchungen abgeleitet. **5a** haben wir daneben auch nach bekannter Vorschrift[7] hergestellt. Einen wesentlichen Hinweis auf die ungewöhnliche Carbinolamin-Methylether-Gruppierung in **5b** erhielten wir aus Hydrierungsexperimenten, wobei **5b** nahezu quantitativ in 1-Pyrrolidincarboxamid übergeht. Zur weiteren Absicherung dieses Strukturelementes haben wir die ^{13}C-NMR-Daten von **5b** mit denjenigen des 1-Acetyl-2-methoxypyrrolidins verglichen, das durch anodische Oxidation aus 1-Acetylpyrrolidin zugänglich ist[14]; wir konnten dabei (mit Ausnahme der Signale der 1-Acetylgruppe) volle Übereinstimmung feststellen.

Während **5a** chemisch stabil ist, muß für **5b** die Bildung als Artefakt aus einer nicht näher bekannten genuinen Vorstufe in Betracht gezogen werden. Denn für diese chirale Struktur war keine optische Aktivität nachweisbar; außerdem ist die labile Carbinolamin-Methylether-Gruppierung ein Strukturelement, an dessen Entstehung das Extraktionsmittel Methanol beteiligt sein könnte. So lassen sich beispielsweise 5-Alkoxypyrrolidinone durch Kochen in Alkohol in Gegenwart von Säurespuren umalkylieren[15]. Untersuchungen zur Klärung dieser Frage sind im Gange.

Alkaloide der Aporphin-Reihe werden in Annonaceen häufig angetroffen[4]. Insbesondere sind Anonain (**1a**), Asimilobin (**1b**) und Nornuciferin (**1c**) nicht selten und schon länger bekannt, ebenso das 7-Oxoaporphin Liriodenin (**4**); dagegen wurde Norstephalagin (**1d**) erst kürzlich beschrieben[5]. Die Alkaloide **1e**, **2a–c** sowie **3** sind jedoch neu. Von besonderer Bedeutung erscheint uns die Auffindung der *N*-Formyl- und *N*-Carbamoylverbindungen, da in ihnen ein für Alkaloide äußerst ungewöhnliches Strukturelement vorliegt.

2-Oxo-1-pyrrolidincarboxamid (**5a**) wurde bereits 1972 als Inhaltsstoff von *Annona squamosa* isoliert und daher Squamolon genannt[6]. Die ursprünglich für Squamolon vorgeschlagene Struktur des Perhydro-1,3-diazepin-2,4-dions[6] mußte 1980 als Ergebnis synthetischer Studien revidiert werden[7].

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Gesellschaft für technische Zusammenarbeit* (GTZ) für Sachbeihilfen. Herrn Prof. Dr. *H. Jensen*, Hoechst AG, Frankfurt, gilt unser Dank für die Überlassung von 1-Acetyl-2-methoxypyrrolidin. Mister *A. A. Enti*, Forestry Enterprises Ltd., Accra, Ghana, danken wir für die Beschaffung des Pflanzenmaterials.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop (Reichert). – IR-Spektren (in KBr, falls nicht anders vermerkt): Spektrophotometer 457 (Perkin-Elmer). – Elektronenspektren (in EtOH-UVASOL, falls nicht anders vermerkt): Spektralphotometer DMR 21 (Zeiss). – ^{1}H-NMR-Spektren*): FT-Kernresonanzspektrometer WM 250 (Bruker-Physik); Lösungsmittel (falls nicht anders vermerkt) Deuteriochloroform ($CDCl_3$); innerer Standard Tetramethylsilan. – ^{13}C-NMR-Spektren*): FT-Kernresonanzspektrometer WP 80 (Bruker-Physik) und WM 250 (Bruker-Physik); Lösungsmittel $CDCl_3$; innerer Standard Tetramethylsilan. – Massenspektren, falls nicht anders

*) Die Zuordnungen der Daten für **1a**, **1d**, **2a** und **2c** beziehen sich auf eine Molekülgerüst-Numerierung, in die der Dioxolanring nicht einbezogen ist.

vermerkt: MAT 312 (Finnigan-MAT); Elektronenstoß mit 70 eV; Ionenquellentemperatur ca. 200 °C; Einlaßsystem Schubstange. Die Daten sind aufgeführt für $m/e > 150$ und für relative Intensitäten > 10%. – Hochaufgelöste MS-Daten: Gleiches Instrument wie für Massenspektren; „Peak-matching" bei $M/\Delta M = 10000$. – Drehwerte: Polarimeter 141 (Perkin-Elmer). – Analytische Dünnschichtchromatographie (DC): Platten mit Kieselgel N/UV_{254} (Macherey-Nagel), Schichtdicke 0.25 mm (nach Lufttrocknung erfolgt die Aktivierung bei 105 °C/30 min), und Nanoplatten $SIL\text{-}20/UV_{254}$ (Macherey-Nagel); Detektion: UV-Licht, Ce(IV)-ammoniumsulfat-Reagens Nr. 39 nach *Stahl*[16] oder Anisaldehyd-Reagens Nr. 15 nach *Stahl*[17]. – Sorbentien für die Säulenchromatographie (SC): Sephadex LH 20 (Pharmacia), Kieselgel 60 (Macherey-Nagel), Aluminiumoxid, basisch, Aktivität II – III (Woelm). – Standardlaufmittelsysteme für SC und DC: Lm 1 = Chloroform/Methanol (9:1), Lm 2 = Chloroform/Methanol (98:2), Lm 3 = Chloroform/Methanol (95:5).

Herkunft und Aufarbeitung des Pflanzenmaterials (basischer Auszug): Beides ist in Lit.[2] beschrieben; 2.3 kg Stammrinde ergaben 180 g trockenen Methanolextrakt, aus dem in vier Ansätzen (je 45 g) insgesamt 4.3 g Rohbasengemisch erhalten wurden.

Trennung des Rohbasengemisches: Das Rohbasengemisch wurde in zwei Portionen (je 2.15 g) an 220 g Sephadex LH 20 (Säulendurchmesser 4 cm) mit Chloroform/Methanol (3:7) in 140 Fraktionen (je 5 ml) aufgetrennt, die nach DC-Kontrolle (Lm 1) wie folgt vereinigt wurden: Nr. 1 – 40: A1 (1.76 g), Nr. 41 – 55: A2 (1.08 g), Nr. 56 – 78: A3 (0.77 g), Nr. 79 – 99: A4 (0.60 g), Nr. 100 – 140: A5 (0.08 g).

Trennung der Sammelfraktion A3: 770 mg A3 wurden an 78 g Kieselgel (Säulendurchmesser 2.5 cm) mit Lm 1 in 200 Fraktionen (je 2 ml) aufgetrennt, die nach DC-Kontrolle (Lm 1) zu den Sammelfraktionen B vereinigt wurden: Nr. 1 – 10: B1 (15 mg), Nr. 11 – 20: B2 (180 mg), 21 – 35: B3 (145 mg), Nr. 36 – 50: B4 (133 mg), Nr. 51 – 79: B5 (67 mg), Nr. 80 – 94: B6 (28 mg), Nr. 95 – 200: B7 (171 mg).

Trennung der Sammelfraktion A2: 1.08 g A2 wurden an 130 g Kieselgel (Säulendurchmesser 4 cm) mit Lm 1 in 140 Fraktionen (je 3 ml) aufgetrennt, die nach DC-Kontrolle (Lm 1) wie folgt vereinigt wurden: Nr. 1 – 54: C1 (440 mg), Nr. 55 – 85: C2 (438 mg), Nr. 86 – 140: C3 (166 mg).

Trennung der Sammelfraktion C2: 438 mg C2 wurden an 44 g Aluminiumoxid (Säulendurchmesser 1.5 cm) mit Lm 2 in 200 Fraktionen (je 2 ml) aufgetrennt, die nach DC-Kontrolle (Lm 1) wie folgt vereinigt wurden: Nr. 1 – 13: D1 (53 mg), Nr. 22 – 47: D2 (180 mg), Nr. 60 – 200: D3 (40 mg).

Benzolauszug: Die beim basischen Chloroformauszug aus 45 g Methanolextrakt angefallene benzolische Lösung (vgl. Lit.[2]) wurde getrocknet und filtriert. Nach dem Einengen i. Vak. blieben 200 mg braunes Öl (= Benzolextrakt) zurück.

Trennung des Benzolextraktes: 200 mg Benzolextrakt wurden an 220 g Sephadex LH 20 (Säulendurchmesser 4 cm) mit Chloroform/Methanol (3:7) in 170 Fraktionen (je 3 ml) zerlegt, die nach DC-Kontrolle (Lm 1) wie folgt vereinigt wurden: Nr. 1 – 51: E1 (130 mg), Nr. 52 – 68: E2 (33 mg), Nr. 69 – 86: E3 (26 mg), Nr. 87 – 170: E4 (9 mg).

Trennung der Sammelfraktion E3: 26 mg E3 wurden an 6 g basischem Aluminiumoxid (Säulendurchmesser 1 cm) mit Lm 2 in 30 Fraktionen (je 1 ml) aufgetrennt und nach DC-Kontrolle (Lm 1) wie folgt vereinigt: Nr. 1 – 22: F1 (20 mg), Nr. 23 – 26: F2 (2 mg).

Trennung der Sammelfraktion E4: 9 mg E4 wurden an 6 g basischem Aluminiumoxid (Säulendurchmesser 1 cm) mit Lm 2 in 20 Fraktionen (je 0.5 ml) aufgetrennt und nach DC-Kontrolle (Lm 1) wie folgt vereinigt: Nr. 1 – 13: G1 (3 mg), Nr. 14 – 20: G2 (5 mg).

Anonain (**1a**) – *(R)-6,7,7a,8-Tetrahydro-5H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[6,5,4-de]chinolin:* Fraktion B4 wurde an 14 g basischem Aluminiumoxid (Säulendurchmesser 1 cm) mit Lm 2 in 40 Fraktionen (je 2 ml) aufgetrennt. Die vereinigten Fraktionen Nr. 10–19 ergaben beim Einengen 100 mg **1a**, das aus Aceton als farblose Nadeln mit Schmp. 122–123 °C (Lit.[4]: 122 °C) und $[\alpha]_D^{20} = -64°$ ($c = 0.82$ in Ethanol) ⟨Lit.[4]: $[\alpha]_D^{31} = -68°$ ($c = 0.77$ in Ethanol)⟩ anfiel. – DC (Lm 1): $R_F = 0.18$; Ce(IV): violett. – IR, UV, ^{1}H-NMR und MS in Übereinstimmung mit Lit.[4]. – ^{13}C-NMR (20.1 MHz): δ = 142.5 (s; C-1), 146.8 (s; C-2), 108.0 (d; C-3), 128.7 (s; C-3a), 29.6 (t; C-4), 43.6 (t; C-5), 53.6 (d; C-6a), 37.4 (t; C-7), 135.4 (s; C-7a), 128.1 und 127.5 und 127.1 und 127.0 (C-8, C-9, C-10, C-11, C-11c), 131.4 (s; C-11a), 116.3 (s; C-11b), 100.6 (t; OCH_2O).

Asimilobin (**1b**) – *(R)-5,6,6a,7-Tetrahydro-1-methoxy-4H-dibenzo[de,g]chinolin-2-ol:* Nach SC-Reinigung von Fraktion B7 an basischem Aluminiumoxid mit Lm 2 kristallisierte **1b** aus Aceton mit Schmp. 178–180 °C (Lit.[4]: 177–179 °C) und $[\alpha]_D^{20} = -202°$ ($c = 1.03$ in Chloroform) ⟨Lit.[4]: $[\alpha]_D^{14} = -213°$ ($c = 0.64$ in Chloroform)⟩. – DC (Lm 1): $R_F = 0.11$; Ce(IV): rotviolett. – UV, ^{1}H-NMR und MS in Übereinstimmung mit Lit.[4]. – ^{13}C-NMR (20.1 MHz): δ = 143.0 (s; C-1), 148.5 (s; C-2), 114.7 (d; C-3), 130.0 (s; C-3a), 28.9 (t; C-4), 43.3 (t; C-5), 53.7 (d; C-6a), 37.4 (t; C-7), 136.2 (s; C-7a), 128.0 und 127.6 und 127.4 und 127.2 (C-8, C-9, C-10, C-11), 132.0 (s; C-11a), 125.4 (s; C-11b), 128.5 (s; C-11c), 60.4 (q; 1-OCH_3).

Nornuciferin (**1c**) – *(R)-5,6,6a,7-Tetrahydro-1,2-dimethoxy-4H-dibenzo[de,g]chinolin:* Umkristallisieren der Sammelfraktion D1 aus Aceton lieferte 30 mg blaßgelbe Nadeln mit Schmp. 128–129 °C (Lit.[4]: 128–129 °C) und $[\alpha]_D^{20} = -140°$ ($c = 1.0$ in Ethanol) ⟨Lit.[4]: $[\alpha]_D^{20} = -145°$ ($c = 0.98$ in Ethanol)⟩. – DC (Lm 1): $R_F = 0.26$; Ce(IV): hellbraun. – UV, ^{1}H-NMR und MS in Übereinstimmung mit Lit.[4]. – ^{13}C-NMR (62.8 MHz): δ = 145.2 (s; C-1), 152.2 (s; C-2), 111.8 (d; C-3), 129.00 (s; C-3a), 29.2 (t; C-4), 43.2 (t; C-5), 53.5 (d; C-6a), 37.5 (t; C-7), 136.3 (s; C-7a), 128.4 (d) und 127.8 (d) und 127.4 (d) und 127.0 (d) (C-8, C-9, C-10, C-11), 132.3 (s; C-11a), 126.6 (s; C-11b), 129.05 (s; C-11c), 60.2 (q; 1-OCH_3), 55.6 (q; 2-OCH_3).

Norstephalagin (**1d**) – *(R)-6,7,7a,8-Tetrahydro-4-methoxy-5-benzo[g]-1,3-benzodioxolo-[6,5,4-de]chinolin:* Isolierung aus Fraktion B3; physikalisch-chemische Daten sind in Lit.[2] angegeben. – UV und ^{1}H-NMR in Übereinstimmung mit Lit.[5]. – ^{13}C-NMR (20.1 MHz): δ = 144.1 (s; C-1), 135.2 (s; C-2), 140.6 (s; C-3), 119.4 (s; C-3a), 24.1 (t; C-4), 43.3 (t; C-5), 53.7 (d; C-6a), 37.3 (t; C-7), 134.8 (s; C-7a), 127.9 und 126.9 und 126.8 und 126.5 (C-8, C-9, C-10, C-11), 131.5 (s; C-11a), 110.8 (s; C-11b), 129.7 (s; C-11c), 100.6 (t; OCH_2O), 59.4 (q; 3-OCH_3).

3-Hydroxynornuciferin (**1e**) – *(R)-5,6,6a,7-Tetrahydro-1,2-dimethoxy-4H-dibenzo[de,g]chinolin-3-ol:* Isolierung aus Fraktion B6; die physikalisch-chemischen Daten sind in Lit.[2] angegeben. – ^{1}H{^{1}H}-NOE-Differenzspektroskopie (in $CDCl_3$):

Durch Einstrahlung bei	Positiver Effekt bei
δ = 3.73 (1-OCH_3)	δ = 8.23
3.99 (2-OCH_3)	8.23
8.23 (11-H)	3.73, 3.99

^{13}C-NMR (20.1 MHz): δ = 148.8 (s; C-1), 138.7 (s; C-2), 146.6 (s; C-3), 116.3 (s; C-3a), 23.7 (t; C-4), 42.9 (t; C-5), 54.1 (d; C-6a), 37.5 (t; C-7), 135.5 (s; C-7a), 127.8 und 127.4 und 126.9 und 126.5 (C-8, C-9, C-10, C-11), 132.5 (s; C-11a), 118.6 (s; C-11b), 133.3 (s; C-11c), 61.1 (q; OCH_3), 60.3 (q; OCH_3).

3-Methoxynuciferin (**6**) – *(R)-5,6,6a,7-Tetrahydro-1,2,3-trimethoxy-6-methyl-4H-dibenzo-[de,g]chinolin:* 6 mg 3-Hydroxynuciferin (aus **1e** nach Lit.[2]) wurden in 0.5 ml Methanol gelöst und mit einem Überschuß etherischer Diazomethan-Lösung 12 h bei Raumtemp. stehengelassen. Nach SC-Reinigung an 2 g Kieselgel mit Lm 3 erhielt man 5 mg **6** als farbloses Öl. – DC (Lm 3): R_F = 0.30; Ce(IV): grün. – ^{1}H-NMR (250 MHz): δ = 8.30 (d, J = 8 Hz; 1H, 11-H), 7.40–7.21 (m; 3H, Aromaten-H), 3.99 (s; 3H, OCH_3), 3.95 (s; 3H, OCH_3), 3.76 (s; 3H, 1-OCH_3), 3.25 bis 2.47 (m; 7H), 2.64 (s; 3H, NCH_3). – ^{13}C-NMR (62.8 MHz): δ = 150.2 (s; C-1), 145.2 (s; C-2), 150.1 (s; C-3), 122.9 (s; C-3a), 23.8 (t; C-4), 53.0 (t; C-5), 62.6 (d; C-6a), 34.8 (t; C-7), 135.9 (s; C-7a), 127.8 (d) und 127.7 (d) und 126.95 (d) und 126.88 (d) (C-8, C-9, C-10, C-11), 131.5 (s; C-11a), 122.6 (s; C-11b), 132.0 (s; C-11c), 44.0 (q; NCH_3), 60.4 (q; OCH_3), 60.6 (q; OCH_3), 60.9 (q; OCH_3). – MS: in Übereinstimmung mit Lit.[4].

N-Formylanonain (**2a**) – *(R)-6,7,7a,8-Tetrahydro-5H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[6,5,4-de]-chinolin-7-carbaldehyd:* Fraktion B1 (15 mg) wurde an 3 g basischem Aluminiumoxid (Säulendurchmesser 1 cm) rechromatographiert; Elution mit Chloroform (5 ml) ergab 1.5 mg DC-reines **2a** als farblosen Lack mit $[\alpha]_D^{20}$ = –319° C (c = 0.1 in Chloroform). – DC (Lm 1): R_F = 0.69; Ce(IV): rot. – IR (Chloroform): 1663 cm^{-1} (C=O). – ^{1}H-NMR (250 MHz): δ = 8.40 (s; 0.25H, E-Form), 8.27 (s; 0.75H, Z-Form), 8.11 (m; 1H, 11-H), 7.40–7.21 (m; 3H, Aromaten-H), 6.60 und 6.58 (2 s, 1:3, zusammen 1H, 3-H), 6.11 und 5.99 (m; zusammen 2H, OCH_2O), 5.06 (dd, J_1 = 14, J_2 = 4.5 Hz; 0.75H, 6a-H, Z-Form), 4.62 (dd, J_1 = 14.5, J_2 = 4.5 Hz; 0.25H, 6a-H, E-Form), 4.48 (ddd, J_1 = 12.5, J_2 = 4.5, J_3 = 3.5 Hz; 0.25H, 5-H), 3.83 (ddd, J_1 = 12.5, J_2 = 4.5, J_3 = 2 Hz; 0.75H, 5-H), 3.45–2.67 (m, 5H). – MS: m/e (%) = 293 (43) M$^+$, 248 (8), 236 (19), 235 (100), 178 (7).

$C_{18}H_{15}NO_3$ Ber. 293.1052 Gef. 293.1043 (MS)

2a *aus Anonain* (**1a**): 20 mg **1a** wurden mit 1 ml Ameisensäure (98%) und 0.3 ml Acetanhydrid 2 h zum Sieden erhitzt. Zusatz von 5 ml Methanol brachte das Produkt beim Abkühlen zur Kristallisation; Umkristallisieren (aus Methanol) ergab 15 mg (68%) farblose Nadeln mit Schmp. 249–250° C und $[\alpha]_D^{20}$ = –331° (c = 0.8 in Chloroform). – UV: λ_{max} (lg ε) = 233 Schulter, 274 (4.32), 292 Schulter, 315 nm (3.73). – IR: 1658 cm^{-1} (C=O). – DC, Anfärbeverhalten, ^{1}H-NMR und MS identisch mit den voranstehenden Angaben für **2a**.

$C_{18}H_{15}NO_3$ (293.3) Ber. C 73.71 H 5.15 N 4.78
Gef. C 73.45 H 4.95 N 4.78 Molmasse 293 (MS)

N-Carbamoylasimilobin (**2b**) – *(R)-5,6,6a,7-Tetrahydro-2-hydroxy-1-methoxy-4H-dibenzo-[de,g]chinolin-6-carboxamid:* Rechromatographie der Fraktion F2 (2 mg) an 2 g Kieselgel (Säulendurchmesser 1 cm) mit Lm 2 ergab 1.5 mg **2b** mit $[\alpha]_D^{20}$ = –373° (c = 0.06 in Methanol). – DC (Lm 1): R_F = 0.35; Ce(IV): violett. – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 273 (4.08), 305 nm (3.43). – IR (Chloroform): 3530, 3430 (NH), 1658 (C=O), 1585 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (250 MHz in $CDCl_3/D_2O$): δ = 8.34 (d, J = 8 Hz, 1H, 11-H), 7.39–7.23 (m; 3H, Aromaten-H), 6.78 (s; 1H, 3-H), 4.48 (dd, J_1 = 12.5, J_2 = 5.5 Hz; 1H, 6a-H), 4.40 (m; 1H, 5-H), 3.57 (s; 3H, 1-OCH_3), 3.05–2.61 (m; 5H). – MS: m/e (%) = 310 (34) M$^+$, 266 (10), 251 (13), 250 (22), 239 (18), 238 (100), 237 (20), 224 (16), 223 (86), 195 (17), 194 (12), 178 (17), 165 (16).

$C_{18}H_{18}N_2O_3$ Ber. 310.1317 Gef. 310.1315 (MS)

2b *aus Asimilobin* (**1b**): In Anlehnung an Lit.[18] wurden zu einer Lösung von 0.1 ml (1.2 mmol) Chlorsulfonylisocyanat (Fa. Aldrich) in 7 ml wasserfreiem Ether 85 mg (0.32 mmol) **1b** gegeben. Nach 4stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 15 ml 15proz. Kalilauge aufgenommen, mit 10 ml Wasser verdünnt und dann mit Schwefelsäure auf pH 8 gebracht. Extraktion mit Essigsäure-ethylester (4mal 15 ml) ergab nach dem Einengen 80 mg Rohprodukt, das über Kieselgel mit Lm 3 gereinigt und aus Methanol umkristallisiert wurde. Ausbeu-

te 50 mg (51%); Schmp. 218 °C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -368°$ ($c = 0.14$ in Methanol). – DC, Anfärbeverhalten, IR, ^{1}H-NMR und MS identisch mit den voranstehenden Angaben für **2b**.

$C_{18}H_{18}N_2O_3$ (310.4) Ber. C 69.66 H 5.85 N 9.03
Gef. C 69.41 H 5.76 N 9.11 Molmasse 310 (MS)

N-Carbamoylanonain (**2c**) – *(R)-6,7,7a,8-Tetrahydro-5H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[6,5,4-de]chinolin-7-carboxamid:* Fraktion G2 (5 mg) wurde an 2 g Kieselgel (Säulendurchmesser 1 cm) mit Lm 2 gereinigt; dabei fielen 2.5 mg **2c** als farbloser Lack an. $[\alpha]_D^{20} = -312°$ ($c = 0.2$ in Methanol). – DC (Lm 1): $R_F = 0.45$; Ce(IV): rot. – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 232 (4.22), 275 (4.15), 313 nm (3.53). – IR (Chloroform): 3530, 3430 (NH), 1660 (C=O), 1585, 1050, 940 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (250 MHz in $CDCl_3/D_2O$): δ = 8.10 (d, $J = 7.5$ Hz; 1H, 11-H), 7.37–7.22 (m; 3H, Aromaten-H), 6.62 (s; 1H, 3-H), 6.10 und 5.98 (2 d, je $J = 1$ Hz; 2H, OCH_2O), 4.67 (dd, $J_1 = 13.5$, $J_2 = 4$ Hz; 1H, 6a-H), 4.37 (m; 1H, 5-H), 3.12–2.61 (m; 5H). – MS: *m/e* (%) = 308 (17) M^+, 265 (11), 264 (25), 237 (20), 236 (100), 235 (24), 206 (17), 179 (12), 178 (22), 176 (15).

$C_{18}H_{16}N_2O_3$ Ber. 308.1161 Gef. 308.1151 (MS)

2c *aus Anonain* (**1a**): 67 mg (0.25 mmol) **1a** wurden wie für **1b** beschrieben, mit 0.05 ml (0.57 mmol) Chlorsulfonylisocyanat umgesetzt. Chromatographie des Rohproduktes an 8 g basischem Aluminiumoxid (Säulendurchmesser 1 cm) mit Lm 2 lieferte in den Fraktionen (je 1 ml) Nr. 12–18 nicht umgesetztes **1a** (39 mg) und in Nr. 21–30 **2c**. Ausbeute 23 mg (30%); Schmp. 172 °C (Zers.) (amorph aus Diisopropylether), $[\alpha]_D^{20} = -336°$ ($c = 0.49$ in Methanol). – IR, Anfärbeverhalten, ^{1}H-NMR und MS identisch mit den vorstehenden Angaben für **2c**. – ^{13}C-NMR (20.1 MHz): δ = 143.2 (s; C-1), 147.1 (s; C-2), 107.7 (d; C-3), 128.1 (s; C-3a), 30.3 (t; C-4), 34.7 (t; C-5 oder C-7), 53.3 (d; C-6a), 38.9 (t; C-7 oder C-5), 135.4 (s; C-7a), 128.6 und 127.9 und 127.4 (signifikant erhöhte Intensität) (C-8, C-9, C-10, C-11), 130.8 (s; C-11a), 117.3 (s; C-11b), 125.4 (s; C-11c), 101.0 (t; OCH_2O), 157.4 (s; $NCONH_2$).

3-Hydroxy-6a,7-dehydronuciferin (**3**) – *5,6-Dihydro-1,2-dimethoxy-6-methyl-4H-dibenzo[de,g]chinolin-3-ol:* Isolierung aus Fraktion A5; die spektroskopischen Daten sind in Lit.[2] angegeben.

Liriodenin (**4**) – *8H-Benzo[g]-1,3-benzodioxolo[6,5,4-de]chinolin-8-on:* Umkristallisieren der Sammelfraktion B2 aus Chloroform ergab 80 mg gelbe Nadeln mit Schmp. 281–282 °C (Lit.[4]: 280–282 °C). – DC (Lm 1): $R_F = 0.56$; Ce(IV): orange. – IR, UV, ^{1}H-NMR und MS in Übereinstimmung mit Lit.[4].

Squamolon (**5a**) – *2-Oxo-1-pyrrolidincarboxamid:* Die Sammelfraktion B3 wurde in 3 ml Petrolether/Aceton (1:1) aufgenommen. Der Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert und ergab 28 mg **5a** mit Schmp. 146–147 °C (Lit.[6]: 145–146 °C). – DC (Lm 1): $R_F = 0.58$; Anisaldehyd: schwach graubraun. – Identisch in allen beobachteten Eigenschaften (IR, ^{1}H-NMR, MS, Misch.-Schmp.) mit nach Lit.[7] synthetisiertem Squamolon. – ^{13}C-NMR (20.1 MHz): δ = 177.0 (s; C-2), 33.2 (t; C-3), 17.7 (t; C-4), 45.4 (t; C-5), 153.6 (s; $NCONH_2$).

2-Methoxy-1-pyrrolidincarboxamid (**5b**): Beim Umkristallisieren von Fraktion D2 aus Petrolether/Aceton (2:1) fielen 80 mg **5b** als farblose Nadeln mit Schmp. 96–98 °C und $[\alpha]_D^{20} = 0°$ ($c = 0.66$ in Methanol) an. – DC (Lm 1): $R_F = 0.30$; Anisaldehyd: intensiv gelb. – IR: 3390, 3200 (NH), 1655 (C=O), 1610 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (250 MHz): δ = 5.14 (s, breit; 1H, 2-H), 4.99 (s, breit; 2H, $CONH_2$), 3.60–3.26 (m; 2H, 4-H), 3.33 (s; 3H, OCH_3), 2.10–1.83 (m; 4H). – ^{13}C-NMR (20.1 MHz): δ = 88.6 (d; C-2), 31.3 (t; C-3), 22.5 (t; C-4), 46.1 (t; C-5), 53.2 (q;

2-OCH_3), 158.1 (s; $NCONH_2$). – MS: *m/e* (%) = 144 (<1) M^+, 129 (2), 114 (25), 113 (47), 86 (9), 70 (100), 68 (18), 58 (10), 44 (13), 43 (28), 42 (14), 41 (30).

$C_6H_{12}N_2O_2$ (144.2) Ber. C 49.98 H 8.39 N 19.43
Gef. C 49.71 H 8.40 N 19.71 Molmasse 144 (FD-MS)

1-Acetyl-2-methoxypyrrolidin: Dargestellt durch Hoechst AG nach Lit.[14]. – ^{13}C-NMR (20.1 MHz): δ = 89.6 und 86.9 (2 d; C-2), 31.6 und 31.1 (2 t; C-3), 23.0 und 22.7 (2 t; C-4), 47.0 und 45.4 (2 t; C-5), 56.4 und 54.0 (2 q; OCH_3), 22.0 und 21.2 (2 q; $COCH_3$), 170.9 und 170.5 (2 s; $NCOCH_3$). – MS: m/e (%) = 143 (<1) M^+, 113 (30), 112 (16), 70 (100), 68 (14), 42 (26).

Hydrogenolyse von **5b** *zu 1-Pyrrolidincarboxamid:* 40 mg **5b** wurden in 5 ml Methanol mit Pd/C (10% Pd) bei 20 °C unter Normaldruck hydriert. Nach 30 min war keine Wasserstoffaufnahme mehr festzustellen. Aufarbeitung ergab 30 mg (93%) Produkt, das mit nach Lit.[19] dargestelltem 1-Pyrrolidincarboxamid identisch war.

---

[1] IX. Mitteillung: *H. Achenbach, B. Raffelsberger* und *J. Wörth,* Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1223.
[2] *H. Achenbach, C. Renner, J. Wörth* und *I. Addae-Mensah,* Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1132.
[3] *F. R. Irvine,* Woody Plants of Ghana, S. 9, Oxford University Press, London 1961.
[4] *H. Guinaudeau, M. Leboeuf* und *A. Cavé,* J. Nat. Prod. **38**, 275 (1975), und **42**, 325 (1979), sowie dort angegebene Referenzen.
[5] *R. Hocquemiller, A. Cavé* und *A. Raharisololalao,* J. Nat. Prod. **44**, 551 (1981).
[6] *T. H. Yang* und *C. M. Chen,* J. Chin. Chem. Soc. (Taipei) 2. Ser. **19**, 149 (1972) [Chem. Abstr. **78**, 16151w (1973)].
[7] *V. E. Marquez, J. A. Kelley* und *J. S. Driscoll,* J. Org. Chem. **45**, 5308 (1980).
[8] *W. H. Baarschers, R. W. Arndt, K. Pachler, J. A. Weisbach* und *B. Douglas,* J. Chem. Soc. **1964**, 4778.
[9] *A. J. Marsaioli, F. De A. M. Reis, A. F. Magalhães, E. A. Ruveda* und *A. M. Kuck,* Phytochemistry **18**, 165 (1979); *G. S. Ricca* und *C. Casagrande,* Gazz. Chim. Ital. **109**, 1 (1979); *L. M. Jackman, J. C. Trewella, J. L. Moniot, M. Shamma, R. L. Stephens, E. Wenkert, M. Leboeuf* und *A. Cavé,* J. Nat. Prod. **42**, 437 (1979).
[10] *A. Venkateswarlu* und *M. P. Cava,* Tetrahedron **32**, 2079 (1976).
[11] *L. A. La Planche* und *M. T. Rogers,* J. Am. Chem. Soc. **85**, 3728 (1963).
[12] *E. Breitmaier* und *G. Bauer,* ^{13}C-NMR-Spektroskopie, S. 44, Thieme, Stuttgart 1977.
[13] *K. W. Bentley* und *M. M. E. Cardwell,* J. Chem. Soc. **1955**, 3252; *B. Ringdahl, R. P. K. Chan, J. C. Craig, M. P. Cava* und *M. Shamma,* J. Nat. Prod. **44**, 80 (1981).
[14] *M. Mitzlaff, K. Warning* und *H. Jensen,* Liebigs Ann. Chem. **1978**, 1713.
[15] *Y. Kosugi, H. Hamaguchi, T. Nagasaka, N. Ozewa* und *S. Ohki,* Heterocycles **14**, 1245 (1980).
[16] *E. Stahl,* Dünnschichtchromatographie, 2. Aufl., S. 820, Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1967.
[17] Lit.[16], dort S. 817.
[18] *D. N. Dhar* und *S. C. Suri,* Synthesis **1978**, 374.
[19] *W. Reppe* und Mitarbeiter, Liebigs Ann. Chem. **596**, 80 (1955), dort besonders S. 150.

[61/82]