

276. Beitrag zur absoluten Konfiguration der Spermin-Alkaloide *O*-Methylorantin und Aphelandrin

175. Mitteilung über organische Naturstoffe¹⁾

von Peter Dätwyler^{a)2)}, Herbert Bosshardt^{a)}, Siegfried Johné^{b)} und Manfred Hesse^{a)}

^{a)} Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

^{b)} Akademie der Wissenschaften der DDR, Institut für Biochemie der Pflanzen,
Halle/Saale, Weinbergweg

(26.IX.79)

Contribution to the Absolute Configuration of the Spermine Alkaloids *O*-Methylorantine and Aphelandrine

Summary

The absolute configuration of the spermine alkaloid *O*-methylorantine (**1**) isolated from *Chaenorhinum minus* (L.) WILLK. ET LGE. and *Ch. villosum* (L.) WILLK. ET LGE. was determined. Besides the difference in the substitution at C(31) (OCH₃ versus OH) the constitution of **1** and aphelandrine (**2**) [6] is the same. This was established by spectroscopic evidence, by isomerization reactions of **2**, orantine (**4**) and their derivatives (Scheme 2), and by degradation reactions of **1** and **4**, respectively. The methyl ether **1** of orantine (**4**), the latter prepared by base catalyzed isomerization from aphelandrine (**2**), is in all respects identical with the natural *O*-methylorantine (**1**). Orantine (**4**) is identical (UV., CD., ¹H-NMR. and TLC. evidence) with ephedradine A, recently isolated by Hikino *et al.* [8], who determined the absolute configuration of ephedradine A by X-ray analysis. The absolute configuration of aphelandrine (**2**) was related to the one of **4** by chemical degradation.

(-)-*O*-Methylorantin (**1**) wurde erstmals aus *Chaenorhinum minus* (L.) WILLK. ET LGE. und *Ch. villosum* (L.) WILLK. ET LGE. (*Scrophulariaceae*) isoliert [2] [3]. In beiden Pflanzen stellt diese Base das Hauptalkaloid dar. Hauptalkaloid anderer *Chaenorhinum*-Arten ist das Spermin-Alkaloid (+)-Chaenorhin [2-4]. Bei Untersuchungen der Gattung *Aphelandra* (*Acanthaceae*) wurde aus *A. sinclairiana* NEES als Nebenalkaloid ebenfalls (-)-*O*-Methylorantin (**1**) isoliert [5]. Hauptalkaloid aller überprüfter *Aphelandra*-Arten ist (+)-Aphelandrin (**2**, Schema 1); zu dessen Konstitution vgl. [6]. Die Gerüste der drei genannten Alkaloide **1**, **2** und Chaenorhin sind aus den gleichen Teilstücken (2 mol Zimtsäure, 1 mol Spermin) aufgebaut;

¹⁾ 173. Mitt. s. [1].

²⁾ Teil der Dissertation von P. D., Universität Zürich.

1 besitzt das gleiche Skelett wie **2**, was durch Isomerisierungs- und Abbaureaktionen sowie spektroskopische Untersuchungen bewiesen wurde. Im folgenden wird über die Strukturableitung von **1** berichtet.

1. Charakterisierung von (-)-O-Methylorantin (1). - *O*-Methylorantin (**1**, $C_{29}H_{38}N_4O_4$, $M=506$; Smp. ab 167° (Zers.), farblose Kristalle aus Benzol; $[\alpha]_D = -84 \pm 2^\circ$ ($CHCl_3/CH_3OH$)) besitzt ein UV.-Spektrum (C_2H_5OH) mit λ_{max} bei 229 nm ($\log \epsilon = 4,19$), 275 (Sch., 3,48), 280 (3,54) und 288 (Sch., 3,37); in äthanolischer NaOH- oder wässriger HCl-Lösung treten keine signifikanten Veränderungen auf. Das UV.-Spektrum von **1** ist demjenigen von Aphelandrin (**2**) sehr ähnlich. Im IR.-Spektrum (KBr) von **1** werden Absorptionen für HN-, *N*-substituierte Amid- und aromatische Gruppen registriert. Ein negativer Fluram-Test (vgl. [7]) schliesst die Anwesenheit primärer Aminogruppen in **1** aus.

Das 1H -NMR.-Spektrum (360 MHz, $CDCl_3$) von **1** enthält u. a. zwei *d* ($J=8,5$ Hz) bei 7,48 und 6,89 ppm für einen 1,4-disubstituierten sowie ein *s* bei 7,31 ppm und zwei *d* ($J=7,8$ Hz) bei 7,00 und 7,73 ppm für einen 1,2,4-trisubstituierten Aromaten. Ein *s* bei 3,81 ppm stammt von einer arom. Methoxygruppe. Das ^{13}C -NMR.-Spektrum (25 MHz, $CDCl_3$) von **1** enthält 26 Signale, die sich gut den 29 Kohlenstoffatomen zuordnen lassen. Neben zwei Carbonyl-C-Atomen absorbieren 12 aromatische C-Atome. Davon sind zwei sauerstoff- und drei kohlenstoffsubstituiert. Je zwei Absorptionen des 1,4-disubstituierten Aromaten fallen zusammen (*AA'BB'*-System). Das sauerstoffsubstituierte sp^3 -C-Atom C(17) erscheint im Spektrum bei 87,7 ppm. Zwischen 59,8 und 26,7 ppm treten 13 Signale für 14 sp^3 -C-Atome auf (zwei Absorptionen fallen zusammen). Für weitergehende Interpretationen der NMR.-Spektren, vgl. exper. Teil.

In den IR.- und NMR.-Spektren von Aphelandrin (**2**)³⁾ lassen sich die gleichen Strukturelemente nachweisen. Die ^{13}C -NMR.-Spektren der Verbindungen **1** und **2** sind ähnlich (für Absorptionen sich entsprechender C-Atome treten Abweichungen zwischen 0,1 und 2,9 ppm auf).

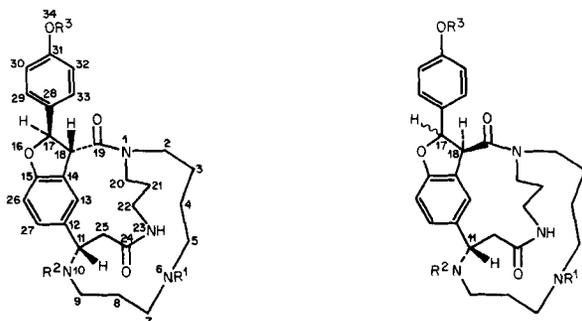
Die Umsetzung von **1** mit Acetanhydrid/Pyridin ergab *N, N'*-Diacetyl-*O*-methylorantin (**3**, $M=590$), in dessen IR.-Spektrum (KBr) eine Verbreiterung der intensiven Amidbande bei 1630 cm^{-1} auftritt.

2. Isomerisierungsreaktionen von Aphelandrin (2), Orantin (4) und deren Derivaten. - Die Behandlung von Aphelandrin (**2**) mit Basen, z. B. mit Natriummethanolat-Lösung (Bombenrohr, 1 Std./ 110°), ergab neben unverändertem **2** die isomere Verbindung Orantin (**4**, $M=492$)⁴⁾ im Verhältnis von ca. 5:4. Diese Isomerisierung ist eine Gleichgewichtsreaktion: Wurde reines **4** obigen Bedingungen ausgesetzt, so entstand das gleiche Gemisch aus **2** und **4** (DC.-Vergleich). Die UV.-Spektren von **2** und **4** sind sehr ähnlich. Charakteristische Unterschiede in den IR.-Spektren (KBr) sind nicht vorhanden. Die Massenspektren von **2** und **4** sind unter Berücksichtigung der Reproduzierbarkeit von Spektren derartiger Verbindungen - die auftretenden rel. Pik-Intensitäten sind stark von den Aufnahme-

³⁾ Für physikalische Daten von Aphelandrin (**2**) und dessen Derivaten vgl. [6].

⁴⁾ Orantin (**4**) wurde im Gegensatz zu Aphelandrin (**2**) und *O*-Methylorantin (**1**) bisher nicht aus Pflanzen der Gattung *Aphelandra* und *Chaenorhinum* isoliert. Zum natürlichen Vorkommen von Orantin (**4**) vgl. Kap. 4 und [8].

Schema 1



1 $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = CH_3$, *O*-Methylorantin

4 $R^1 = R^2 = R^3 = H$, Orantin

3 $R^1 = R^2 = CH_3CO$, $R^3 = CH_3$

5 $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3CO$

6 $R^1 = R^2 = CH_3CO$, $R^3 = H$

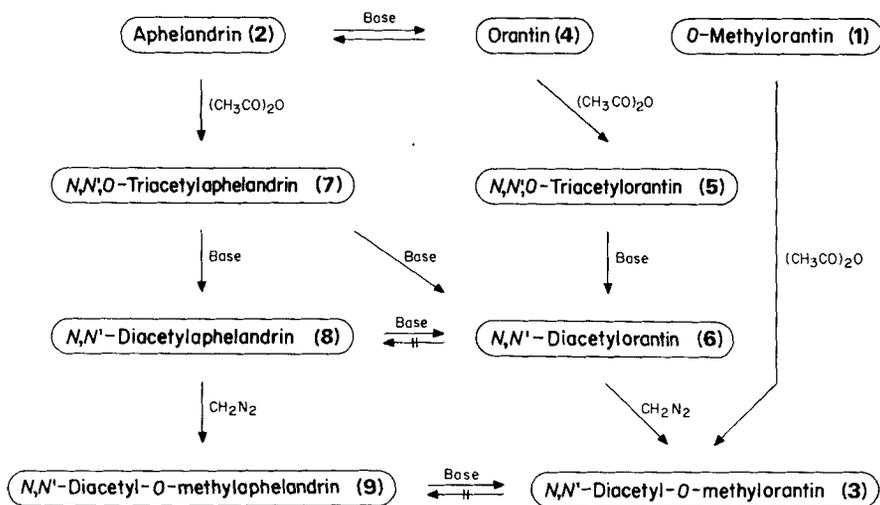
2 $R^1 = R^2 = R^3 = H$, Aphelandrin

7 $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3CO$

8 $R^1 = R^2 = CH_3CO$, $R^3 = H$

9 $R^1 = R^2 = CH_3CO$, $R^3 = CH_3$

Schema 2



bedingungen abhängig – als gleich anzusehen. Die ^{13}C -NMR.-Spektren beider Verbindungen zeigen nur sehr kleine Abweichungen in den chemischen Verschiebungen. Deutliche Unterschiede hingegen treten in den 1H -NMR.-Spektren und vor allem in den chiroptischen Eigenschaften der Verbindungen **2** und **4** auf (vgl. Kap. 4 und exper. Teil).

Orantin (**4**) zeigt das gleiche chemische Verhalten wie Aphelandrin (**2**), vgl. [6]. So wurde es mit Acetanhydrid/Pyridin in die *N,N',O*-Triacetylverbindung **5** ($M = 618$) umgewandelt, die durch partielle Hydrolyse in *N,N'*-Diacetyl-orantin (**6**, $M = 576$) überführt wurde. Methylierung von **6** mit CH_2N_2 ergab *N,N'*-Diacetyl-

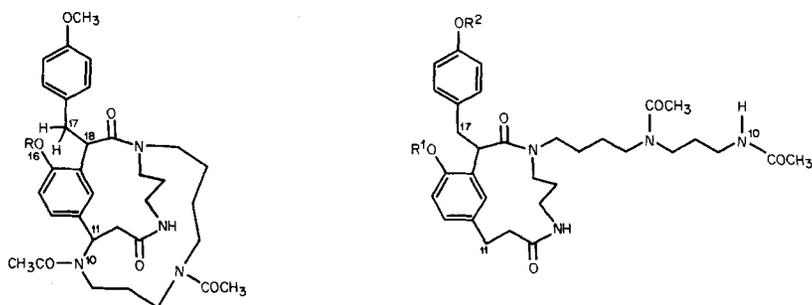
O-methylorantin (**3**, $M=590$). Dieses ursprünglich durch Isomerisierung von Aphelandrin (**2**) erhaltene Orantinderivat **3** war identisch mit dem aus dem natürlichen *O*-Methylorantin (**1**) durch Acetylierung erhaltenen *N,N'*-Diacetyl-*O*-methylorantin (**3**, vgl. *Schema 2*); beide Präparate zeigen gleiches Verhalten im DC., gleiche UV., CD., IR., $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sowie gleiche $[\alpha]_D$ -Werte und Farbreaktionen; auch die Massenspektren sind im Rahmen ihrer Reproduzierbarkeit gleich. Die UV., IR.- und Massen-Spektren der Orantinderivate **5**, **6** und **3** unterscheiden sich kaum von denjenigen der entsprechenden Aphelandrinderivate **7**, **8** und **9**, *Schema 1*. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren treten signifikante kleine Signalverschiebungen (0,1–0,4 ppm) auf. CD.-Spektren und $[\alpha]_D$ -Werte dieser Verbindungs-paare sind jedoch stark verschieden (vgl. Kap. 4 und exper. Teil).

Unter basischen Reaktionsbedingungen lassen sich die drei Aphelandrinderivate **7**, **8** und **9** ebenfalls isomerisieren (s. *Schema 2*). Die Umsetzung von **7** in 0,05 *N* methanolischer Natriummethanolat-Lösung (48 Std./40°) führte unter partieller Hydrolyse quantitativ zum *N,N'*-Diacetyl-orantin (**6**). Analog wurde **6** auch aus **8** gebildet. In Gegenwart von Base liess sich auch das Aphelandrinderivat **9** in **3** überführen. Die Isomerisierungen dieser drei Derivate waren im Gegensatz zum Aphelandrin/Orantin-Gleichgewicht nicht reversibel (vgl. exper. Teil).

Zur Beantwortung der Frage nach der Natur der Isomerisierung – durch Umamidierungsreaktionen verursachte Konstitutionsisomerie [7] [9] oder durch Epimerisierung von ein oder zwei Zentren bedingte Diastereoisomerie – wurden noch zusätzliche Untersuchungen ausgeführt (vgl. Kap. 3).

3. Abbaureaktionen von *O*-Methylorantin (1**)⁵.** – *N,N'*-Diacetyl-*O*-methylorantin (**3**) liess sich katalytisch unter Spaltung der benzylich aktivierten Bindung O(16)–C(17) zum *seco*-Derivat **10** ($M=592$) hydrogenolysieren (*Schema 3*).

Schema 3



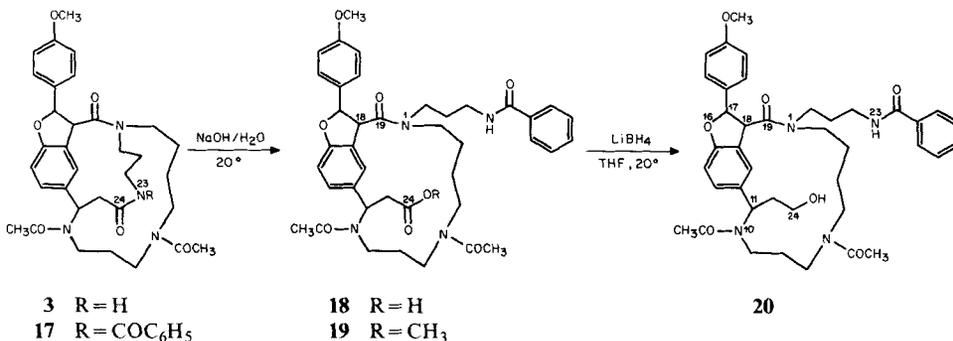
- 10** R = H
11 R = CH₃CO
12 R = CH₃
21 R = CH₃^{a)}

- 13** R¹ = CH₃CO, R² = CH₃
14 R¹ = H, R² = CH₃
15 R¹ = R² = CH₃
16 R¹ = R² = CH₃CO^{a)}

^{a)} Aphelandrinderivat

⁵⁾ Die im folgenden dargestellten Abbaureaktionen von *O*-Methylorantin (**1**) wurden bereits mit Aphelandrin (**2**) ausgeführt; bezüglich genauerer Angaben vgl. [6].

Schema 4



Acetylierung der entstandenen phenolischen Hydroxylgruppe führte zu **11** ($M = 634$; IR.: 1760 cm^{-1} , Phenoxy-carbonyl). Methylierung von **10** mit CH_2N_2 ergab **12** ($M = 606$). Der Einbau eines Wasserstoffatoms an C(17) bei dieser Ringöffnung liess sich auch im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nachweisen: Im Spektrum von **3** erscheint für H-C(18) ein d ($J = 9,5\text{ Hz}$) bei $4,49\text{ ppm}$, das bei der seco-Verbindung **12** in ein $d \times d$ ($J = 13$ und 7 Hz) bei $4,21\text{ ppm}$ aufgespalten wird (vgl. exper. Teil).

Hydrogenolyse von *O*-Methylorantin (**1**) unter energischeren Bedingungen ergab unter Spaltung der beiden benzylisch aktivierten Bindungen O(16)-C(17) sowie N(10)-C(11) ein Produkt, das nach Acetylierung in 51proz. Ausbeute zum Triacetylderivat **13** ($M = 636$) führte. Durch partielle Hydrolyse wurde aus **13** unter Freisetzung einer phenolischen Hydroxylgruppe die Diacetylverbindung **14** ($M = 594$) gebildet, welche mit CH_2N_2 **15** ($M = 608$) lieferte. Das Massenspektrum von **13** ist im Gegensatz zu denjenigen der anderen Orantinderivate stark gegliedert und erlaubt damit strukturanalytisch wichtige Rückschlüsse, vgl. [10]. Es entspricht damit dem Spektrum von *N, N', O, O'*-Tetraacetyl-10, 11:16, 17-diseco-aphelandrin (**16**, $M = 664$). Alle den Chromophorteil enthaltenden Fragment-Ionen sind im MS. von **13** um -28 u verschoben, was in Übereinstimmung mit der unterschiedlichen Substitution der beiden Verbindungen an O(34) steht (in **13** CH₃, in **16** COCH₃). Diejenigen Signale, die im wesentlichen die Sperminkomponente (teilweise ergänzt durch Chromophorbruchstücke) enthalten, sind in den Spektren der Verbindungen **13** und **16** identisch. Daraus kann geschlossen werden, dass sowohl das Chromophorgerüst wie die Sperminseitenkette⁵) in der Orantinverbindung **13** und im Aphelandrinderivat **16** gleich sind. Übereinstimmend damit zeigen **13** und **16** mit Ausnahme der durch unterschiedliche Substitution hervorgerufenen Methylsignale gleiche $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Orantin besitzt also wie Aphelandrin eine Benzylamino-Teilstruktur, in der das sek. Benzylamin als ein Ende des Spermin-Teils durch drei Methylengruppen vom anderen sek. Amin getrennt ist.

In Analogie zum Abbau von *N, N'*-Diacetyl-*O*-methylaphelandrin (**9**) wurde *N, N'*-Diacetyl-*O*-methylorantin (**3**) mit Benzoylchlorid/Pyridin ins sek. Amid **17** überführt, welches bei der basenkatalysierten Hydrolyse neben Ausgangsmaterial **3** (63%) durch Öffnung eines Lactamringes die Säure **18** (23%) ergab (vgl. Schema 4). **18** wurde mit $\text{CH}_3\text{OH}/\text{HCl}$ zu **19** ($M = 726$) verestert und anschliessend mit LiBH_4

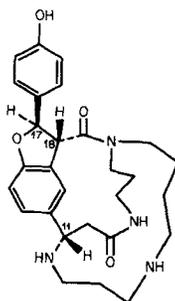
zum Alkohol **20** ($M=698$) reduziert. Die chemische Verschiebung und die Multiplizität der Signale von H-C(18) in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **19** und **20** sind nahezu gleich (vgl. exper. Teil), woraus hervorgeht, dass beim Übergang von **17** in **18** die N(23),C(24)- und nicht die N(1),C(19)-Bindung geöffnet wurde. Zum gleichen Resultat führt die Analyse des Massenspektrums von **20** (Verlust des Hydroxyäthyl-Restes durch α -Spaltung zu N(10): m/z 653, 611).

Aus dem gleichen Verlauf sich entsprechender Abbaureaktionen (Hydrogenolyse, Hydrolyse des *N*-monosubstituierten Amides) kann der Schluss gezogen werden, dass die Ringgerüste von Aphelandrin (**2**) und *O*-Methylorantin (**1**) gleich sind. Die Unterschiede müssen in der Konfiguration der drei chiralen Zentren gesucht werden.

4. Untersuchungen zur Bestimmung der absoluten Konfigurationen von *O*-Methylorantin (1**) und Aphelandrin (**2**).** - Das in Aphelandrin (**1**) und Orantin (**4**) auftretende Alkaloidgerüst enthält drei asymmetrische Zentren an den C-Atomen 11, 17 und 18. Diese bleiben auch in einigen Derivaten, für Orantin (**4**) z. B. in **1**, **3**, **5**, **6**, **19** und **20** (*Schemata 1* und *3*), erhalten. Alle diese Orantinverbindungen besitzen negative $[\alpha]_D$ -Werte zwischen -84 und -119° sowie ähnliche CD.-Kurven mit stark negativen $\Delta\epsilon$ -Werten zwischen 233 und 237 nm. Für die entsprechenden Aphelandrinderivate³) werden kleinere positive $[\alpha]_D$ -Werte zwischen $+33$ und $+71^\circ$ und positive $\Delta\epsilon$ -Werte in den CD.-Spektren bei 235 bis 240 nm beobachtet. Auffallend ist, dass sich die *seco*-Verbindungen **19** und **20** von Orantin sowie die entsprechenden Aphelandrinderivate gut in die Reihe der nicht ringgeöffneten Substanzen einordnen. Offensichtlich ist der Einfluss der gespannten, relativ starren Ringe auf die chiroptischen Eigenschaften dieses Gerüsts klein; Ringöffnung ergibt so nur unwesentliche Veränderungen in den CD.-Kurven.

Durch Hydrogenolyse der Benzyläther-Teilstruktur in Aphelandrin (**2**) und Orantin (**4**, vgl. Kap. 3) unter Einbau eines H-Atoms an C(17) wurde die Chiralität dieses Zentrums aufgehoben; die *seco*-Derivate **10** und **12** (aus der Orantinreihe) sowie **21** (aus Aphelandrin, *Schema 3*) unterscheiden sich in den CD.-Spektren erwartungsgemäss stark von den eingangs besprochenen, drei chirale Zentren enthaltenden Derivaten. Ein Vergleich der chiroptischen Daten von *N,N'*-Diacetyl-*O,O'*-dimethyl-16,17-*seco*-orantin (**12**; $[\alpha]_D = +8^\circ$; CD.: λ_{\max} 211 nm ($\Delta\epsilon = -42$), 366 nm ($\Delta\epsilon = +8,4$)) und *N,N'*-Diacetyl-*O,O'*-dimethyl-16,17-*seco*-

Schema 5



Ephedradin A [8]
Orantin (**4**)

aphelandrin (**21**³); $[\alpha]_D = -61^\circ$; CD.: λ_{\max} 214 nm ($\Delta\epsilon = +19,2$), 231 nm ($\Delta\epsilon = -18,3$) belegt, dass **12** und **21** diastereomer sind. Für die Konfigurationen von Aphelandrin (**2**) und Orantin (**4**) bedeutet dies, dass in den beiden Alkaloiden eines der zwei chiralen Zentren (C(11) oder C(18)) verschiedene, das andere gleiche Konfiguration zeigt.

In den Disecoderivaten **13-16** (Schema 3) ist nur noch C(18) asymmetrisch. Die strukturierte CD.-Kurve des Orantinderivates **13** (λ_{\max} 220 nm ($\Delta\epsilon = +17,1$)) verläuft weitgehend spiegelbildlich zu derjenigen der Aphelandrinverbindung **16** (λ_{\max} 220 nm ($\Delta\epsilon = -20$)). Die Drehwerte betragen $+90^\circ$ für **13** und -118° für **16**. Es ist dabei zu beachten, dass **13** und **16** bei gleichem Gerüst an O(34) unterschiedliche Substituenten tragen (CH₃ bei **13**, CH₃CO bei **16**), was zu den Abweichungen in den absoluten $\Delta\epsilon$ - und $[\alpha]_D$ -Werten führt. Die Konfigurationen von Aphelandrin (**2**) und Orantin (**4**) sind somit an C(18) verschieden und an C(11) gleich; unklar bleibt die Konfigurationsbeziehung an C(17)⁶.

Unter Verwendung der Resultate einer kürzlich erschienenen Publikation von Hikino *et al.*, in der über die Strukturaufklärung von Ephedradin A, einem Spermin-Alkaloid, isoliert aus den Wurzeln einer *Ephedra*-Art (*Ephedraceae*), berichtet wurde [8]⁷, konnte die absolute Konfiguration von *O*-Methylorantin (**1**) festgelegt werden. Die als Grundlage dienende absolute Konfiguration von Ephedradin A wurde nach chemischen und spektroskopischen Vorarbeiten durch eine Röntgenstrukturanalyse erhalten [8]. Nach Hikino *et al.* besitzt Ephedradin A die gleiche Konstitution wie die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Alkaloide Aphelandrin (**2**) und Orantin (**4**). Der Vergleich der leider nur lückenhaft vorliegenden NMR.-Daten von Ephedradin A mit denjenigen von Aphelandrin (**2**) und Orantin (**4**) ergibt eine sehr gute Übereinstimmung in den ¹H-NMR.-Spektren von **4** und Ephedradin A, vgl. Tabelle⁸.

Tabelle. Chemische Verschiebungen (ppm) ausgewählter Protonen in den ¹H-NMR.-Spektren von Aphelandrin (**2**), Orantin (**4**) und Ephedradin A

	Aphelandrin (2) [6]	Orantin (4)	Ephedradin A [8]
H-C(13)	7,36	7,25	7,18
H-C(17)	6,27 (<i>d</i> , <i>J</i> = 5,9 Hz)	6,03 (<i>d</i> , <i>J</i> = 11,5 Hz)	6,02 (<i>d</i> , <i>J</i> = 11,3 Hz)
H-C(18)	4,72 (<i>d</i> , <i>J</i> = 5,9 Hz)	4,62 (<i>d</i> , <i>J</i> = 11,5 Hz)	4,60 (<i>d</i> , <i>J</i> = 11,3 Hz)
H-C(26)	6,80	6,79	6,75
H-C(27)	7,07	7,15	7,12
H-C(29) und H-C(33)	7,22	7,31	7,26
H-C(30) und H-C(32)	6,82	6,80	6,77

⁶) Die durchgeführten ¹H- und ¹³C-NMR.-Untersuchungen [4] erlaubten bisher keine eindeutigen Aussagen über die relative Konfiguration von H-C(17) und H-C(18) am 5gliedrigen Ring in Aphelandrin (**2**). Die in Orantin (**4**) und *O*-Methylorantin (**1**) auftretenden grossen Kopplungskonstanten $J_{(H-C(17), H-C(18))}$ von je 11,5 Hz erfordern eine *trans*-Anordnung der beiden Wasserstoffatome in **4** und **1**.

⁷) Bei [8] handelt es sich um eine vorläufige Mitteilung; genaue Angaben über die untersuchte Pflanze, die Isolierung sowie die Strukturbestimmung, insbesondere die Festlegung der absoluten Konfiguration von Ephedradin A liegen nicht vor.

⁸) Ausgewählte ¹³C-NMR.-Signale der drei Alkaloide **2**, **4** und Ephedradin A wurden ebenfalls verglichen, zeigten aber keine signifikanten Unterschiede.

Der direkte Vergleich⁹⁾ beider Alkaloide in CD.- und UV.-Spektren sowie im DC. beweist die Identität von **4** und Ephedradin A. Beide Verbindungen zeigen im DC. gleiches Laufverhalten (Alox, CHCl₃/CH₃OH 8:1; Kieselgel CHCl₃/CH₃OH/konz. wässrige NH₃-Lösung 30:10:1) und gleiche Farbreaktionen (Kaliumiodoplatinat (KIP.)/Ce(SO₄)₂). Die UV.- und CD.-Spektren der Dihydrochloride **4** · 2 HCl und Ephedradin A · 2 HCl¹⁰⁾ sind gleich.

Damit sind die absoluten Konfigurationen von *O*-Methylorantin (**1** mit 11*S*, 17*R*, 18*R*-Konfiguration) und, mit Ausnahme des Zentrums C(17) (vgl. Fussnote 6), von Aphelandrin (**2** mit 11*S*, 18*S*-Konfiguration) festgelegt.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. S. [6]. MS. (C): gemessen auf Varian MAT 112 S.

1. *O*-Methylorantin (**1**) aus Chaenorhinum minus (L.) WILLK. ET LGE. Zur Isolierung von *O*-Methylorantin (= 17-(*p*-Methoxyphenyl)-16-oxa-1,6,10,23-tetraazatetracyclo[9.8.6.2^{12,15}0^{14,18}]heptacos-12,14,26-trien-19,24-dion; **1**) vgl. [2]: farblose Kristalle aus Benzol, Smp. ab 167° (Zers.), mit KIP. violett, Fluram-Test [7] negativ. $[\alpha]_D^{20} = -84 \pm 2^\circ$ ($c = 0,880$). - IR. (KBr): 3420 br. (HN), 3265 (HN), 1651, 1614 (Amid), 1516, 1487 (Aromat). - UV.: max. 229 (4,19), 247S (3,00), 253 (2,92), 260S (3,04), 275 S (3,48), 280 (3,54), 288 S (3,37); min. 251 (2,83), 255 (2,91). UV. in äthanolischer NaOH- und wässriger HCl-Lösung: keine signifikanten Veränderungen. - CD. ($c = 0,259$): 223 (-7,0), 233 (-16,4), 245 (0), 275 S (+2,70), 282 (+3,32), 289 S (+2,11), 302 (0). - ¹H-NMR. (360 MHz): 7,48 (*d*, $J = 8,5$, H-C(29) und H-C(33)); 7,31 (*s*, H-C(13)); 7,04 (br. *s*, HN); 7,00 (*d*, $J = 7,8$, H-C(27)); 6,89 (*d*, $J = 8,5$, H-C(30) und H-C(32)); 6,73 (*d*, $J = 7,8$, H-C(26)); 6,17 (*d*, $J = 11,5$, H-C(17)); 4,38 (*d*, $J = 11,5$, H-C(18)); 4,10 (*m*, H-C(11)); 4,5 (*m*); 3,79 (*s*, CH₃O); 3,73-3,60, 3,25-3,20, 2,79-2,38, 2,28-1,99 und 1,80-1,37 (5 *m*). - ¹³C-NMR.: 170,4, 168,8 (2 *s*, C(19) und C(24)); 159,5, 158,3 (2 *s*, C(15) und C(31)); 135,3 (*s*, C(12)); 131,4 (*s*, C(28)); 128,8 (*d*, C(13)); 127,9 (*d*, 2 C, C(29) und C(33)); 125,3 (*s*, C(14)); 121,8 (*d*, C(27)); 113,8 (*d*, 2 C, C(30) und C(32)); 108,9 (*d*, C(26)); 87,7 (*d*, C(17)); 59,8 (*d*, C(11)); 55,2 (*qa*, CH₃O); 53,8 (*d*, C(18)); 48,8 (*t*), 47,0 (*t*, 2 C), 45,9, 44,4 (*t*) und 44,2 (*t*) (C(2), C(5), C(7), C(9), C(20) und C(22)); 36,9 (*t*, C(25)); 29,5, 29,3, 27,3 und 26,7 (4 *t*, C(3), C(4), C(8) und C(21)). - MS. (C, 230°): 517 (3), 506 (*M*⁺, 33, C₂₉H₃₈N₄O₄), 463 (39), 449 (3), 435 (5), 419 (12), 405 (5), 394 (13), 391 (20), 378 (7), 365 (8), 352 (7), 336 (6), 321 (4), 307 (5), 292 (9), 279 (12), 265 (16), 252 (18), 237 (21), 223 (16), 214 (8), 169 (24), 155 (19), 141 (11), 135 (12), 127 (14), 121 (15), 113 (16), 110 (14), 98 (62), 84 (100), 70 (40). - FD.-MS.: 507 (*[M + H]*⁺).

¹³C-NMR. von Aphelandrin (**2**; CDCl₃/CD₃OD 2:1³⁾): 172,2, 171,2 (2 *s*, C(19) und C(24)); 159,0, 157,6 (2 *s*, C(15) und C(31)); 135,6 (*s*, C(12)); 132,0 (*s*, C(28)); 128,9 (*d*, C(13)); 127,4 (*d*, 2 C, C(29) und C(33)); 125,4 (*s*, C(14)); 122,4 (*d*, C(27)); 115,9 (*d*, 2 C, C(30) und C(32)); 109,6 (*d*, C(26)); 86,7 (*d*, C(17)); 60,7 (*d*, C(11)); 53,7 (*d*, C(18)); 50,2, 49,4, 48,2, 47,8 und 44,8 (5 *t*, C(2), C(5), C(7), C(9), C(20) und C(22)), ein Signal ist durch intensive Absorptionen von CD₃OD verdeckt; 39,8 (*t*, C(25)); 28,8, 26,5, 25,5 und 25,4 (4 *t*, C(3), C(4), C(8) und C(21)).

2. *Orantin* (**4**) durch Isomerisierung von *Aphelandrin* (**2**). Eine Lösung von 120 mg **2** und 50 mg Na in 45 ml abs. Methanol¹¹⁾ wurde im entgasten Bombenrohr 1 Std. auf 110° erhitzt, dann neutralisiert, i. V.

⁹⁾ Eine kleine Probe Ephedradin A wurde uns in dankenswerter Weise von Prof. H. Hikino, Sendai, Japan, zur Verfügung gestellt.

¹⁰⁾ *Ephedradin-A-dihydrochlorid*: UV. (C₂H₅OH/H₂O 5:2): max. 229 (4,33), 282 (3,62); min. 219 (4,27), 252 (2,94). - CD. (C₂H₅OH/H₂O 1:1): max. 204 (0), 209 (-26,6), 223 (-7,4), 235 (-21,7), 255 (0), 282 (+3,88).

¹¹⁾ Es wurden auch Isomerisierungsreaktionen mit anderen Basen (z.B. NaBH₄, wässrige NaOH-Lösung) beobachtet.

eingedampft und an Aloxplatten in $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 chromatographiert. Die beiden Hauptzonen wurden mit 0,5N HCl-Lösung ausgewaschen, die erhaltene Lösung neutralisiert, stark eingengt, mit konz. NH_3 basisch gestellt und mit CHCl_3 extrahiert. Neben 39 mg **2** (Rf ca. 0,6) wurden 31 mg Orantin (**4**) (Rf ca. 0,3) gefunden¹²). **4**: Smp. 216–219° (amorph aus Essigester), mit KIP. violett; $[\alpha]_D = -72 \pm 1^\circ$ ($c = 2,341$). - IR. (KBr, gefällt aus Essigester): 3420, 3270 br. (HN, HO), 1635 (Amid), 1524, 1492. - UV.: max. 228 (4,24), 281 (3,54), 288S (3,40); min. 252 (3,00). UV. (äthanolische NaOH-Lösung): max. 245, 286; min. 271. UV. (äthanolische HCl-Lösung): keine signifikanten Veränderungen. - CD. (CH_3OH , $c = 0,261$): 222 (-4,2), 234 (-15,3), 256 (0), 283 (+2,76), 298 (0), 309 (-0,32), 350 (0). - ¹H-NMR. (200 MHz, CD_3OD): 7,31 (*d*, $J = 8,6$, H-C(29) und H-C(33)); 7,25 (br. *s*, H-C(13)); 7,15 (*d* \times *d*, $J_o = 7,9$, $J_m \approx 1$, H-C(27)); 6,80 (*d*, $J = 8,6$, H-C(30) und H-C(32)); 6,79 (*d*, $J = 7,9$, H-C(26)); 6,03 (*d*, $J = 11,5$, H-C(17)); 4,62 (*d*, $J = 11,5$, H-C(18)); 4,09 (*d* \times *d*, $J = 13$ und 8, H-C(11)); 4,00–3,60, 3,04–2,46, 2,40–2,00 und 1,92–1,40 (4 *m*); Entkopplung (100 MHz): 4,62 \rightarrow 6,03 (*s*). - ¹³C-NMR. (CD_3OD): 171,4, 169,4 (2 *s*, C(19) und C(24)); 158,1, 157,8 (2 *s*, C(15) und C(31)); 134,7 (*s*, C(12)); 128,7 (*d*, C(13)); 128,4, 125,1 (2 *s*, C(14) und C(28)); 127,1 (*d*, 2 C, C(29) und C(33)); 121,5 (*d*, C(27)); 114,8 (*d*, 2 C, C(30) und C(32)); 107,9 (*d*, C(26)); 87,5 (*d*, C(17)); 59,4 (*d*, C(11)); 52,7 (*d*, C(18)); 47,6, 46,1, 45,9, 44,7, 43,3 und 41,7 (6 *t*, C(2), C(5), C(7), C(9), C(20) und C(22)); 36,4 (*t*, C(25)); 27,6, 26,9, 25,8 und 24,7 (4 *t*, C(3), C(4), C(8) und C(21)). - MS. (C, 230°): 493 (3), 492 (M^+ , 7, $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$), 449 (3), 377 (2), 265 (2), 264 (2), 252 (3), 251 (3), 250 (2), 238 (5), 236 (4), 224 (2), 223 (4), 213 (3), 210 (2), 209 (2), 207 (2), 184 (2), 181 (3), 173 (10), 169 (10), 155 (7), 148 (22), 134 (51), 128 (14), 122 (29), 121 (21), 120 (30), 107 (100), 100 (23), 98 (33), 94 (57), 84 (79), 77 (42), 71 (57), 70 (62).

Orantin-dihydrochlorid (4 · 2 HCl). Eine Lösung von 20 mg **4** in 4 ml verd. methanolischer HCl-Lösung wurde i.V. eingedampft und i.HV. getrocknet. Umkristallisation aus $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ ergab 21 mg **4 · 2 HCl**. - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 9:1): max. 228 (4,33), 282 (3,63); min. 218 (4,26), 252 (2,96). - CD. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1, $c = 0,162$): 204 (0), 210 (-25,6), 223 (-5,54), 235 (-21,6), 255 (0), 282 (+3,56).

3. *Herstellung von N(6),N(10),O(34)-Triacetylorantin (5)*. Die Umsetzung von Orantin (**4**) mit Acetanhydrid/Pyridin ergab nach 3fachem Eindampfen aus Benzol DC.-reines **5**, das sich von Triacetylaphelandrin (**7**) auf Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$) nicht unterscheiden liess. **5**: mit KIP. weinrot, $[\alpha]_D = -94 \pm 2^\circ$ ($c = 1,252$). - IR. (KBr): 3450, 3320 br. (HN), 1764 (Estercarbonyl), 1640 (Amid), 1500. - MS. (A, 400°): 618 (M^+ , 3), 575 (30), 533 (11), 327 (17), 310 (20), 307 (16), 302 (15), 291 (34), 290 (48), 269 (11), 268 (21), 264 (22), 256 (33), 242 (19), 238 (21), 187 (55), 169 (21), 159 (26), 157 (19), 149 (36), 129 (59), 110 (23), 107 (47), 100 (100), 98 (43), 94 (58), 84 (64).

Die Triacetylverbindung **5** wurde auch durch Acetylierung von **6** (vgl. Versuch 4) erhalten.

4. *Herstellung von N(6),N(10)-Diacetylorantin (6)*. 4.1. **6** durch partielle Hydrolyse von **5**. Bei 20° wurden ca. 40 mg **5** 20 Min. in einer 1proz. wässrigen NaOH-Lösung gerührt. Die anschliessende Extraktion der mit verd. HCl-Lösung angesäuerten H_2O -Phase mit CHCl_3 ergab 31 mg **6**; mit KIP. und $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ blau; $[\alpha]_D = -119 \pm 3^\circ$ ($c = 0,860$). - IR. (KBr): 3430, 3300 br. (HN, HO), 1625 (Amid), 1523, 1499. - UV.: max. 227 (4,53), 283 (3,71), 289 (3,56); min. 222 (4,44), 256 (3,10). UV. (äthanolische NaOH-Lösung): max. 247, 285; min. 227, 274. - CD. (CH_3OH , $c = 0,339$): 210 (-17,6), 223 (-5,3), 237 (-33), 263 (0), 282 (+1,4), 296 (0), 298 (-0,01), 320 (0). - ¹H-NMR. (CD_3OD): 7,53 (br. *s*, H-C(13)); 7,30–6,60 (*m*, arom. H, darin bei 7,25, 7,17, 6,81 und 6,72 die 4 Signale des $AA'BB'$ -Systems); 6,29 (*d*, $J = 8,5$, H-C(17)); 5,50 (br. *s*, H-C(11)); 4,63 (*d*, $J = 8,5$, H-C(18)); 2,21, 2,09 und 2,05 (3 *s*, 2 CH_3CON)¹³). Entkopplung: 4,63 \rightarrow 6,29 (*s*). - FD.-MS.: 599 ($[M + \text{Na}]^+$), 577 ($[M + \text{H}]^+$).

4.2. *Herstellung von 6 durch Isomerisierung von N(6),N(10),O(34)-Triacetylaphelandrin (7)*. Zu einer Lösung von 81 mg Na in 70 ml abs. Methanol wurden 230 mg **7** gegeben. Dann wurde 48 Std.

¹²) Die erhaltenen Ausbeuten an **2** und **4** entsprechen dem Gleichgewichtsgemisch der Isomerisierungsreaktion. Dass **2** und **4** ineinander überführt werden können, zeigte folgender Versuch: In zwei Bombenrohren wurden je 2,5 mg **2** bzw. **4** in je 2 ml 0,02N methanol. Natriummethanolat-Lösung 65 Min. auf 105° erhitzt. Die DC. der beiden Gemische waren identisch und entsprachen demjenigen aus Versuch 2.

¹³) Das Auftreten von mehreren Signalen für einzelne Protonen oder Methylgruppen wird durch Konformationseffekte hervorgerufen und wurde bereits an Acetylderivaten von Aphelandrin (**2**) [6] und Chaenorhin [3] beobachtet.

bei 40° gerührt, mit methanolischer HCl-Lösung neutralisiert, eingedampft und durch mehrfaches Lösen in wenig CH₃OH vom NaCl befreit. Das DC.-reine, amorphe Produkt **6** (229 mg) war identisch mit dem Präparat aus Versuch 4.1 (DC., UV., CD., IR.- und ¹H-NMR.-Evidenz).

Wurde *N*(6),*N*(10)-Diacetylaphelandrin (**8**) obigen Isomerisierungsbedingungen ausgesetzt, so wurde ebenfalls quantitativ **6** gebildet. Da **7** bereits unter milden basischen Bedingungen rasch in **8** übergeht [6], verläuft die Isomerisierung von **7** zu **6** über das Zwischenprodukt **8**. Versuche, **6** durch Basenbehandlung wieder in **8** zurückzuführen (vgl. Versuch 2), führten zu keinem Erfolg.

5. Herstellung von *N*(6),*N*(10)-Diacetyl-*O*(34)-methylorantin (**3**). 5.1. Herstellung von **3** aus *O*-Methylorantin (**1**). Die Behandlung von 129 mg **1** mit Acetanhydrid/Pyridin führte nach Eindampfen und Chromatographie an Alox (NH₃-gesätt. CHCl₃) zu 135 mg **3**; mit KIP. und Ce(SO₄)₂ weinrot; $[\alpha]_D = -95 \pm 2^\circ$ ($c = 1.719$). - IR. (KBr): 3440, 3300 (HN), 1630 (Amid), 1519, 1494. - UV.: max. 230 (4.32), 275 S (3.49), 281 (3.55), 289 S (3.38); min. 255 (2.94). - CD. ($c = 0.217$): 223 (-2.72), 237 (-35), 258 (0), 276 S (+1.63), 281 (+2.01), 290 S (+0.84), 296 (0). - ¹H-NMR.: 7.60-6.70 (*m*, arom. H); 6.44 (*d*, $J = 9.5$, H-C(17)); 5.38 (br. *s*, H-C(11)); 4.49 (*d*, $J = 9.5$, H-C(18)); 3.80 (*s*, CH₃O); 2.14, 2.04 und 1.99 (3 *s*, 2 CH₃CON)¹³. - MS. (A, 300°): 590 (*M*⁺, 9), 562 (6), 547 (100), 519 (5), 391 (5), 363 (7), 335 (5), 334 (5), 325 (6), 305 (6), 294 (5), 292 (5), 278 (28), 277 (22), 269 (7), 268 (9), 256 (17), 252 (14), 251 (27), 250 (69), 242 (14), 237 (12), 235 (13), 121 (16), 100 (16), 84 (22), 70 (13).

5.2. Herstellung von **3** durch Methylierung von **6**. Die Methylierung von 87 mg **6** mit CH₂N₂/Äther ergab nach Chromatographie an Alox (NH₃-gesätt. CHCl₃) 58 mg **3**. Dieses durch Isomerisierung aus Aphelandrin gewonnene Präparat war identisch mit dem in Versuch 5.1 aus natürlichem *O*-Methylorantin (**1**) hergestellten. (Die beiden Verbindungen zeigen übereinstimmende UV., CD., IR.- und ¹H-NMR.-Spektren und $[\alpha]_D$ -Werte, gleiches DC.-Verhalten sowie im Rahmen der Reproduzierbarkeit gleiche Massenspektren.)

5.3. Herstellung von **3** durch Isomerisierung von *N*(6),*N*(10)-Diacetyl-*O*(34)-methylaphelandrin (**9**). In 10 ml Iproz. wässriger NaOH-Lösung wurden 25 mg Gemisch von **3** und **9**, das mittels DC. nicht aufgetrennt werden konnte, dessen Vorliegen aber durch $[\alpha]_D \approx 0^\circ$ ($[\alpha]_D$ von **3** = -95°, $[\alpha]_D$ von **9** = +53°) gesichert war¹⁴), 60 Std. auf 40° erwärmt. Nach der Aufarbeitung wurden gemäss DC., IR. und $[\alpha]_D$ 21 mg **3** isoliert ($[\alpha]_D = -95^\circ$).

6. Herstellung von *N*(6),*N*(10)-Diacetyl-*O*(34)-methyl-16,17-*seco*-orantin (**10**). Unter 4 atm H₂ wurden 85 mg aus natürlichem *O*-Methylorantin (**1**) gewonnenes **3** in 2 ml CH₃OH/CH₃COOH 99:1 20 Std. über 100 mg 10proz. Pd/C hydriert. Filtration über wenig Alox ergab beim Eindampfen 80 mg **10**; mit KIP. rosa. - UV.: max. 222 (4.38), 278 (3.61), 283 (3.61); min. 252 (2.99), 281 (3.59). UV. (Zusatz von verd. NaOH-Lösung): max. 258, 284, 303; min. 242, 281, 288. - CD. ($c = 0.368$): 212 (-13.5), 224 (0), 231 (+1.76), 237 (0), 242 (-2.2), 255 (0), 266 S (+0.19), 277 (+0.66), 281 (+0.55), 283 (+0.64), 289 (0), 293 (-0.24). - FD.-MS.: 593 ($[M+H]^+$).

7. Herstellung von *N*(6),*N*(10)-Diacetyl-*O*(16),*O*(34)-dimethyl-16,17-*seco*-orantin (**12**). Die Methylierung von ca. 45 mg **10** in CH₃OH mit CH₂N₂/Äther, ergab nach Eindampfen und Chromatographie an Kieselgel (CHCl₃/CH₃OH 5:1) 35 mg **12**¹⁵); mit KIP. rosa; $[\alpha]_D = +8.5 \pm 2^\circ$ ($c = 3.760$). - IR.: 3455, 3425, 3385 (HN), 1630 (Amid), 1586, 1509. - UV.: max. 225 (4.41), 277 (3.57), 282 (3.55); min. 254 (2.92), 280 (3.53). - CD. ($c = 0.296$): 211 (-42), 229 (0), 236 (+8.4), 242 (0), 245 (-1.33), 251 (0), 264S (+0.38), 276 (+1.30), 279 (+1.16), 282 (+1.35), 288 (0), 293 (-0.19). - ¹H-NMR. (90 MHz): 7.30-6.68 (*m*, 7 arom. H); 5.93 (br. *s*, H-N(23)); 5.17 (br. *d* × *d*, H-C(11)); 4.21 (*d* × *d*, $J = 7$ und 13, H-C(17)); 4.0-1.2 (*m*, darin 4 *s* bei 3.90, 3.81, 3.75 und 3.73 von 2 CH₃O¹³) sowie 2 *s* bei 2.11 und 2.08 von 2 CH₃CON). - MS. (C, 150°): 606 (*M*⁺, 20, C₃₄H₄₆N₄O₆), 592 (6), 578 (3), 563 (27), 509 (2), 344 (3), 325 (3), 313 (7), 294 (6, C₁₉H₁₈O₃), 268 (5), 266 (30, C₁₈H₁₈O₂), 242 (3), 228 (3), 214 (10), 190 (3), 181 (4), 174 (6), 169 (6), 165 (6), 159 (6), 155 (10), 147 (7), 135 (6), 121 (100), 100 (23), 98 (21), 91 (19), 84 (35), 77 (20), 70 (32).

¹⁴) Die UV., IR.- und Massen-Spektren sowie das DC.-Verhalten von **3** und **9** sind sehr ähnlich. Eine sichere Unterscheidung der beiden Isomeren ist nur mit chiroptischen Methoden möglich.

¹⁵) Bei der Hydrogenolyse von durch Isomerisierung aus Aphelandrin (**2**) gewonnenem **3** (vgl. Versuch 4.2 und 5.2) wurde nach Aufarbeitung und Methylierung (CH₂N₂/Äther) **12** erhalten (CD., $[\alpha]_D$ -, IR., MS.- und DC.-Evidenz).

8. *Herstellung von N(6),N(10),O(16)-Triacetyl-O(34)-methyl-16,17-seco-orantin (11)*. Eine Lösung von 15 mg **10** wurde mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert, eingedampft und an Kieselgel (CHCl₃/CH₃OH 5:1) chromatographiert: 12 mg **11**, farbloser Lack, mit KIP. rosa. - IR.: 3438, 3386 (HN), 1760 (Estercarbonyl), 1635 (Amid), 1511. - UV.: max. 220 (4,41), 277 (3,39), 284 (3,28); min. 257 (3,01), 282 (3,27). - MS. (C, 200°): 634 (M⁺, 6), 592 (8), 591 (9), 549 (2), 537 (2), 396 (2), 313 (3), 269 (3), 268 (3), 256 (3), 252 (3), 242 (3), 190 (6), 169 (5), 162 (26), 155 (7), 129 (6), 121 (100), 107 (40), 106 (13), 105 (99), 100 (16), 84 (13), 77 (50), 70 (13).

9. *Herstellung von N(6),N(10),O(16)-Triacetyl-O(34)-methyl-10,11:16,17-diseco-orantin (13)*. Eine Lösung von 45 mg **1** in 15 ml CH₃COOH wurde 20 Std. bei 55° über Pd/C unter 5 atm H₂ hydriert, darauf acetyliert und chromatographiert: 28 mg **13**, mit KIP. rosa. [α]_D = +90 ± 4° (CHCl₃, c = 0,246). - IR.: 3450 (HN), 3370 br. (HN), 1763 (Estercarbonyl), 1662 und 1635 (Amid), 1518. - UV.: max. 233 (3,62), 274 (3,28), 283 (3,18); inflex. 269 (3,20); min. 251 (2,79), 281 (3,15). - CD. (c = 0,372): 220 (+17,1), 260 (+0,22), 263 (+0,28), 269 (+0,20), 272 (+0,24). - ¹H-NMR.¹³): 7,24-6,58 (m, 7 arom. H); 5,28 (m, <1 H, H-N); 3,78 und 3,74 (2s, 1 CH₃O); 3,72-2,44 (m, ca. 18 H); 2,30 (s, CH₃COO); 2,10, 2,07, 2,05, 2,04, 2,00 und 1,97 (6s, 2 CH₃CON); 1,90-1,10 (m). - MS. (B, 230°): 636 (M⁺, 24), 608 (6), 594 (19), 576 (3), 566 (4), 551 (2), 536 (5), 534 (3), 523 (4), 509 (3), 450 (12), 437 (13), 409 (12), 395 (9), 313 (8), 268 (14), 256 (10), 242 (12), 233 (8), 169 (10), 155 (12), 129 (9), 121 (100), 110 (12), 100 (30), 84 (19), 70 (10).

10. *Herstellung von N(6),N(10)-Diacetyl-O(34)-methyl-10,11:16,17-diseco-orantin (14)*. Eine Lösung von 13 mg **13** in 1 ml CH₃OH wurde mit 0,5 ml gesätt. methanolischer HCl-Lösung versetzt, 20 Std. bei 20° stehen gelassen und i. HV. eingedampft: 12 mg **14**, mit KIP. rosa. - UV.: max. 226 (4,20), 279 (3,52), 284 (3,53); min. 250 (2,54), 281 (3,50). UV. (äthanolische NaOH-Lösung): max. 247S, 277S, 286, 308; min. 282, 291. - CD. (c = 0,939): 230 (0), 235 (+11,0), 257 (+0,14), 266 (+0,24), 273 (0), 283 (-0,08), 288 (0), 291 (+0,15), 295 (0). - MS. (B, 230°): 595 (15), 594 (M⁺, 44), 576 (3), 566 (6), 552 (3), 522 (9), 509 (10), 436 (6), 395 (16), 382 (6), 366 (12), 256 (7), 242 (11), 228 (6), 213 (5), 188 (38), 169 (9), 157 (11), 144 (16), 121 (100), 100 (21), 91 (17), 84 (27), 77 (12), 71 (13), 70 (14).

11. *Herstellung von N(6),N(10)-Diacetyl-O(16),O(34)-dimethyl-10,11:16,17-diseco-orantin (15)*. Eine Lösung von ca. 12 mg **14** in CH₃OH wurde mit einem Überschuss an frisch zubereitetem CH₂N₂ in Äther versetzt, 4 Std. stehen gelassen, i. V. eingedampft und an Kieselgel in CHCl₃/CH₃OH 88:12 chromatographiert: 6 mg **15**, mit KIP. schwach rosa. - UV.: max. 224 (4,20), 277 (3,48), 283 (3,44); min. 251 (2,61), 282 (3,42). - CD. (c = 0,748): 224 (0), 243 (+14,3), 252 (+0,14), 267 (+0,50), 277 (+0,12), 286 (+0,45), 293 (0). - MS. (C, 270°): 609 (17), 608 (M⁺, 46), 580 (13), 565 (9), 495 (5), 487 (7), 459 (10), 450 (5), 445 (9), 422 (33), 409 (37), 381 (20), 352 (12), 313 (21), 268 (34), 256 (11), 253 (22), 242 (16), 169 (20), 155 (16), 127 (15), 121 (100), 113 (20), 110 (20), 107 (29), 100 (67), 85 (45), 84 (43), 71 (57).

12. *Herstellung von N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-O(34)-methyl-orantin (17)*. Ein Gemisch von 390 mg **3**, 7 ml abs. Pyridin und 4,5 ml Benzoylchlorid wurde in geschlossenem Kolben 1,5 Std. bei ca. 55° gerührt, i. HV. eingedampft, der Rückstand noch 3mal aus CHCl₃/CH₃OH i. HV. eingedampft und an Kieselgelplatten (CHCl₃/CH₃OH 12:1) chromatographiert: 392 mg **17**, farbloser, geschäumter Lack, mit KIP. und Ce(SO₄)₂ rotbraun; [α]_D = -29 ± 1° (CHCl₃, c = 3,22). - IR.: 1710 (sek. Amid), 1635 (Amid), 1514, 1494. - UV.: max. 228 (4,43), 273S (3,70); inflex. 290 (3,51); min. 278 (3,69). - CD. (c = 0,368): 220 (+6,0), 225 (0), 236 (-23), 248 (0), 256 (+2,7), 263 (+2,1), 270 (+1,8), 282 (+2,6), 295 (+1,3), 302 (+1,8). - ¹H-NMR.: 7,60-6,70 (m, ca. 12 arom. H); 6,48 (d, J = 8, H-C(17)); 5,48 (br. m, H-C(11)); 4,52 (d, J = 8, H-C(18)); 4,40-1,10 (m, darin s bei 3,76 von CH₃O und 3 s bei 2,20, 2,08 und 2,02 von 2 CH₃CON¹³); Entkopplungen: 4,52 → 6,48 (s); 6,48 → 4,52 (s). - MS. (B, 270°): 694 (M⁺, 0,5), 651 (1), 590 (2), 548 (2), 547 (4), 530 (2), 493 (3), 468 (3), 451 (4), 389 (17), 372 (7), 371 (7), 318 (22), 305 (20), 269 (14), 268 (13), 256 (15), 242 (26), 231 (19), 228 (16), 213 (12), 191 (51), 162 (55), 157 (18), 129 (26), 122 (100), 121 (34), 110 (21), 105 (70), 100 (59), 98 (28), 84 (49), 77 (69), 70 (40).

13. *Herstellung von N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-24-hydroxy-O(34)-methyl-23,24-seco-orantin (18)*. Eine Suspension von 210 mg **17** in 40 ml 1N NaOH wurde 22 Std. bei 20° stark gerührt, mit konz. HCl-Lösung angesäuert und mit CHCl₃ extrahiert. Der Extrakt wurde eingedampft und i. HV. getrocknet. Der schwach gelbe Lack ergab bei der Chromatographie (Kieselgel, CHCl₃/CH₃OH 3:1) aus der rascher wandernden Zone 112 mg **3** (CD-, IR-, MS- und DC.-Evidenz) sowie mit kleinerem

Rf 46 mg **18**; mit KIP. und $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ gelbbraun. - IR.: 3380 br. (HN, HO), 1710 (Säurecarbonyl), 1628 (Amid), 1580, 1513, 1488.

14. *Herstellung von N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-24-methoxy-O(34)-methyl-23,24-seco-orientin (19)*. Die Veresterung von 40 mg **18** mit 3 ml abs. Methanol und 0,3 ml gesätt. methanolischer HCl-Lösung bei 20° (1 Std.) ergab nach Eindampfen i.HV. und Chromatographie an Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 10:1, 3mal entwickelt) 32 mg **19** als farblosen, geschäumten Lack, mit KIP. rotviolett. $[\alpha]_D = -98 \pm 3^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,060$). - IR.: 3390 br. (HN), 1730 (Estercarbonyl), 1635 (Amid), 1580, 1513, 1486. - UV.: max. 220 (4,50), 282 (3,65); inflex. 277 (3,62), 289 (3,54); min. 260 (3,42). - CD. ($c = 0,259$): 205 (-25), 226 (-12), 237 (-19), 266 (0), 276 (+0,61), 279 (+0,33), 282 (+0,92), 293 (0), 298 (-0,32), 307 (0). - $^1\text{H-NMR}^{13}$: 8,00-6,40 (*m*, 12 arom. H); 6,11 und 5,90 (*2 d*, $J = 9$ bzw. 8, Signale für H-C(17)); 5,4 (br. *m*, H-C(11)); 4,70-4,12 (*m*, 2 H, darin *d* mit $J \approx 9$ bei 4,52 von H-C(18)); 3,90-2,50 (*m*, darin 4 *s* bei 3,81, 3,72, 3,65 und 3,50 von 2 CH_3O); 2,38-1,15 (*m*, darin 3 *s* bei 2,13, 2,05 und 2,00 von 2 CH_3CON). - MS. (B, 240°): 726 (M^+ , 1), 698 (0,5), 683 (1), 651 (1), 556 (1), 398 (4), 390 (8), 337 (53), 336 (100), 318 (58), 308 (11), 306 (14), 305 (68), 293 (43), 278 (61), 256 (33), 249 (19), 242 (65), 235 (31), 231 (34), 228 (25), 213 (30), 206 (23), 205 (26), 191 (99), 162 (99), 121 (49), 110 (40), 105 (100), 98 (35), 84 (66), 77 (39).

15. *Herstellung von N(6),N(10)-Diacetyl-N(23)-benzoyl-24-desoxo-24-hydroxy-O(34)-methyl-23,24-seco-orientin (20)*. Eine Lösung von 9 mg **19** in 3 ml THF wurde mit einem Überschuss an LiBH_4 bei 20° 3 Std. unter Ar gerührt. Nach Zugabe von 4 ml H_2O wurde auf die Hälfte eingedampft, mit 1N HCl-Lösung versetzt und mit CHCl_3 ausgezogen. Nach Eindampfen des CHCl_3 -Extraktes ergab die Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 6:1, 2mal entwickelt) 4,5 mg **20**, mit KIP. rosa. - UV.: max. 231 (4,40), 282 (3,66); inflex. 276 (3,62), 289 (3,52); min. 261 (3,43). - CD. ($c = 0,228$): 209 (-36), 223 (-15,2), 237 (-25), 273 (0), 276 (+0,32), 279 (+0,22), 283 (+0,61), 287 (0), 297 (-0,43). - MS. (B, 250°): 698 (M^+ , 1), 655 (1), 653 (0,2), 652 (0,2), 638 (2), 625 (0,6), 611 (4), 390 (1), 372 (1), 347 (2), 322 (1), 318 (10), 305 (9), 278 (8), 256 (5), 242 (7), 231 (7), 213 (5), 191 (32), 175 (5), 163 (5), 162 (43), 157 (6), 148 (7), 135 (6), 134 (7), 122 (15), 121 (100), 100 (11), 84 (11), 77 (6), 70 (6).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Y. Ozaki, S. Johne & M. Hesse, *Helv.* 62, 2708 (1979).
 [2] H. Bosshardt, A. Guggisberg, S. Johne, H.-J. Veith, M. Hesse & H. Schmid, *Pharm. Acta Helv.* 51, 371 (1976).
 [3] H. O. Bernhard, I. Kompiš, S. Johne, D. Gröger, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 56, 1266 (1973).
 [4] P. Dätwyler & M. Hesse, unveröffentlichte Versuche.
 [5] H. Bosshardt, A. Guggisberg, S. Johne & M. Hesse, *Pharm. Acta Helv.* 53, 355 (1978).
 [6] P. Dätwyler, H. Bosshardt, H. O. Bernhard, S. Johne & M. Hesse, *Helv.* 61, 2646 (1978).
 [7] A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, *Ch. Heidelberger, M. Hesse & H. Schmid, Helv.* 61, 1039 (1978).
 [8] M. Tamada, K. Endo, H. Hikino & Ch. Kabuto, *Tetrahedron Letters* 1979, 873.
 [9] A. Guggisberg, U. Kramer, *Ch. Heidelberger, R. Charubala, E. Stephanou, M. Hesse & H. Schmid, Helv.* 61, 1050 (1978).
 [10] M. Hesse, 'Alkaloids II' in G.R. Waller & O.C. Dermer 'Biochemical Applications of Mass Spectrometry', Suppl. Vol. 1, Wiley-Interscience, 1979, im Druck.