

211. Struktur der makrocyclischen Alkaloide Oncinotin und Iso-oncinotin

129. (vorläufige¹⁾) Mitteilung über Alkaloide [1]

von M. M. Badawi, A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse und H. Schmid

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(21. V. 68)

Summary: Two new macrocyclic alkaloids oncinitine (**1**) and isooncinitine (**2**) have been isolated from *Oncinotis nitida* BENTH. **1** can be converted into **2** by an amide exchange reaction. The spermidine residue was present in both bases. The structural elucidation was based mainly on (I) the determination of the functional groups, (II) degradation to compounds **12** and **13** and (III) mass spectrometric investigation of **1** and of the above mentioned degradation products.

Aus der Stammrinde der in Nigeria beheimateten Apocynacee *Oncinotis nitida* BENTH. liessen sich durch Extraktion mit Methanol/Essigsäure, gefolgt von Chromatographie des basischen Materials, u. a. zwei neue Alkaloide, das ölige Oncinotin (**1**, $C_{23}H_{45}N_3O^2$), $M = 379$, $[\alpha]_D = -29^\circ$ ($CHCl_3$) und das bei $66-71^\circ$ schmelzende Iso-oncinotin (**2**, $C_{23}H_{45}N_3O$, $M = 379$) isolieren [2]. Das Hauptalkaloid Oncinotin gab bei der Titration ein Äquivalentgewicht von 192. Im UV. zeigt das Alkaloid nur geringe Endabsorption. Im IR. (CCl_4) wird eine breite Bande bei 3330 cm^{-1} ($-NH_2$) und eine intensive Bande eines tertiären Amids bei 1642 cm^{-1} beobachtet. Oncinotin enthält weder $O-CH_3$ - noch $C-CH_3$ -Gruppen. Die HERZIG-MEYER-Bestimmung gab einen etwa 2,5 $N-CH_3$ -Gruppen entsprechenden Wert. Das Alkaloid liess sich nicht katalytisch hydrieren.

Mit Acetanhydrid/Pyridin gab **1** die ölige Monoacetyl-Verbindung **3**, $C_{25}H_{47}N_3O_2$, mit folgenden IR.-Banden ($CHCl_3$): $3448, 3322\text{ cm}^{-1}$ ($-NH-\overset{|}{C=O}$), 1661 und 1515 cm^{-1} (Amidbande I und II der Gruppierung $-NH-COCH_3$), 1623 cm^{-1} (tert. Amid). Im NMR. (100 MHz, $CDCl_3$) wird nur Absorption zwischen ca. 3,7 und 0,7 ppm beobachtet. Bei 3,3 ppm liegt das Zentrum eines breiten Multipletts, das ca. 6 Protonen, vermutlich vom Typ $-CH_2-N\overset{\text{CO-R}}{<}$, entspricht. Das $-NH-COCH_3$ -Singulett liegt bei 2,03 ppm. In der Gegend von 2,2 ppm findet sich kein singulettartiges Signal, was auf die Abwesenheit von $>N-CH_3$ -Gruppen hinweist. Die Hauptabsorption tritt in der Region von 1,3 ppm als hohes, komplexes Multiplett auf. Das NMR.-Spektrum erlaubt deshalb keine Rückschlüsse auf die An- oder Abwesenheit von $>C-CH_3$ -Gruppen. Die KUHN-ROTH-Bestimmung von **3** ergab genau 1 Mol-Äqu. Essigsäure (aus der N-Acetyl-Gruppe!). Oncinotin (**1**) enthält somit keine Methylgruppen.

¹⁾ Eine ausführliche Mitteilung soll später in dieser Zeitschrift erscheinen.

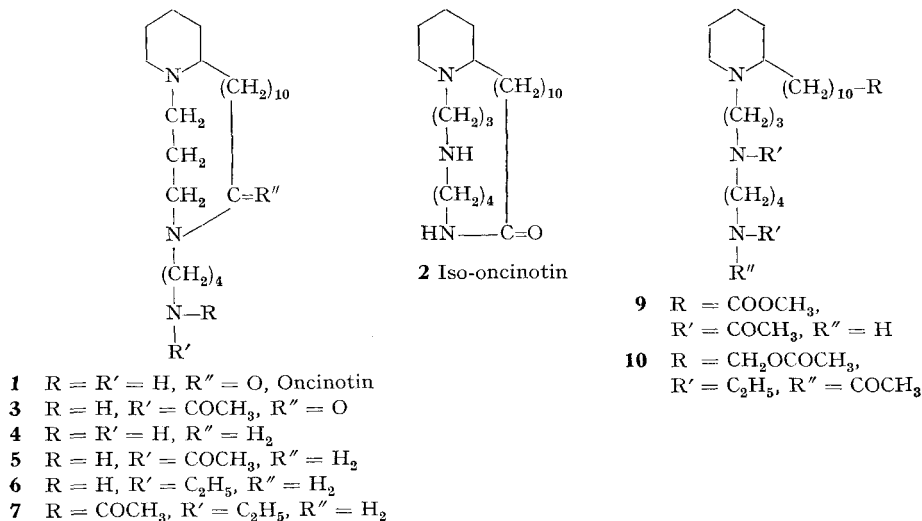
²⁾ Alle Molekularformeln wurden durch hochauflösende Massenspektrometrie bestimmt (Massenspektrometer CEC 21-110 B, Direktinlass, 70 eV).

Die Anwesenheit einer tertiären und einer primären Aminogruppe sowie einer tertiären Amidgruppe liess sich aus den folgenden Umsetzungen ableiten: Lithium-aluminiumhydrid-Reduktion von **1** ergab Desoxo-ocincotin **4** ($C_{23}H_{47}N_3$ ($[\alpha]_D = -31^\circ$ (Methanol))), das im IR. keine CO-Absorption und im UV. wiederum nur schwache Endabsorption zeigt (λ 195 ($\epsilon \approx 1$)). Acetylierung lieferte das Monoacetylderivat **5**, $C_{25}H_{49}N_3O$, mit infraroten (CCl_4) Amidbanden I und II für die $NH-COCH_3$ -Gruppe bei 1678 und 1508 cm^{-1} . Reduktion dieser Acetylverbindung mit Lithiumaluminiumhydrid führte zum Triamin **6**, $C_{25}H_{51}N_3$, das bei der Acetylierung wiederum ein Monoacetylderivat **7**, $C_{27}H_{53}N_3O$, gab. Das Triamin **6** wurde auch durch energische Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von **3** erhalten.

Oncinotin enthält somit – da Kohlenstoffdoppelbindungen fehlen – 2 Ringe, in denen das tertiäre und das Amid-Stickstoffatom involviert sind.

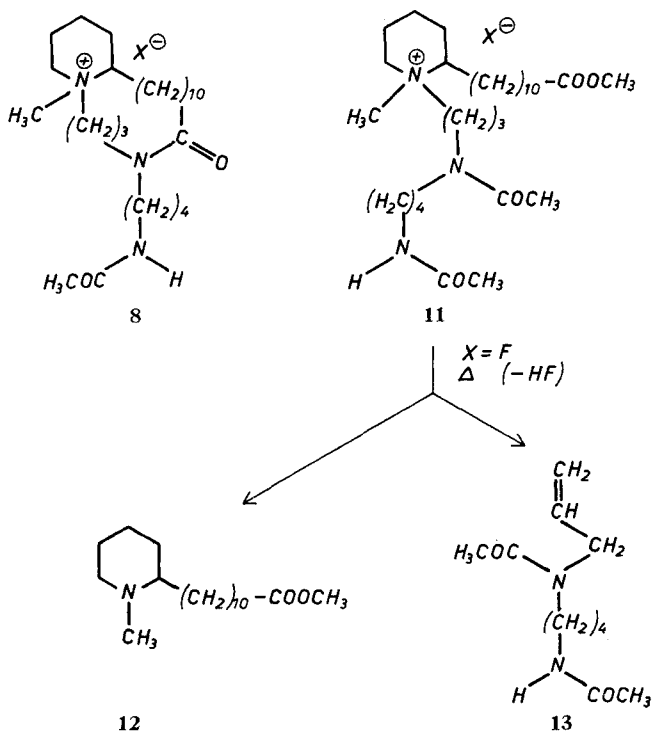
Die folgenden Versuche zeigen, dass einer dieser Ringe ein in α -Stellung und am N substituierter Piperidin-Ring ist. Umsatz von **3** mit CH_3J gab das quartäre Jodmethylat **8** ($X = J$), das im Massenspektrometer praktisch ausschliesslich Methyljodid-Abspaltung und somit das Spektrum des Ausgangsmaterials zeigte (vgl. [3]). Das entsprechende Fluorid **8**, $X = F$, hingegen erlitt im Massenspektrometer einen HOFMANN'schen Abbau unter Abspaltung von HF [3]; das HOFMANN-Produkt zeigte den Basispeak bei m/e 98 ($C_6H_{12}N^+$). Dieser muss auf Grund der Abwesenheit von C-Methylgruppen in **1**, des nachfolgend beschriebenen Deuterierungsexperimentes und des Vergleichs mit den Massenspektren von α - und β -Äthyl-N-methyl-piperidin als N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydropyridinium-Ion formuliert werden. Das mit CD_3J , gefolgt von Anionenaustausch, bereitete d_3 -**8**, $X = F$, zeigte im Massenspektrum den Basispeak m/e 98 nach 101 verschoben. Für α -Äthyl-N-methyl-piperidin ergibt sich ein $M^+/m/e$ 98-Verhältnis von 0,02, für β -Äthyl-N-methyl-piperidin ein solches von 1,97. Beim HOFMANN-Produkt aus **8**, $X = F$, wird ein $M^+/m/e$ 98-Verhältnis von 0,11 gefunden.

Die Struktur **1** für Oncinotin liess sich aus der chemischen und insbesondere massenspektrometrischen Untersuchung des N,N-Diacetyl-ocincotin-methylesters



(9), $C_{28}H_{53}N_3O_4$, ableiten (IR.-Banden (CCl_4) bei: 3356, 1745, 1678, 1639 und 1515 cm^{-1}). 9 erhielt man aus 1 durch Erhitzen mit 2N wässriger Salzsäure im Bombenrohr, anschliessender Veresterung mit methanolischer Salzsäure und Acetylierung.

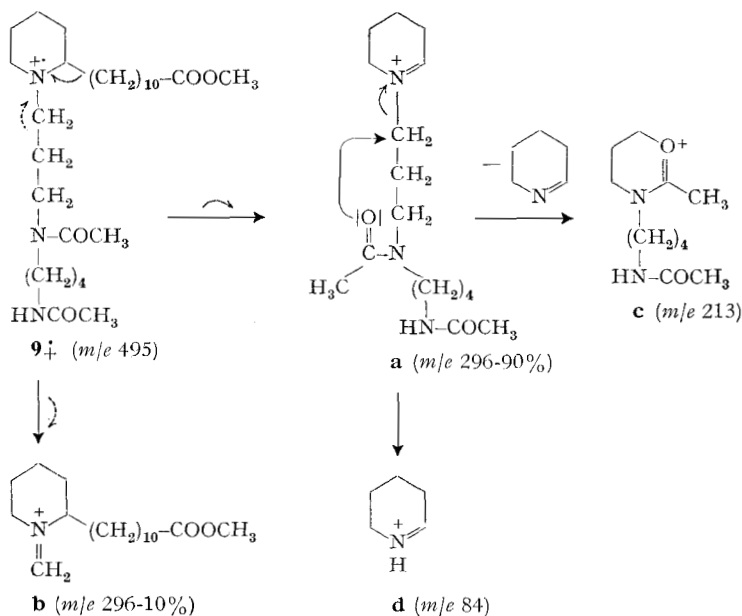
Reduktion von 9 mit Lithiumaluminiumhydrid, gefolgt von Acetylierung, gab die O,N-Diacetyl-Verbindung 10, $M = 523$, mit IR.-Banden (CCl_4) bei: 1745 und 1650 cm^{-1} . Umwandlung von 9 in das Methojodid 11, $X = J$, und nachfolgender HOFMANN'scher Abbau oder besser Thermolyse des aus dem Methojodid bereiteten Methofluorids 11, $X = F$, führte zu zwei Basen 12, $C_{18}H_{35}NO_2$, und 13, $C_{11}H_{20}N_2O_2$. Im IR. (CCl_4) zeigt 12 die Esterbande bei 1742 cm^{-1} und 13 eine Amid-NH-Bande bei 3333 cm^{-1} , eine breite N-Acetylbande bei 1650 cm^{-1} mit Schulter bei 1675 cm^{-1} und Amid-II-Bande bei 1538 cm^{-1} . Das Massenspektrum von N,N-Diacetyl-ocinotinsäure-methylester (9) ist durch drei starke Fragmentationenipike bei m/e 296 (Dublett; Basispik), 213 und 84 gekennzeichnet; ihre Genese ist im nachfolgenden Schema aufgeführt. Die hohe Intensität des Piks bei m/e 296 (a) mit der Molekularformel $C_{16}H_{30}N_3O_2^+$ bestätigt erneut, dass der Piperidin-Ring in Stellung 2 eine Seitenkette trägt, und zwar $-(CH_2)_{10} \cdot COOCH_3$. Die restlichen 11 C-Atome, zusammen mit den zwei Nicht-Piperidin-Stickstoffatomen, müssen somit am Stickstoff des Piperidinrings haften. Der zweite Pik m/e 296 ($C_{18}H_{34}NO_2^+$; b) stellt nur ungefähr 10% des a entsprechenden Piks dar. Durch eine Art interne nucleophile Substitution geht a



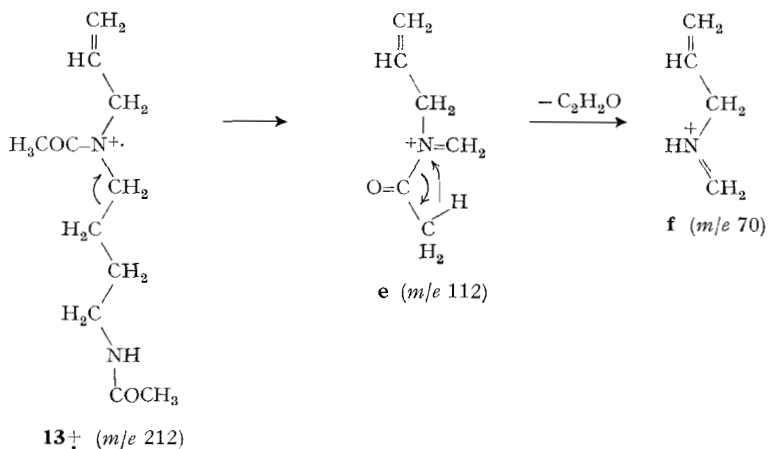
unter Abspaltung von Tetrahydropyridin in das Fragment c, $C_{11}H_{21}N_2O_2^+$, über (m^*). Da, wie später gezeigt wird, das Piperidin-Stickstoffatom vom nächsten N-Atom

durch 3 CH₂-Gruppen getrennt ist, ist das Fragment **c** als Dihydro-1,3-oxazinium-Ion zu formulieren. Seine Bildung ist charakteristisch für Strukturen vom Typ **a**, vgl. [4].

Der Methylester **12** zeigt im Massenspektrum erwartungsgemäss Abspaltung der Seitenkette unter bevorzugter Bildung des N-Methyl-tetrahydropyridium-Ions *m/e* 98.



Das Massenspektrum erlaubt die sichere Ableitung der Struktur von **13**. Die zwei Hauptpeaks sind *m/e* 112, C₆H₁₀NO⁺, und 70, C₄H₈N⁺, die entsprechend **e** bzw. **f** zu formulieren sind. Eine alternative Struktur für **13**, in der zwischen den zwei N-Atomen nur 3 C-Atome liegen, scheidet aus, weil eine solche Verbindung als Hauptpeak *m/e* 171, C₈H₁₅N₂O₂⁺, geben müsste (Bildung von C₃H₅⁺ durch Spaltung einer allylisch aktivier-



ten Bindung, die zugleich α -ständig zu einem Stickstoffatom angeordnet ist). Dieser Pik wird im Spektrum von **13** nicht gefunden.

Die Strukturen der Oncinotin-Abbauprodukte **12** und **13** wurden durch eindeutige Synthesen bewiesen (vgl. [2]).

Für Oncinotin ergibt sich somit die Konstitutionsformel **1**. Oncinotin (**1**) enthält demnach wie Palustrin [5], Lunarlin [6] und Pithecolobin [7] einen Spermidin-Rest.

Das mit **1** isomere Iso-oncinotin (**2**) zeigt im IR. (CHCl_3) NH-Absorption bei 3413 und 3247 cm^{-1} und Amid-I- und -II-Banden bei 1650 bzw. 1517 cm^{-1} . Da sich Iso-oncinotin aus Oncinotin durch Erhitzen in Substanz oder mit Säuren und Basen bildet, letzteres aber unter diesen Isomerisierungsbedingungen nur eine Umamidierung erleiden kann, folgt für Iso-oncinotin die Struktur **2**. Iso-oncinotin gibt ein N-Acetyl-derivat und lässt sich wie Oncinotin in die Verbindung **9** umwandeln.

Wir danken Herrn Dr. F. BURKHARDT (F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel) für UV.-Messungen und Herrn H. FROHOFFER für Analysen und IR.-Spektren. P. v. d. B. dankt dem S.R.C. (GB) für ein NATO-Stipendium. Die Arbeit wurde wiederum in dankenswerter Weise durch den SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS unterstützt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 128. Mitteilung: Y. MORITA, M. HESSE & H. SCHMID, *Helv.* **51**, 1438 (1968).
- [2] M. M. BADAWI, A. GUGGISBERG, P. VAN DEN BROEK, M. B. PATEL, M. HESSE & H. SCHMID, Publikation in Vorbereitung.
- [3] M. HESSE, W. VETTER & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 674 (1965); M. HESSE, *Fortschritte chem. Forschg.* **8**, 608 (1967).
- [4] K. SAILER & M. HESSE, *Helv.* **51**, 1817 (1968).
- [5] C. G. BAUMANN, W. DIETSCH & C. H. EUGSTER, *Chimia* **14**, 85 (1960); C. H. EUGSTER, *Vierteljahresschrift Zürcher Naturforsch. Ges.* **105**, 261 (1960).
- [6] C. TAMURA, G. A. SIM, J. A. D. JEFFREYS, B. BLADON & G. FERGUSON, *Chem. Comm.* **1965**, 485.
- [7] K. WIESNER & D. E. ORR, *Tetrahedron Letters* **16**, 11 (1960).

212. S_N2 -artige massenspektrometrische Fragmentierungen bei substituierten N-Alkylpiperidinen

10. Mitteilung über das massenspektrometrische Verhalten von Stickstoffverbindungen [1]

von Kathi Sailer und M. Hesse

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(31. VIII. 68)

Summary. An S_N2 -type fragmentation was observed on mass spectrometric analysis of N-(ω -X-alkyl)-2-alkylpiperidines ($X = \text{NRCOR}'$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOR}$, $-\text{NH}_2$). The molecular ion after loss of the 2 alkyl substituent on the piperidine ring may eject the neutral piperidine on attack of the substituent X on the α -carbon of the N-substituted alkyl-chain. Through this process a cyclic fragment ion is formed. The influence of its ring size and of the substituent X on the stability of this fragment was investigated. The S_N2 reaction is favoured in the case of production of five- and six-membered rings.