

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. ERLENMEYER, R. ZELL, H. BRINTZINGER & B. PRIJS, *Helv.* **47**, 792 (1964).
- [2] K. BERNEIS, M. KOFLER, W. BOLLAG, A. KAISER & A. LANGEMANN, *Experientia* **19**, 132 (1963); K. BERNEIS, M. KOFLER, W. BOLLAG, P. ZELLER, A. KAISER & A. LANGEMANN, *Helv.* **46**, 2157 (1963).
- [3] Dissertation K. BERNAUER, Basel 1963; vgl. auch K. BERNAUER & S. FALLAB, *Helv.* **44**, 1287 (1961).
- [4] G. SCHWARZENBACH & A. ZOBRIST, *Helv.* **35**, 1291 (1952); R. L. REBERTUS, H. A. LAITINEN & J. C. BAILAR jun., *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 3051 (1953); S. ISHIBASHI, H. YOKOYAMA, K. TSUKAMOTO & T. SUZUKI, *Himeji Kogyo Daigaku Kenkyu Hokoku* **14**, 37 (1961); R. L. CANSEY & R. M. MAZO, *Analyt. Chemistry* **34**, 1630 (1962).
- [5] A. FERRARI, A. BRAIBANTI & A. M. LANFREDI, *Ann. Chim.* **48**, 1238 (1958); A. FERRARI, A. BRAIBANTI & C. BIGLIARDI, *Z. Krystallogr.* **117**, 241 (1962); K. BRODERSEN, *Z. anorg. allgem. Chem.* **290**, 241 (1957).
- [6] S. FALLAB, *Z. naturwiss.-mediz. Grundlagenforschung* **1**, 333 (1963).

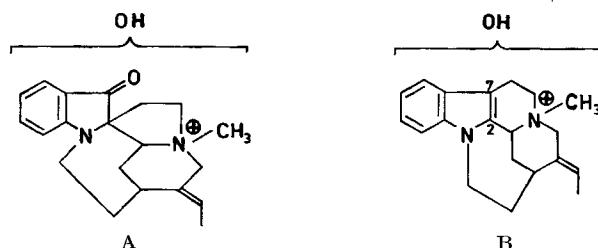
99. Die Strukturen von C-Fluorocurin, C-Mavacurin und Pleiocarpamin¹⁾

57. Mitteilung über Curare-Alkaloide [1]²⁾

von M. HESSE, W. v. PHILIPSborn, D. SCHUMANN, G. SPITELLER,
M. SPITELLER-FRIEDMANN, W. I. TAYLOR, H. SCHMID und P. KARRER

(24. II. 64)

C-Fluorocurin [2], C-Mavacurin [3] und C-Alkaloid Y [4] stellen in südamerikanischen *Strychnos*-Arten und Calebassen-Curare vorkommende monoquartäre C₂₀-Alkaloide dar [5]. Für die zwei erstgenannten Alkaloide sind im Jahre 1955 auf Grund ihrer vielgestaltigen chemischen Umwandlungen, von Abbaureaktionen und biogenetischen Überlegungen die Strukturformeln A und B vorgeschlagen worden [6].



Diese Untersuchungen waren durch Materialmangel stark erschwert; von den Abbauprodukten z. B. konnte nur Acetaldehyd in klassischer Weise identifiziert werden. In den Formeln A und B mussten vor allem Natur und Stellung der Hydroxylgruppe offen gelassen werden. C-Alkaloid Y ist das 2,7-Dihydroxymavacurin [7]. Alle drei Calebassen-Alkaloide sind chemisch miteinander korreliert worden.

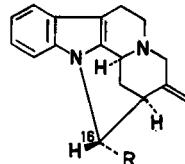
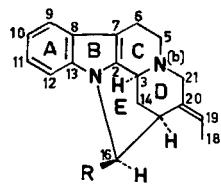
¹⁾ Teilweise vorgetragen: Oktober 1963 Göttingen, Februar 1964 Fribourg.

²⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, Seite 910.

Pleiocarpamin wurde zuerst 1961 aus den Wurzeln von *Pleiocarpa mutica* BENTH. (*Apocynaceae*) [8] und zwei Jahre später aus der Stammrinde von *Hunteria eburnea* PICHON (*Apocynaceae*) [9] isoliert. Dem tertiären Alkaloid kommt die massenspektrometrisch gesicherte Summenformel $C_{20}H_{22}O_2N_2$ zu. Es besitzt ein Indolchromophor (Tab. 1) und zeigt im IR. in Tetrachlorkohlenstofflösung zwei Carbonylabsorptionen bei 1736 und 1770 cm^{-1} , in fester Phase (Nujol oder KBr) eine Bande bei 1727 cm^{-1} ; OH- und ind.-NH-Banden treten nicht auf. Das basische Stickstoffatom ($\text{pK}_{\text{MCS}}^* = 6,91$) ist tertiärer Natur. Analytisch lassen sich die Anwesenheit einer $\text{O}-\text{CH}_3$ -, einer $\text{C}-\text{CH}_3$ -Gruppe und die Abwesenheit einer $\text{N}-\text{CH}_3$ -Gruppe nachweisen.

Pleiocarpamin (**1**) gab mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran eine kristallisierte Base (Pleiocarpaminol) (**3**) ($[\alpha]_D = +144^\circ$ (MeOH)) der massenspektrometrisch gesicherten Summenformel $C_{19}H_{22}ON_2$. Sie zeigt im UV. Indol-, im IR. (CHCl_3) OH-Absorption bei 3584 cm^{-1} ; ind.-NH- und Carbonyl-Absorption tritt keine auf. Pleiocarpaminol hat man noch als kristallisiertes Hydrochlorid und als Methojodid **4** ($C_{20}H_{25}ON_2J$) charakterisiert.

Auf Grund dieser Befunde liegen die zwei Sauerstoffatome im Pleiocarpamin (**1**) in einer Carbomethoxy-Gruppierung³⁾ vor; Pleiocarpaminol (**3**) enthält somit eine primäre Hydroxylgruppe. Pleiocarpaminol (**3**) und $\text{N}_{(b)}\text{-Methopleiocarpaminol}$ (**4**) sind isomer mit Normavacurin (**7**) bzw. mit C-Mavacurin (**8**). Aus der Beobachtung, dass Pleiocarpamin (**1**) und seine Derivate im IR.-Spektrum keine Absorption für indolisches NH erkennen lassen, kann man schliessen, dass diese Basen wie C-Mavacurin (**8**) am Indolstickstoff alkyliert sind. Pleiocarpaminol (**3**) und sein $\text{N}_{(b)}\text{-Methoderivat}$ (**4**) erwiesen sich aber im dünnsschicht- bzw. papierchromatographischen Vergleich (siehe Tab. 2) als zwar recht ähnlich, aber doch deutlich verschieden von Normavacurin und bzw. C-Mavacurin. Pleiocarpaminol-methojodid (**4**) und C-Mavacurinjodid (**8**) sind auch in den IR.-, NMR.-Spektren und den spezifischen Drehungen ($[\alpha]_D = +142^\circ$ bzw. $+246^\circ$; wässriges Aceton) voneinander verschieden.



1: $\text{R} = \text{C}(17)\text{OOCH}_3$ (Pleiocarpamin)

2: $\text{R} = \text{COOCH}_3$; $\text{N}_{(b)}^{\oplus}\text{CH}_3$

3: $\text{R} = \text{CH}_2\text{OH}$

4: $\text{R} = \text{CH}_2\text{OH}$; $\text{N}_{(b)}^{\oplus}\text{CH}_3$

5: $\text{R} = \text{H}$

6: $\text{R} = \text{COOCH}_3$

6a: $\text{R} = \text{COOCH}_3$; D anstelle von H an C-16

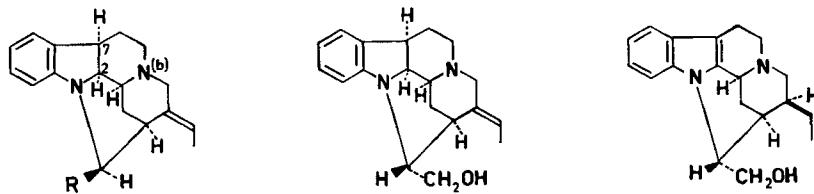
7: $\text{R} = \text{CH}_2\text{OH}$

8: $\text{R} = \text{CH}_2\text{OH}$; $\text{N}_{(b)}^{\oplus}\text{CH}_3$ (C-Mavacurin)

Pleiocarpamin (**1**) gab beim Erhitzen mit Kalium-*t*-butylat in Methanol und Nachveresterung mit methanolischer Salzsäure kristallisiertes *epi*-Pleiocarpamin (**6**), $C_{20}H_{22}O_2N_2$, vom $[\alpha]_D = +242^\circ$ (MeOH). Die Substanz entspricht im UV.-Spektrum (Tab. 1) und in der Carbonylregion des IR.-Spektrums dem Pleiocarpamin (**1**). Bei

³⁾ Für das Auftreten einer IR.-Doppelbande für die Carbomethoxygruppe in **1** sowie **6** und **9** bei der Aufnahme der Spektren in Lösung können wir zurzeit keine Erklärung geben; cf. z. B. [10].

der Ausführung der Epimerisierungsreaktion in CH_3OD entstand auf Grund der NMR.- und massenspektrometrischen Analyse ein 16-Monodeutero-*epi*-pleiocarpamin (**6a**). Im Pleiocarpamin (**1**) und *epi*-Pleiocarpamin (**6**) liegt somit die >CH-COOCH_3 -Gruppierung vor.



9: $\text{R} = \text{COOCH}_3$

10: $\text{R} = \text{CH}_2\text{OH}$

11: $\text{R} = \text{CH}_2\text{OH}; \underset{\substack{\text{+} \\ \text{(b)}}}{\text{N}}\text{CH}_3$

12: $\underset{\substack{\text{+} \\ \text{(b)}}}{\text{N}}\text{CH}_3$

14

Tabelle 1. *UV.-Spektren*

Verbindung	λ_{max} in $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$) in 95-proz. Äthanol	λ_{max} in $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$) in 0,1N äthanolischer Salzsäure		
Pleiocarpamin (1)	230 (4,47)	285 (3,91)		
Pleiocarpaminol (3)	234 (4,53)	287 (3,92)		
Pleiocarpaminol-methojodid (4)	222 (4,67)	279 (3,89)		
Decarbomethoxy-pleiocarpamin (5)	231	287		
<i>epi</i> -Pleiocarpamin (6)	230 (4,42)	286 (3,90)		
<i>epi</i> -Pleiocarpaminol (7)	233 (4,43)	288 (3,85)		
C-Mavacurinjodid (8)	223 (4,63)	279 (3,90)		
2,7-Dihydropleiocarpamin (9)	254 (4,06)	295 (3,46)		
2,7-Dihydropleiocarpaminol (10)	258 (4,06)	298 (3,46)	253 (4,09)	294 (3,45)
2,7-Dihydropleiocarpaminol- methojodid (11)	252 (4,05)	293 (3,39)*		
<i>epi</i> -2,7-Dihydropleiocarpaminol (12)	261	301	255	292
Ind.-Dihydromavacurin (13)	255 (4,11)	300 (3,46) [6]		
19,20-Dihydronormavacurin (14)	233 (4,50)	289 (3,92)		
Norfluorocurin (15)	243 (4,44)	264 (4,02) [6]		
	322 (2,68)	420 (3,63)		
C-Fluorocurinjodid (16)	235 (4,51)	263 (3,76) [6]		
	305 (2,77)	423 (3,54)		
Lactam 17	236 (4,45)	258 (4,08)		
	324 (3,42)	347 (3,39)		
ϵ_2 -Dihydromavacurin (20)	238 (4,20)	294 (3,65) [6]	249 (4,17)	298 (3,44) [6]
ϵ_2 -Dihydromavacurin- methochlorid (22)	248 (4,11)	296 (3,39) [6]		
α -Methylenindolinbase**) 23	285 (4,23)	[6]		
quartäre Verbindung***) 24	250 (4,09)	297 (3,42)	252 (4,18)	295 (3,60)
Indolinbase 25	266 (4,18)	315 (3,46)	248 (3,97)	292 (3,30)
Indolinbase 26	264 (4,11)	312 (3,41)	249 (3,92)	290 (3,28)
Indolinbase 27	265 (4,11)	305 (3,42)	246	286

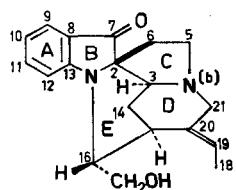
*) **11** in Methanol.

) **23 = **22** in abs. äthanolischer 0,05N Na-Äthylat.

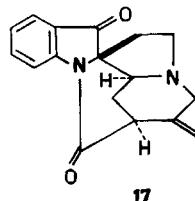
***) **24** in äthanolischer NaOH: 258 (4,08); 300 (3,45) in $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$).

Die Reduktion von *epi*-Pleiocarpamin (6) mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte einen amorphen Alkohol, der sich dünnenschichtchromatographisch wie Normavacurin verhielt. Das kristallisierte Hydrochlorid zeigte dasselbe IR.-Spektrum (Nujol) wie Normavacurin-hydrochlorid [6]. Das Methojodid des *epi*-Pleiocarpaminols (8) erwies sich auf Grund der Analyse, der Drehung ($[\alpha]_D = +237^\circ$ (wässriges Aceton)) und der UV.- und IR.-Spektren (KBr) als identisch mit C-Mavacurinjodid ($[\alpha]_D = +246^\circ$ (wässriges Aceton)). Auch die papierchromatographischen R_c-Werte der beiden entsprechenden Chloride waren gleich.

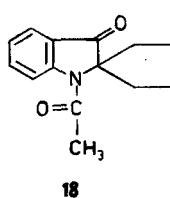
Die nahe Beziehung von C-Mavacurin (8) zu *epi*-Pleiocarpamin (6), aber nicht zu Pleiocarpamin (1), hat man noch durch folgende Transformationen erhärtet: Katalytische Hydrierung von Pleiocarpamin (1) in verdünnter methanolischer Schwefelsäure führte unter Aufnahme von 1 H_2 zum 2,7-Dihydropatieocarpamin (9), $C_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$. Die Verbindung zeigte eine rote Cer(IV)-sulfat-Reaktion, im UV. Indolinabsorption (Tab. 1) und im IR. in Tetrachlorkohlenstofflösung zwei Banden bei 1735 und 1762 cm^{-1} . In fester Phase (KBr, Nujol) wird wiederum nur eine einzige starke Carbonylbande bei 1736 bzw. 1733 cm^{-1} beobachtet³). Es ist bemerkenswert, dass die seitenständige Äthylidengruppe bei der Hydrierung nicht angegriffen wurde. Die katalytische Hydrierung der Äthyliden-Seitenkette gelang nur im Norfluorocurin (15) und Norhydrofluorocurin [6]. Aus dem daraus erhaltenen Tetrahydronorfluorocurin [6] wurde jetzt durch säurekatalysierte Umlagerung das 19,20-Dihydronormavacurin (14) bereitet, das für spektroskopische Untersuchungen (siehe später) benötigt wurde.



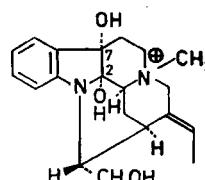
15
15a: 19,20-Dihydro-15
16: --N--CH_3
1(b)



17



18



19 (C-Alkaloid Y)

Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion der oben erwähnten Base 9 führte zum entsprechenden kristallisierten Alkohol 10, der auch durch katalytische Hydrierung von Pleiocarpaminol (3) zugänglich ist. Das daraus erhaltene Methojodid 11 ist verschieden von ind.-Dihydromavacurinjodid (13) [6]. Das Methojodid und das Hydrochlorid der Base absorbieren um 4–6 $\text{m}\mu$ kürzerwellig als die freie Base (Tab. 1). Diese Ver-

schiebung ist charakteristisch für den Übergang eines Hexahydro- β -carbolin-Systems in die N_(b)-protonierte Form.

2,7-Dihydropleiocarpamin (**9**) gab beim Erhitzen mit Kalium-*t*-butylat in Methanol ein Gemisch, das nach Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion getrennt wurde. Der Alkohol **10** wurde zu 69%, der epimere Alkohol **12** zu 15% isoliert. Das Ausbeuteverhältnis ist unabhängig davon, ob das Erhitzen mit dem Alkoholat 2½ oder 8 Std. vorgenommen wurde. Der in üblicher Weise charakterisierte epimere Alkohol **12** verhielt sich in zwei dünnsschichtchromatographischen Systemen genau gleich wie Nor-ind.-dihydromavacurin (siehe Tab. 2).

Tabelle 2. R_{PM} -* und R_C -** Werte

Verbindung	R_{PM} -Werte		R_C -Werte
	A	B	
Pleiocarpamin (1)	100	100	—
Pleiocarpamin-methochlorid (2)	—	—	3,20
Pleiocarpaminol (3)	57	67	—
Pleiocarpaminol-methochlorid (4)	—	—	2,45
Decarbomethoxy-pleiocarpamin (5)	92	110	—
<i>epi</i> -Pleiocarpamin (6)	121	110	—
Normavacurin (7)	57	62	—
C-Mavacurinchlorid (8)	—	—	2,70
2,7-Dihydropleiocarpamin (9)	59	91	—
2,7-Dihydropleiocarpaminol (10)	28	79	—
<i>epi</i> -2,7-Dihydropleiocarpaminol (12)	26	57	—
ind.-Dihydromavacurinchlorid (13)	—	—	2,70 [6]
19,20-Dihydronormavacurin (14)	27	44	—
Norfluorocururin (15)	66	51	—
C-Fluorocurinchlorid (16)	—	—	2,10
Lactam 17	195	—	—
C-Alkaloid-Y-chlorid (19)	—	—	1,59 [7]
ϵ_2 -Dihydromavacurin (20)	0	93	—
ϵ_2 -Dihydromavacurin-methochlorid (22)	—	—	3,28 [6]
Indolinbase 25	137	123	—
Indolinbase 26	146	127	—
Indolinbase 27	106	125	—

* R_{PM} -Werte: relative Wanderungsstrecke im Vergleich zu Pleiocarpamin auf Kieselgel-G-(MERCK)-Platten mit den Gemischen A (Chloroform - Methanol = 5:1) und B (Benzol-Essigester-Diäthylamin = 7:2:1).

** R_C -Werte: relative Wanderungsstrecke im Vergleich zu C-Curarindichlorid auf WHATMAN-Papier Nr. 1 mit Lösungsmittel «C» (wassergesättigtes Methyläthylketon mit 1,5% Methanol).

Die Korrelation von C-Mavacurin (**8**) mit Pleiocarpamin (**1**) und der damit erbrachte Nachweis einer primären Hydroxylgruppe im C-Mavacurin macht eine auch biogenetisch vernünftige Modifikation der früher für C-Mavacurin und seine Derivate abgeleiteten Formeln im Sinne der angegebenen Strukturen notwendig. Pleiocarpamin ist demnach die Struktur **1** zuzuordnen.

Versuche zum Beweis der Stellung der --COOCH_3 -Gruppe in Pleiocarpamin (1) verliefen erfolglos: Das Alkaloid liess sich zwar in ein kristallisiertes Hydrazid umwandeln, dessen Abbau nach CURTIUS jedoch nicht gelang. Mit Chromschwefelsäure in Aceton [11] wurde aus 2,7-Dihydropleiocarpamin (9) im wesentlichen nur unverändertes Ausgangsmaterial erhalten.

Beim Verseifen des Pleiocarpamins (1) mit methanolischer Lauge und anschliessendem Erhitzen der Carbonsäure mit 20-proz. Salzsäure resultierte in geringer Ausbeute Decarbomethoxy-pleiocarpamin (5), das durch das UV.-Spektrum (Tab. 1), IR.-Spektrum (keine Carbonylabsorption) und das Massenspektrum (MG. = 264) charakterisiert wurde.

Ohne Erfolg blieben auch Experimente, die CH_2OH -Gruppe im Norfluorocurin (15) nach OPPENAUER [12] zu oxydieren. Hingegen gelang es, diese Verbindung mit dem JONES-Reagens [11] zu einem $\text{N}_{(a)}$ -Lactam 17 abzubauen. Die Struktur dieser Verbindung ergibt sich aus folgenden Daten: Das massenspektrometrisch ermittelte Molgewicht von 294 entspricht der Summenformel $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$. Das UV.-Spektrum ist sehr ähnlich demjenigen des N-Acetyl-spiro-[cyclopentan-1,2'-pseudoindoxyls] (18) [13] (Fig. 1). Diese Verbindung zeigt im IR.-Spektrum (CHCl_3) starke Banden bei 1712 cm^{-1} (Ketogruppe eines ψ -Indoxyls), 1667 cm^{-1} ($\text{N}_{(a)}$ -Acetyl) und 1613 cm^{-1} («Indolinbande» [13]); das Abbauprodukt aus Norfluorocurin gibt entsprechende Banden bei 1719 , 1668 und 1605 cm^{-1} . Die Lage der Lactamabsorption spricht für ein Sechsringlactam (Dihydrostrychnin absorbiert bei 1664 cm^{-1}). 17 reagiert bei Zimmertemperatur mit Methyljodid (papierchromatographischer Nachweis); es kann

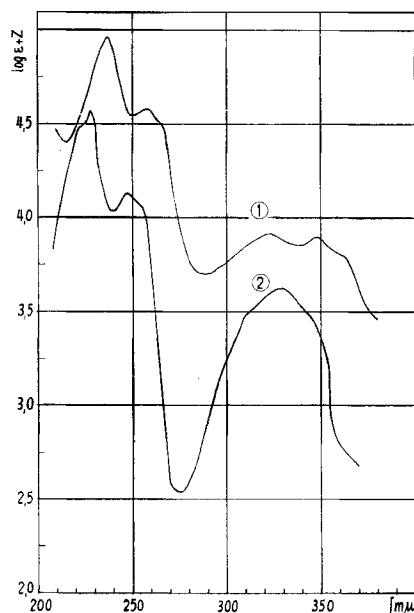


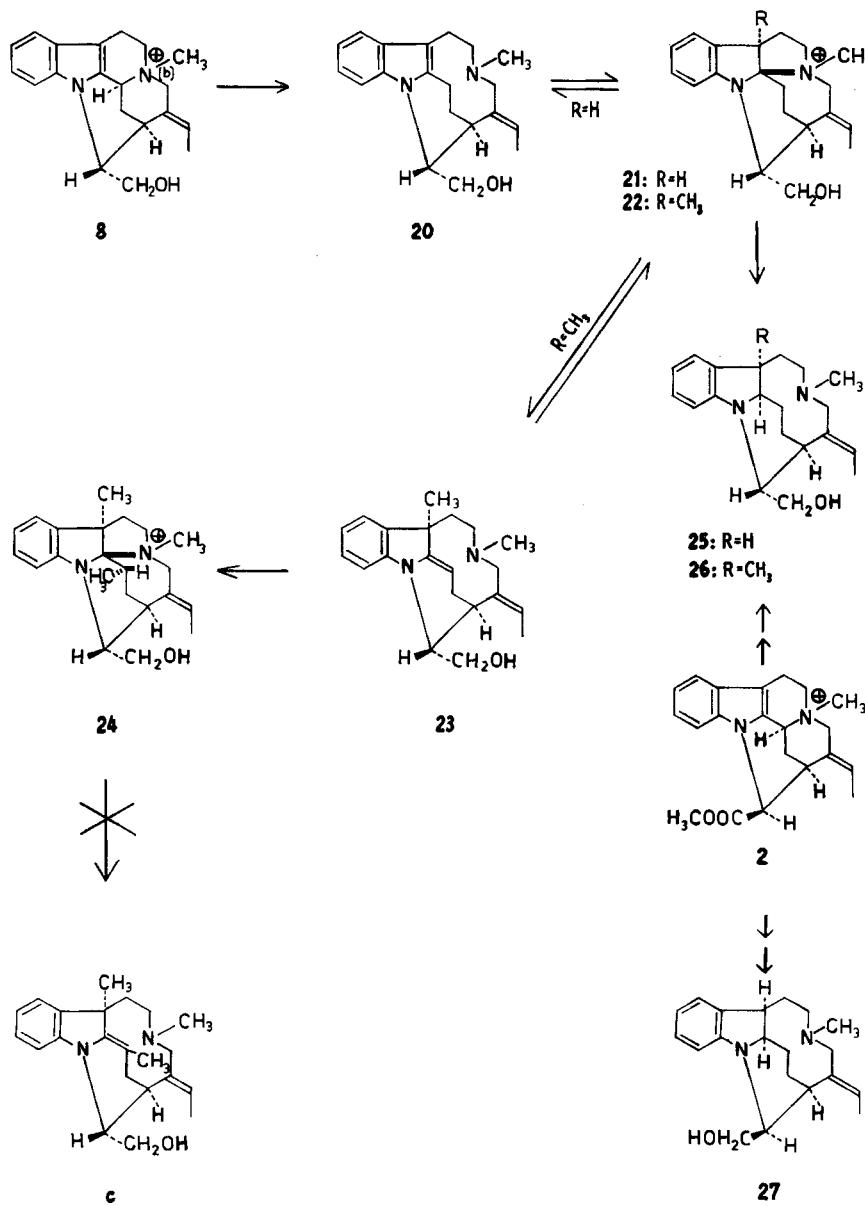
Fig. 1. Ultraviolettspektren in 95-proz. Äthanol

Kurve 1: Lactam 17 ($c = 7,00 \times 10^{-5}$); $Z = 0,5$.

Kurve 2: N-Acetyl-spiro[cyclopentan-1,2'-pseudoindoxyl] (18); ($c = 4,03 \times 10^{-5}$); $Z = 0$.

sich somit nicht um ein $N_{(b)}$ -Lactam handeln. Damit ist gezeigt, dass die $-\text{CH}_2\text{OH}$ - bzw. $-\text{COOCH}_3$ -Gruppierung am C-Atom 16 der Alkaloide haftet.

Eine grosse Rolle bei der Ableitung der Mavacurinformel B spielte die EMDE-Reduktion des Alkaloids **8** und das chemische Verhalten des dabei erhaltenen ε_2 -Dihydromavacurins (**20**) [6]. Diese Verbindung gab mit Methyljodid unter trans-Reaktion in die tertiäre α -Methylenindolinbase **23** umgewandelt wurde. Wir haben



annularer C-Methylierung das quartäre Indolinderivat **22**, das mit Alkali in reversibler nun festgestellt, dass diese Base **23** mit einer weiteren Molekel Methyljodid unter nochmaliger C-Methylierung zur quartären Indolinbase **24** reagiert, die als kristallisiertes Jodid analysiert wurde. Im Gegensatz zur Verbindung **22** erfährt das UV.-Spektrum der Verbindung **24** selbst auf starken Alkalizusatz hin keine Veränderung (vgl. Tab. 1). Obwohl am C-Atom 3 noch ein H-Atom steht, ist eine Öffnung zu einem α -Methylenindolin C in diesem Fall nicht mehr möglich, da die stereoelektronischen Voraussetzungen für eine HOFMANN-Reaktion nicht erfüllt sind.

In Übereinstimmung mit der halbquartären Diaminoketalstruktur liess sich **22** mit Lithiumaluminiumhydrid in kochendem Tetrahydrofuran zum Indolinabkömmling **26** reduzieren. Die kristallisierte Verbindung gab eine korrekte Analyse, massenspektrometrisch das richtige Molekulargewicht und eine rotviolette Cer(IV)-sulfat-Reaktion, wie sie für $N_{(a)}$ -substituierte Indoline zu erwarten ist. Im UV.-Spektrum (Tab. 1) zeigt die Verbindung eine etwas längerwellige Indolinabsorption, die in saurer Lösung eine deutliche Verschiebung nach kleineren Wellenlängen erfährt. Die saure Lösung der Substanz **26** absorbiert sogar noch etwas kürzerwellig als **22**, was auf die unmittelbare Nachbarschaft des positiv geladenen $N_{(b)}$ zum Indolinchromophor zurückzuführen ist. Während ϵ_2 -Dihydromavacurin (**20**) durch Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Tetrahydrofuran praktisch nicht verändert wurde, lieferte sein Hydrochlorid **21** unter diesen Bedingungen die Verbindung **25**. Diese kristallisierte Base der massenspektrometrisch gesicherten Summenformel $C_{20}H_{28}ON_2$ gibt dieselbe Farbreaktion wie **26** und entspricht letzterer auch in ihren spektralen Eigenschaften (Tab. 1). Weder **25** noch **26** sowie das später zu beschreibende Epimere von **25**, nämlich **27**, lassen sich unter den üblichen Bedingungen mit Methyljodid in die entsprechenden $N_{(b)}$ -Methojodide umwandeln. Wie Modelle zeigen, sind sterische Faktoren für das Ausbleiben der Reaktion verantwortlich.

Die Verbindung **25** bot nochmals Gelegenheit, Pleiocarpamin (**1**) mit C-Mavacurin (**8**) chemisch zu verknüpfen: Pleiocarpamin-methojodid (**2**) gab bei der katalytischen EMDE-Reduktion in *alkalischer* Lösung ein Gemisch der epimeren Carbonsäuren, die als Hydrochloride mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran weiter reduziert wurden. Dabei entstand zur Hauptsache die Indolinbase **25**, die mit dem Produkt aus C-Mavacurin (**8**) durch Misch-Smp. und genau übereinstimmende IR.- und Massenspektren identifiziert wurde. Die am C-Atom 16 epimere Indolinbase **27** bildete sich hierbei nur in kleiner Menge. Als hauptsächliches Produkt erhielt man sie, als man Pleiocarpamin-methojodid (**2**) in alkoholischer Lösung ohne Zusatz von Alkali bis zur Aufnahme von einer Molekel Wasserstoff hydrierte und das Hydrochlorid des Hydrierungsproduktes mit Lithiumaluminiumhydrid reduzierte. Ausschliesslich **27** entstand durch EMDE-Reduktion von Pleiocarpaminol-methojodid (**4**) und anschliessende Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion des Hydrochlorids des rohen EMDE-Produktes. Die amorphe Base **27** wurde in üblicher Weise charakterisiert; sie absorbiert etwas kürzerwellig als ihr Epimeres **25** (Tab. 1), entspricht aber letzterem im übrigen Verhalten.

Hier sei noch bemerkt, dass die Verbindungen der Mavacurin-Reihe deutlich stärker rechts drehen als die Verbindungen der Pleiocarpamin-Reihe. Gemessen wurden die Verbindungen **6**, **8** (als Jodid) und **25**, bzw. **1**, **4** (als Jodid) und **27**; $\Delta [M]_D$ beträgt + 342 bis 490°.

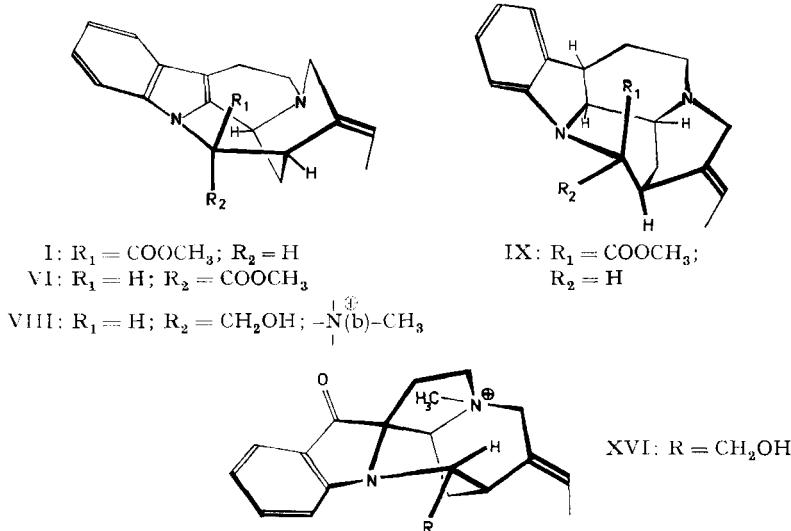
Pleiocarpamin (**1**) bzw. C-Mavacurin (**8**) stellen konformativ recht starre Systeme der Raumformel I bzw. VIII dar⁴⁾. Eine sterisch andersartige Verknüpfung der Ringe C, D und E ist ausgeschlossen. Mit diesen Raumformeln steht im Einklang, dass in den IR.-Spektren der dieses Indolskelett enthaltenden Verbindungen keine *trans*-Banden [14] beobachtet werden. Für C-Fluorocurin trifft die Raumformel XVI zu.

Abzuklären bleibt – mit Ausnahme der Stereochemie an der 19,20-Doppelbindung – nur noch die relative Konfiguration des Zentrums 16 in den Verbindungen der Pleiocarpamin- und Mavacurin-Reihe.

Die β -Stellung der Substituenten am C-16 in den Verbindungen der Pleiocarpamin-Reihe lässt sich aus folgenden Beobachtungen ableiten:

1.) Pleiocarpamin (**1**) wird mit Kaliummethylethylat vollständig in *epi*-Pleiocarpamin (**6**) umgewandelt, in dem die Carbomethoxygruppe wesentlich weniger gehindert ist als im Pleiocarpamin.

2.) Die katalytische Hydrierung von Pleiocarpamin (**1**) und Pleiocarpaminol (**3**) verläuft stereospezifisch unter Bildung eines einzigen 2,7-Dihydropleiocarpamins (**9**) bzw. 2,7-Dihydropleiocarpaminols (**10**). Die dachartige Struktur der Indolabkömmlinge lässt die Hydrierung nur von der α -Seite her als möglich erscheinen⁵⁾. Bei der katalytischen Hydrierung eines 1:1-Gemisches von Pleiocarpamin (**1**) und *epi*-Pleiocarpamin (**6**) wurde nur das für die Hydrierung des ersteren zum 2,7-Dihydropleiocarpamin (**9**) benötigte Volumen Wasserstoff aufgenommen: Die Hydrierlösung enthielt auf Grund von Dünnschichtchromatogrammen nur *epi*-Pleiocarpamin (**6**) und 2,7-Dihydropleiocarpamin (**9**); ihr UV.-Spektrum entsprach demjenigen eines 1:1-Gemisches der beiden Verbindungen (siehe exp. Teil). Tatsächlich gelang es bisher nicht, durch katalytische Hydrierung 2,7-Dihydro-*epi*-pleiocarpamin (**9**) zu bereiten. Die



⁴⁾ Die römischen Zahlen der Raumformeln entsprechen den arabischen Ziffern der Strukturformeln.

⁵⁾ Auf Grund dieses Argumentes ist für die Hydroxylgruppen am C-2 und C-7 im C-Alkaloid Y (**19**) ebenfalls α -Konfiguration anzunehmen.

zumindest wesentlich langsamer erfolgende Absättigung der Indol-Doppelbindung im *epi*-Pleiocarpamin (**6**) lässt sich durch die Abschirmung der Rückseite der Molekel durch die α -ständige Carbomethoxygruppe erklären.

Die etwas auffällige katalytische Hydrierung der Indol-Doppelbindung im Pleiocarpamin (**1**) und Pleiocarpaminol (**3**) kann zumindest teilweise auf die geringere Spannung in den 2,7-Dihydroderivaten zurückzuführen sein. 2,7-Dihydropleiocarpamin (**9**) zeigt im IR.-Spektrum eine deutliche *trans*-Bande [14], so dass ihm die Konformation IX zugeschrieben werden kann⁶⁾.

Auf Grund des gemeinsamen Vorkommens von C-Mavacurin, C-Fluorocurin und Pleiocarpamin mit Alkaloiden des Strychnin- und Yohimbintypus [5] darf wohl angenommen werden, dass die in dieser Arbeit verwendeten Formeln die absolute Konfiguration der Alkaloide wiedergeben.

Die chemische Ableitung der Strukturen für die in dieser Abhandlung behandelten Alkaloide werden durch kernresonanzspektrometrische und massenspektrometrische Untersuchungen ergänzt und bestätigt.

Die Analyse der Protonenresonanz-Spektren. – Die 60-MHz-Spektren⁷⁾ (siehe exp. Teil) von Pleiocarpamin (**1**), *epi*-Pleiocarpamin (**6**), C-Mavacurinchlorid (**8**) und C-Fluorocurinchlorid (**16**) zeigen alle die für die Äthyliden-Seitenkette zu erwartenden Vinyl- und Methyl-Protonen-Signale, sowie die Absorption von vier Protonen in der Aromatenregion. Pleiocarpamin und *epi*-Pleiocarpamin weisen ferner die Singulett-Signale für eine Carbomethoxygruppe auf. Aus den Spektren von C-Mavacurinchlorid und O-Acetyl mavacurinchlorid (in D₂O) kann man die Verschiebung zweier Protonen von 3,85 ppm⁸⁾ um ca. 0,4 ppm nach tieferen Feldstärken im Acetat entnehmen. Dieses deutet auf die Acetylierung einer primären und nicht einer sekundären Hydroxylgruppe hin [16]. Wesentlich tiefere Einblicke und detaillierte Strukturaussagen lassen sich jedoch auf Grund der 100-MHz-Spektren und mit Hilfe von Spin-Entkoppelungsexperimenten gewinnen.

Das 100-MHz-Protonenresonanz-Spektrum⁷⁾ von Pleiocarpamin (**1**) ist in Fig. 2 abgebildet. Es zeigt in den Signalen der Protonen der Äthylidengruppe zusätzliche Dublettaufspaltungen. Das Quartett des Vinylprotons bei 5,22 ppm ($J_1 = 7$ Hz) weist eine weitere Aufspaltung mit $J_2 \approx 2$ Hz auf, während das Methylgruppen-Signal bei 1,48 ppm durch die Koppelungskonstanten $J_1 = 7$ Hz und $J_2 \approx 2,5$ Hz charakterisiert ist. Diese Feinaufspaltungen sind für die vorliegende Verbindungs-

⁶⁾ Welche der beiden am C-16 epimeren Verbindungen thermodynamisch stabiler ist, lässt sich aus Modellen nicht klar ableiten.

⁷⁾ Die 60-MHz-Spektren wurden mit einem VARIAN A-60 Spektrometer aufgenommen und die Resonanzpositionen sind in ppm relativ zu internem Tetramethylsilan angegeben. Alle 100-MHz-Spektren wurden mit einem VARIAN HR-100 Spektrometer in Deuteroacetin als Lösungsmittel gemessen. Die Konzentration betrug hierbei 10–20 mg/0,3 ml. Die Spektren wurden relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard mit Hilfe der Seitenbandenmethode und unter Verwendung eines HEWLETT-PACKARD Frequenzzählers, Modell 521 A, kalibriert. Die Spin-Entkoppelungsexperimente wurden nach der Methode von JOHNSON, FREEMAN & WHIFFEN [15] ausgeführt. Die Differenz der beiden Modulationsfrequenzen $\Delta\nu$ wird positiv gezählt, wenn das entkoppelte Signal bei höheren Feldstärken als das beobachtete Signal liegt. Die Doppelresonanzsignale sind über den Spektren nicht im Abszissenmaßstab gezeichnet.

⁸⁾ Chemische Verschiebung relativ zu Tetramethylsilan in CCl₄ in separatem Messröhren, D₂O-Signal bei 4,75 ppm.

reihe charakteristisch und, wie in der Folge gezeigt wird, durch allylische ($J \approx 2$ Hz) bzw. homoallylische ($J \approx 2,5$ Hz) Koppelung mit *einem* der beiden Methylenprotonen an C-21 bedingt. Spin-Entkoppelung⁷⁾ des Feinstruktur zeigenden Dubletts bei 1,68 ppm (1 H; $J = 13$ Hz) unter Verwendung von $\Delta\nu = 356$ Hz vereinfacht das Vinylsignal bei 5,22 ppm zu einem Quartett mit $J = 7$ Hz. Die Koppelung des gleichnamigen Protons bei 1,68 ppm mit der Methylgruppe bei 1,48 ppm wird bei dem weiter unten beschriebenen Spektrum des *epi*-Pleiocarpamins (**6**) analysiert. Die grosse Koppelungskonstante $J = 13$ Hz des Dublettsignals bei 1,68 ppm findet sich in dem scharfen Dublett (1 H) bei 2,53 ppm wieder, wie durch wechselseitige Entkoppelung ($\Delta\nu = \pm 83$ Hz) dieser Protonen gezeigt wird. Dieser Wert von J ist für die Koppelung geminaler Protonen typisch und erlaubt zusammen mit der auftretenden allylischen und homoallylischen Koppelung des einen Protons mit dem Vinyl-Proton und der Methylgruppe eine Zuordnung der Methylengruppe an C-21. Die abnormal hohe Abschirmung des einen Protons (1,68 ppm) ist bemerkenswert und findet weiter unten ihre Erklärung.

Dem Vinylsignal überlagert ist das Dublett eines Protons ($\delta = 5,26$ ppm; $J = 4$ Hz), welches mit dem Quartettstruktur zeigenden Signal eines Protons bei 3,54 ppm gekoppelt ist ($\Delta\nu = 177$ Hz). Die geringe Abschirmung des erstgenannten Protons zusammen mit dem Befund, dass es im Spektrum von *epi*-Pleiocarpamin (**6**) (Fig. 3) eine Verschiebung um 0,52 ppm nach höheren Feldstärken unter Verminderung der Koppelung auf ca. 1,5 Hz erfährt, erlaubt die Ableitung der Gruppierung $\begin{array}{c} \text{COOR} \\ | \\ -\text{N}_{(a)}-\text{CH}-\text{CH}- \end{array}$ ⁸⁾, wodurch die Stellung der Carbomethoxygruppe in Pleiocarpamin gesichert ist. Die Protonen der beiden je einem Proton entsprechenden Multiplette bei 3,54 ppm (a) und 3,78 ppm (b) sind mit den gleichen zwei Protonen gekoppelt, deren mittlere Resonanzposition sich aus den Entkoppelungs-Frequenzdifferenzen $\Delta\nu = 123$ Hz und $\Delta\nu = 145$ Hz zu 2,3 ppm ergibt. Da das Proton (a) des 3,54 ppm Signals zudem mit dem Proton an C-16 gekoppelt ist (s.o.), erlauben diese Befunde die Ableitung der Sequenz $\begin{array}{c} \text{COOR} \\ | \\ -\text{N}_{(a)}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$ ^(a)^(b). Aus den Doppelresonanz-Spektren der Protonen (a) und (b) ergibt sich weiter, dass diese ausser den angegebenen keine weiteren direkt benachbarten Wasserstoffatome besitzen. Die Zuordnung dieser Protonensignale erfolgt weiter unten.

Das 100-MHz-Spektrum von *epi*-Pleiocarpamin (**6**) (Fig. 3) zeigt die bereits erwähnte Verschiebung des C-16 Protons in Richtung höherer Feldstärken nach 4,74 ppm, während das Signal der Carbomethoxygruppe um 0,26 ppm nach tieferem Feld rückt, in gutem Einklang mit der Epimerisierung des C-16 Zentrums (vgl. die Diskussion der stereochemischen Verhältnisse und der Konfiguration an C-16 am Ende des Kernresonanz-Abschnittes). Die Entkoppelung des C-16 Protons mit dem Proton des

⁸⁾ Vgl. hierzu die Lage des Protons an C-2 in dem Spektrum von Neobetanidin [17] bei 4,84 ppm (CDCl_3). Die weitere Verschiebung dieses Signals nach tieferen Feldstärken im Pleiocarpamin kann durch die grössere Elektrophilie des Indolstickstoffs gegenüber dem Indolinstickstoff befriedigend erklärt werden und schliesst eine Nachbarschaft des betreffenden Protons zu dem basischen $\text{N}_{(b)}$ -Atom mit Sicherheit aus. Die Nachbarschaft zur Carbomethoxygruppe wird durch Deuteriumaustausch gestützt. Die Epimerisierung von **1** in Kalium-*t*-butylat/ CH_3OD liefert Monodeutero-*epi*-pleiocarpamin (**6a**), in dessen 60-MHz-Spektrum das Signal bei 4,74 ppm fehlt.

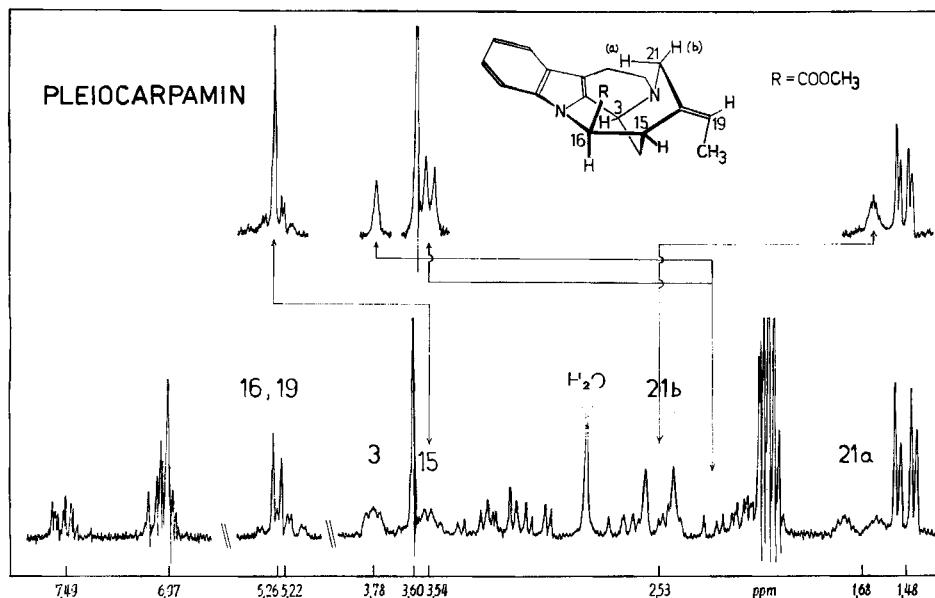


Fig. 2. Protonenresonanz - Spektrum von Pleiocarpamin

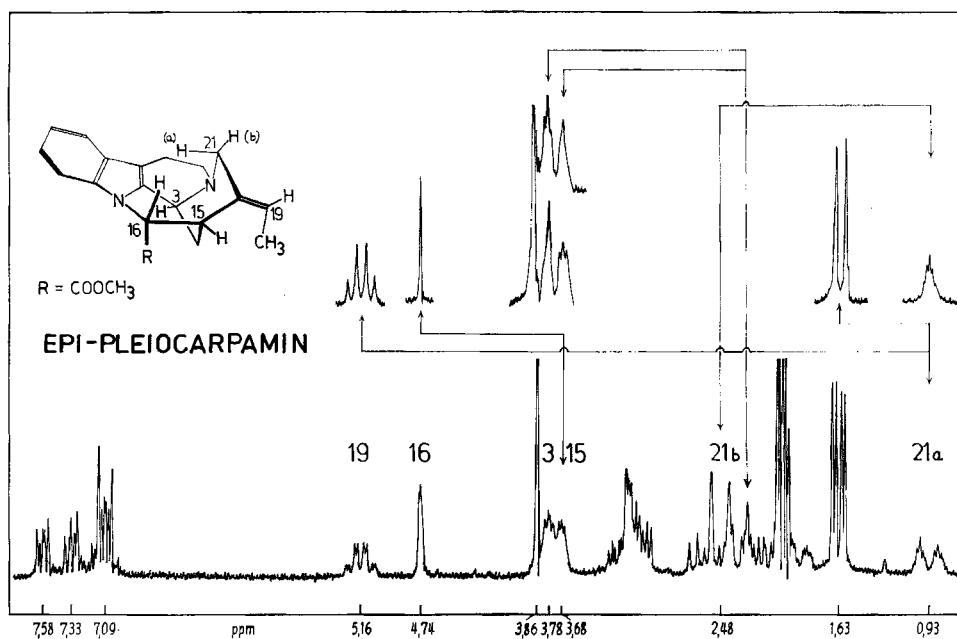


Fig. 3. Protonenresonanz - Spektrum von epi-Pleiocarpamin

Signals bei 3,68 ppm ($\Delta\nu = 106$ Hz) bestätigt die bei Pleiocarpamin (**1**) gefundene Beziehung dieser Protonen. Wiederum sind die beiden Protonen bei 3,68 ppm (a) und 3,78 ppm (b) mit den gleichen Protonen mit Zentrum bei 2,4 ppm gekoppelt ($\Delta\nu_a = 131$ Hz, $\Delta\nu_b = 136$ Hz). Die Koppelungen der Protonen der Äthyliden-Seitenkette gehen aus Fig. 3 hervor und werden durch die Entkoppelung ($\Delta\nu = 70$ Hz) des Multipletts bei 0,93 ppm (1 H) mit der Methylgruppe (1,63 ppm) ergänzt. Das Signal bei 0,93 ppm entspricht demjenigen des Pleiocarpamins bei 1,68 ppm und resultiert aus der grossen Koppelung mit einem geminalen Methylenproton bei 2,48 ppm, $J = 13$ Hz, allylischer Koppelung ($J \approx 2$ Hz) mit dem C-19 Vinylproton bei 5,16 ppm und homoallylischer Koppelung ($J \approx 2,5$ Hz) mit der Methylgruppe bei 1,63 ppm. Die sehr ähnlichen allylischen und homoallylischen Koppelungen mit 4 Protonen führen zu der beobachteten Quintuplett-Feinstruktur dieses Methylenprotons (vgl. auch die Spektren von **1**, Fig. 2, und **9**, Fig. 4). Die Verschiebung dieses Protons um 0,75 ppm nach höherem Feld gegenüber Pleiocarpamin (**1**) muss auf die veränderte Konfiguration der Carbomethoxygruppe zurückzuführen sein und wird in der späteren, vollständigen Diskussion der Stereochemie des Ringerüstes erklärt.

Für die Umgebung der Äthyliden-Seitenkette lässt sich also die Protonensequenz $\begin{array}{c} H_{(a)} \quad H \\ | \quad | \\ H-C=C-CH_3 \\ | \\ H_{(b)} \end{array}$ ableiten, in welcher nur das Methylenproton (a) allylische und homoallylische Koppelung zeigt. Der Mechanismus dieser auf σ, π -Konfigurationswechselwirkung [18] beruhenden Koppelungen verlangt für maximale Spin-Wechselwirkung eine parallele Anordnung der $sp^3(C)-H$ Bindung und der Z-Achse des benachbarten π -Orbitals, bzw. eine rechtwinklige Anordnung der C-H Bindungen der beiden allylständigen Protonen, wie es auch experimentell mehrfach bestätigt wurde [19]. Auch die Tatsache, dass im gleichen System die homoallylische Wechselwirkung häufig etwas grösser als die allylische ist, wurde mehrfach nachgewiesen [19].

Die aus den beiden diskutierten Spektren abgeleiteten Protonensequenzen lassen sich zwanglos in die Formeln I bzw. VI für Pleiocarpamin bzw. *epi*-Pleiocarpamin einfügen, wie aus den detaillierten Formeln in Fig. 2 und Fig. 3 ersichtlich ist. Der grosse Unterschied der Resonanzpositionen der C-21 Methylenprotonen von $\Delta\delta = 1,55$ ppm in **6** und $\Delta\delta = 0,85$ ppm in **1** ist auf die starke Abschirmung des (a)-Protons durch den anisotropen, aromatischen Indolring zurückzuführen, dessen Zentrum sich im Abstand von ca. 2,2 Å unterhalb dieses Protons befindet¹⁰⁾. Die Verschiebung des (a)-Methylen-Protons um 0,75 ppm nach tieferen Feldstärken in Pleiocarpamin (**1**) bei gleichzeitiger Invarianz des (b)-Protonen-Signals ist auf die «*cis*»-Stellung der Carbomethoxygruppe an C-16 zurückzuführen, da in dem Spektrum von Pleiocarpaminol (**3**) (Fig. 5) die Absorption dieses Protons nach 1,05 ppm zurückverschoben wird, während das (b)-Proton seine Position (2,44 ppm) praktisch beibehält. Die richtige Zuordnung dieser C-21 Methylenprotonen-Resonanzen wird weiter unten durch die Analyse der Spektren von 2,7-Dihydropleiocarpamin (**9**) und 19,20-Dihydro-*epi*-pleiocarpaminol (19,20-Dihydro-normavacurin) (**14**) bewiesen. Die allylische und homoallylische Koppelung in den Spektren von **1** und **6** beruht auf der

¹⁰⁾ Vgl. hierzu die Abschirmung der Methylenprotonen durch den anisotropen Benzolring in β -Cyclophanen [20]. Der Abstand wurde aus DREIDING-Modellen abgeschätzt.

Wechselwirkung der Vinyl- bzw. Methyl-Protonen mit dem C-21 Methylenproton-(a). Wie aus DREIDING-Modellen ersichtlich, liefert die Projektion dieser C-H Bindung auf die Z-Achse des π -Orbitals an C-20 einen Winkel von ca. 15° , während das C-21 Methylenproton-(b) ebenso wie das Proton an C-15 nahezu in der Ebene der Doppelbindung liegen und somit zu keiner messbaren Aufspaltung der Vinyl- und Methyl-Protonen-Signale Anlass geben. Die so ableitbare sterische Lage des C-15 Protons ist in gutem Einklang mit der für ein allylisches Methinproton relativ tiefen Resonanzposition (3,54 ppm in **1** und 3,68 ppm in **6**), welche auf die Koplanarität mit der $\Delta^{19,20}$ -Doppelbindung zurückgeführt werden kann¹¹⁾. Ein gleicher Effekt muss jedoch nicht unbedingt für die 21 (b)-Protonenresonanz erwartet werden wegen des zusätzlichen Einflusses des freien Elektronenpaares des benachbarten $N_{(b)}$ -Atoms.

Mit dieser Zuordnung des C-15 Methinprotons in den Spektren von **1** und **6** ergibt sich weiterhin die Identifizierung des Methinprotonen-Signals bei 3,78 ppm (Fig. 2 und Fig. 3) mit dem $N_{(b)}$ benachbarten Proton an C-3. Die Signale der C-15 und C-3 Protonen können durch Entkopplung zweier Protonen in der 2,4 ppm Region zu einem Dublett bzw. zu einem Singulett vereinfacht werden (Fig. 2). Hierdurch sind auch die Methylenprotonen an C-14 erfasst. Eine genaue Identifizierung dieser Methylengruppe erfolgt in dem Spektrum von 2,7-Dihydropleiocarpamin (**9**) (Fig. 4). Im Einklang mit der erhöhten Basizität des $N_{(a)}$ -Atoms erscheint das Dublett des C-16 Protons nunmehr bei 4,03 ppm ($J = 4$ Hz). Seine Entkopplung mit $\Delta\nu = -77$ Hz vereinfacht das Quartett des C-15 Protons bei 3,25 ppm zu einem Triplet. Anderer-

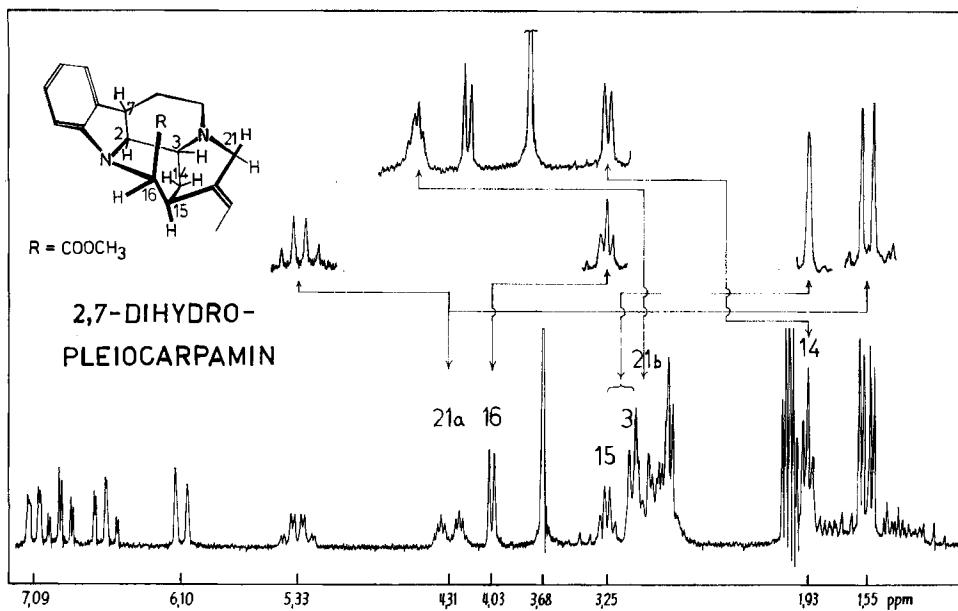


Fig. 4. Protonenresonanz - Spektrum von 2,7-Dihydropleiocarpamin

¹¹⁾ Der Einfluss der anisotropen Carbonyldoppelbindung auf die Protonenresonanz ist eingehend untersucht und wurde auch für die C=C-Doppelbindung postuliert und beobachtet; vgl. hierzu JACKMAN, *loc. cit.* [16], S. 123 und S. 129.

seits vereinfacht sich das Quartett zu einem Dublett mit $J = 4$ Hz, wenn das 2 Protonen entsprechende Triplet bei 1,93 ppm mit $\Delta\nu = 130$ Hz entkoppelt wird. Dieses erlaubt die Identifizierung des Triplets bei 1,93 ppm mit den (hier äquivalenten) C-14 Methylenprotonen. Die Zuordnung wird bestätigt durch Entkoppelung des C-15 Protons mit $\Delta\nu = -130$ Hz, wodurch das Methylenignal zu einem Dublett degeneriert. Die verbleibende Koppelung mit dem Proton an C-3 kann durch Einstrahlung bei ca. 3,08 ppm mit $\Delta\nu = -115$ Hz gleichfalls aufgehoben werden, woraus man die Position des C-3 Protons in 2,7-Dihydropleiocarpamin (9) erhält (ca. 3,1 ppm). Die Verschiebung dieses Signals um ca. 0,7 ppm nach höheren Feldstärken gegenüber Pleiocarpamin (1) ist mit der Hydrierung der $\Delta^{2,7}$ -Doppelbindung in Einklang.

Dies hat ferner, wie zu erwarten, einen starken Einfluss auf die Position der C-21 Methylenprotonen, deren eines das bereits besprochene doppelte Quintuplett bei nunmehr 4,31 ppm liefert, während die Position des zweiten Protons mit Hilfe von $\Delta\nu = 132$ Hz zu $\sim 3,0$ ppm bestimmt wird. Die grossen chemischen Verschiebungen dieser Protonen gegenüber dem Spektrum von Pleiocarpamin (1) (2,53 resp. 1,68 ppm) sind einerseits auf die Beseitigung des aromatischen Charakters des Indolringes und andererseits auf eine sehr wahrscheinlich neue Konformation des Ringsystems infolge Umklappen des N_(b)-Atoms zurückzuführen (vgl. S. 886). Hierdurch wird die Unterscheidung der beiden Methylenprotonen beim Übergang von 1 in 9 erschwert. Der Signalkomplex von 2,65–3,25 ppm (total 6 Protonen) enthält ferner die Methinprotonen an C-2 und C-7 und die Methylengruppe an C-5.

Das Spektrum von 9 erlaubt ferner eine weitgehende Analyse¹²⁾ der vier Aromatenprotonen: H-C-12: Dublett mit Feinstruktur bei 6,10 ppm ($J = 8$ Hz); H-C-9:

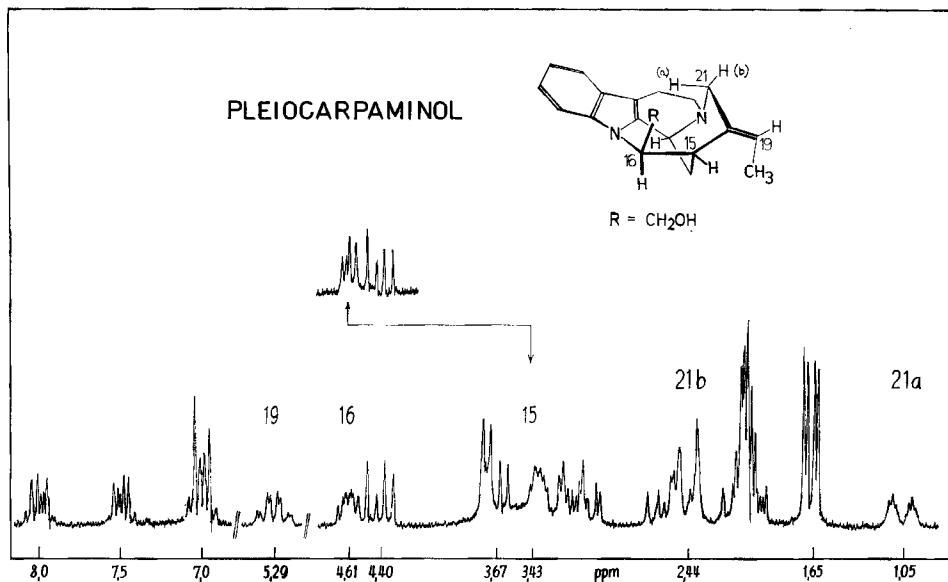


Fig. 5. Protonenresonanz - Spektrum von Pleiocarpaminol

¹²⁾ Bzgl. der chemischen Verschiebungen vgl. POPLE *et al.* [21], S. 259.

Dublett mit Feinstruktur bei 7,09 ppm ($J = 8$ Hz); die beiden Protonen an C-10 und C-11 geben Triplett mit gleicher Aufspaltung und zusätzlicher *meta*-Koppelung bei 6,61 resp. 6,90 ppm.

Das Spektrum von Pleiocarpaminol (3) (Fig. 5) zeigt eine Verschiebung des C-16 Protons nach 4,61 ppm im Einklang mit der Reduktion der $-\text{COOCH}_3$ - zur $-\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppierung. Das komplexe Signal kann durch Entkoppelung des C-15 Protons bei ca. 3,43 ppm ($\Delta\nu = 118$ Hz) zu einem Quartett vereinfacht werden, dem *X*-Teil des *ABX*-Systems, welches durch die $\text{HOCH}_2-\text{CH}-$ Gruppierung gebildet wird. Die 2×4 Linien des *AB*-Teils sind bei $\delta_A \approx 4,40$ ppm und $\delta_B \approx 3,67$ ppm ($J_{AB} = 11$ Hz) zentriert.

Ein analoges *ABC*-System findet sich in dem Spektrum von 19,20-Dihydro-normavacurin (= 19,20-Dihydro-*epi*-pleiocarpaminol) (**14**) (Fig. 6), mit dem Zentrum des *AB*-Teils bei ca. 4,1 ppm und demjenigen des *C*-Teils (C-16 Proton) bei ca. 4,2 ppm. Letzteres ist noch mit dem Proton an C-15 gekoppelt (in **6**: $J \approx 1,5$ Hz) und erfährt infolgedessen eine wesentliche Verschärfung durch Entkoppelung dieses Protons mit $\Delta\nu = (176 \pm 5)$ Hz, woraus sich die Resonanzposition des C-15 zu ca. 2,4 ppm ergibt. Die Verschiebung dieser Resonanz gegenüber dem Spektrum von Pleiocarpaminol (**3**) um ca. 1,0 ppm nach höheren Feldstärken ist bei der Hydrierung der $\Delta^{19,20}$ -Doppelbindung zu erwarten und bestätigt die Richtigkeit der Zuordnung des C-15 Protons in den Spektren von **1**, **3**, **6** und **9**.

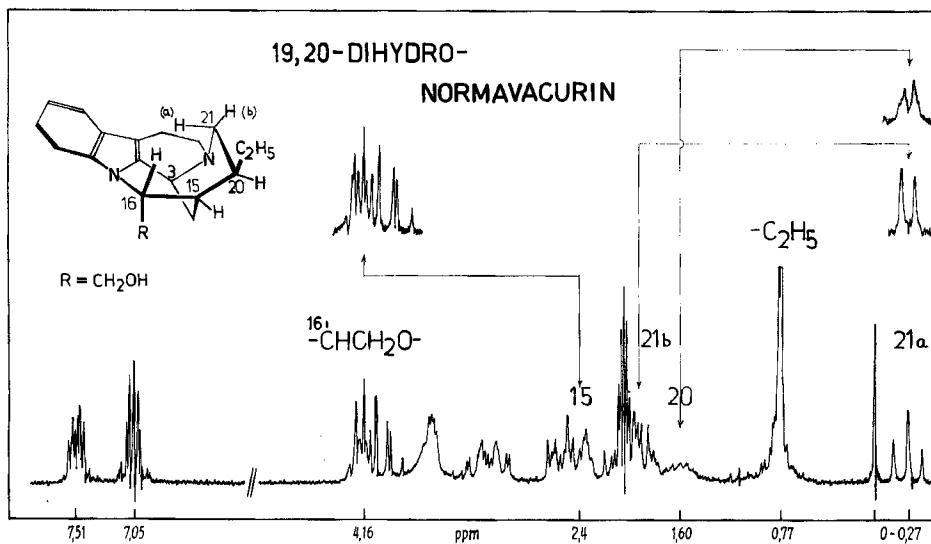


Fig. 6. Protonenresonanz - Spektrum von 19,20-Dihydronormavacurin

Eine gleichsinnige Verschiebung ist für die Methylenprotonen an C-21 zu erwarten. Das C-21 Methylenproton-(a) erscheint nunmehr als Triplet bei $-0,27$ ppm ($J = 11$ Hz), und dieses wird, wie aus Fig. 6 hervorgeht, durch Entkopplung mit $\Delta\nu = -219$ Hz zu einem scharfen Dublett vereinfacht. Entkopplung mit $\Delta\nu = -186$ Hz führt zu einem verbreiterten Dublett, da das sehr breite Signal des Protons bei $1,60$ ppm nur unvollständig entkoppelt werden kann. Es handelt sich hierbei um das

Proton an C-20, welches in *trans*-diaminaler Stellung zu dem C-21-(*a*)-Proton steht und weitere Spin-Koppelung mit den Methylenprotonen der Äthylgruppe (0,77 ppm, 5 H) und dem Proton an C-15 zeigen muss. Aus der Entkoppelung mit $\Delta\nu = 219$ Hz folgt die Position des zweiten geminalen C-21-(*b*)-Protons ($\approx 1,92$ ppm). Für beide C-21 Methylenprotonen werden somit gegenüber *epi*-Pleiocarpamin (**6**) Verschiebungen um 1,2 bzw. 0,56 ppm nach höheren Feldstärken gemessen.

Nach der vorliegenden Analyse der 100-MHz-Protonenresonanz-Spektren werden die für Pleiocarpamin (**1**) C-Mavacurin (**8**) und somit auch für C-Fluorocurin (**16**) aufgestellten Strukturformeln durch die Erfassung aller für das Ringgerüst charakteristischen Protonen voll bestätigt. Darüber hinaus ist eine unabhängige Ableitung der Konfiguration der Carbomethoxygruppe in Pleiocarpamin (**1**) und *epi*-Pleiocarpamin (**6**) möglich. Diese folgt einerseits aus der Resonanzposition des C-21-(*a*)-Protons in *epi*-Pleiocarpamin (**6**) (0,93 ppm) mit α -(*trans*)-ständiger COOCH_3 -Gruppe und in Pleiocarpamin (**1**) mit β -(*cis*)-ständiger COOCH_3 -Gruppe, durch welche eine Verschiebung nach 1,68 ppm bewirkt wird, die durch Reduktion der Estergruppe zum Pleiocarpaminol (**3**) aufgehoben wird (1,05 ppm). Andererseits ergibt sich die Konfiguration an C-16 aus den gegensinnigen Verschiebungen der Methoxyl- und C-16-Protonenresonanzen beim Übergang von Pleiocarpamin (**1**) zu *epi*-Pleiocarpamin (**6**). Hierbei absorbieren die β -ständigen Protonen infolge der Abschirmung durch das Indolsystem und die $\Delta^{19,20}$ -Doppelbindung stets bei höheren Feldstärken, wie es auf Grund von Modellbetrachtungen dieser dachartigen Strukturen zu erwarten ist.

Diskussion der Massenspektren. – Abschliessend werden noch die Massenspektren der drei Indolalkaloide und ihrer Derivate besprochen¹³⁾.

Die Massenspektren lassen sich im wesentlichen in vier Gruppen einteilen. A's Repräsentant der ersten Gruppe ist das Spektrum des Pleiocarpamins (**1**) (Fig. 7) angeführt. Es ist, wie das der meisten Indolalkaloide, durch eine ausgeprägte Spitze des Moleköl-Ions gekennzeichnet. Die wichtigsten Schlüsselbruchstücke haben die MZ 263 und 180. Das Bruchstück der MZ 263 entspricht dem Verlust einer leicht abspaltbaren COOCH_3 -Gruppe (59 ME). Mit etwa derselben Intensität tritt dieses Bruchstück im

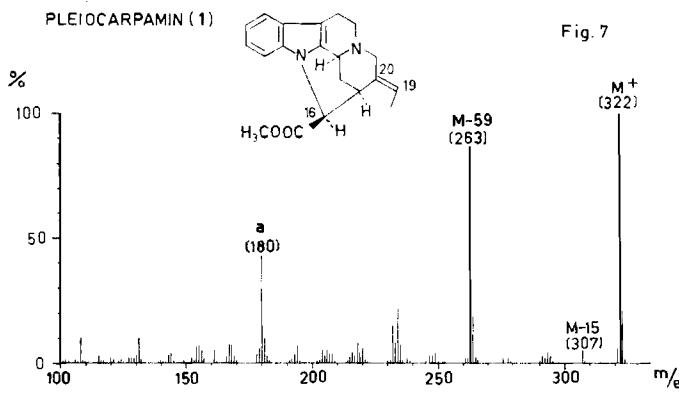
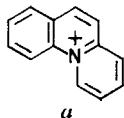


Fig. 7. Massenspektrum von Pleiocarpamin (**1**)

¹³⁾ Eine tabellarische Zusammenstellung ist im experimentellen Teil enthalten. Alle Bruchstücke, deren Intensität mindestens 8% der Basisspitze betrug (bei 27:15%), wurden berücksichtigt.

Spektrum von *epi*-Pleiocarpamin (**6**) und – mit um 1 erhöhter MZ – im Spektrum von 16-Deutero-*epi*-pleiocarpamin (**6a**) auf. Es fehlt beim Decarbomethoxy-pleiocarpamin (**5**). In den Massenspektren von Pleiocarpaminol (**3**), Normavacurin (**7**), sowie im Spektrum von 17-Dideutero-pleiocarpaminol (siehe exp. Teil) wird dasselbe Bruchstück MZ 263, das durch Abspaltung von CH_2OH bzw. von CD_2OH entsteht, gefunden. Auch 19,20-Dihydro-normavacurin (**14**) erleidet dieselbe Abspaltung der Hydroxymethylgruppe (Bruchstück MZ 265)¹⁴⁾.

Das wichtige Bruchstück der MZ 180 tritt in den Spektren aller oben genannten Verbindungen auf, bei **6a** mit um 1 erhöhter MZ: die sauerstoffhaltigen Gruppen können in ihm demnach nicht mehr enthalten sein. Aus energetischen Gründen scheint eine Spaltung des Indolsystems nicht möglich. Da das Indolskelett 114 ME umfasst, muss das Bruchstück der MZ 180 den Indolteil der Moleküle enthalten. Man kommt für ein derartiges Fragment dann zur Summenformel $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}$. Unter Berücksichtigung der bevorzugten Spaltung der Bindung zwischen den C-Atomen 5 und 6 in Indolalkaloiden und der chemisch nachgewiesenen Substitution am $\text{N}_{(a)}$ -Atom muss man für dieses Bruchstück die stabile Chinolinium-Ion-Struktur **a** in Betracht ziehen. Es enthält, da es bei **6a** mit der MZ 181 auftritt, das C-Atom 16. Im Spektrum von 19,20-Dihydronormavacurin (**14**) tritt neben der Spitze bei MZ 180 noch eine Spitze etwas geringerer Intensität bei MZ 182 auf, die einem Dihydro-**a** zuzuschreiben wäre. Der Bildung des Fragmentes MZ 180 muss ein komplizierter, nicht ohne weiteres durchschaubarer Mechanismus zugrunde liegen.



Zur zweiten Gruppe gehören die Massenspektren von 2,7-Dihydropleiocarpamin (**9**) (Fig. 8), seines Reduktionsproduktes **10** und dessen Epimeren **12**. Die Aufhebung des aromatischen Indolsystems ermöglicht neben der unverändert begünstigten Abspaltung der funktionellen Gruppe (COOCH_3 , CH_2OH) den Ablauf anderer Spaltungsreaktionen. Im Spektrum von **9** entsprechen die wichtigsten Spitzen Massenzahlen von 135 und 107, die den Bruchstücken **c** und **d** zugeschrieben werden können. Man kann annehmen, dass zunächst ein Bruch der allylisch aktivierten 15-16-Kohlenstoffbindung zu **b** stattfindet. Dieses primäre Spaltstück könnte nun durch Wanderung eines Wasserstoffatoms in ein ungeladenes Indolfragment und das positive Ion **c** zerfallen. Verlust von Äthylen aus **c** würde zum Bruchstück **d** führen. Die beiden letztgenannten Fragmente sprechen für das Vorhandensein eines Piperidinringes mit ungesättigter C_2 -Seitenkette in **9**. Wesentlich weniger intensive Spitzen der Massenzahlen 130 (**e**), (143) und 144 (**f**?) sind charakteristisch [23] für die Massenspektren von im Kern nicht substituierten Indolinalkaloiden; sie sprechen für das Vorliegen eines Dihydrotryptaminskelettes im 2,7-Dihydropleiocarpamin (**9**).

Auch im Spektrum von 2,7-Dihydropleiocarpaminol (**10**) kommen neben dem Ion M-31 wieder die Ionen der Massenzahlen 135, 130 und 107 vor. Im epimeren Alkohol

¹⁴⁾ Bei der Spalte MZ 264 handelt es sich um die Isotopenspitze von M-59 und nicht um die M-58-Spitze cf. [22]; bei den Alkaloiden mit reduzierter Carbomethoxygruppe wird auch ein Verlust von 30 bzw. 32 ME (CH_2O bzw. CD_2O) beobachtet.

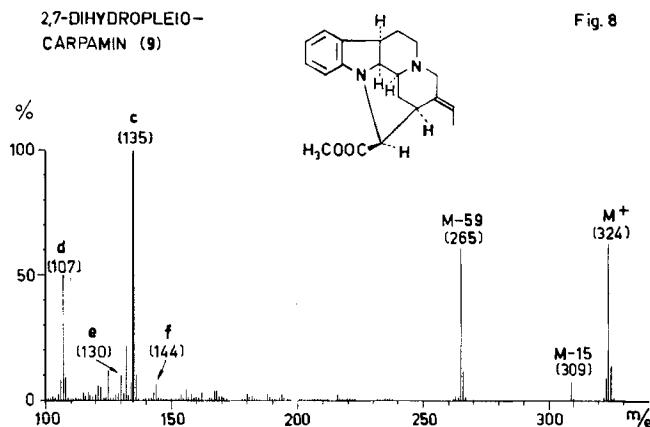
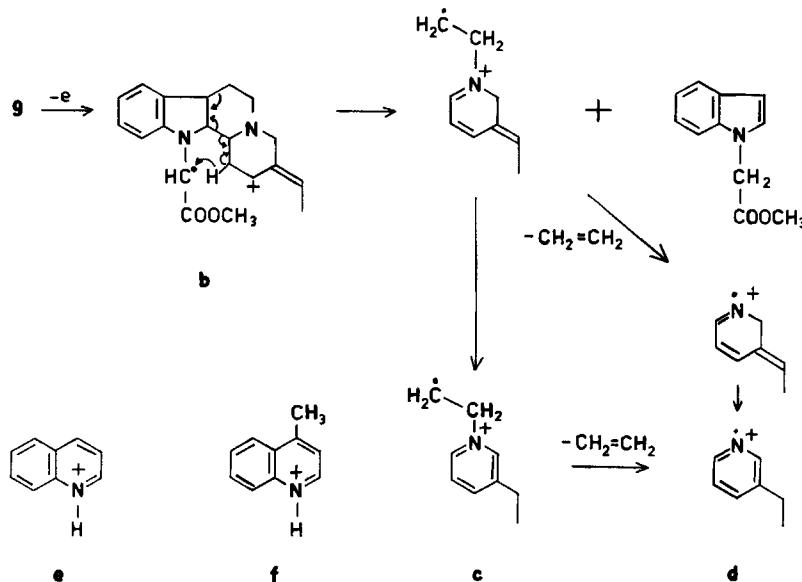


Fig. 8

Fig. 8. Massenspektrum von 2,7-Dihydropleiocarpamin (9)

12 treten die Bruchstücke MZ 135 und 107 nur mit sehr geringer Intensität auf. Der Fragmentierungsweg über **b** scheint in diesem Falle viel weniger wahrscheinlich zu sein, und zwar wegen bevorzugter CH_2OH -Abspaltung¹⁵⁾.



Wir kommen nun zur Besprechung der Substanzen der dritten Gruppe mit Norfluorourin (15) als Repräsentanten. Sein Massenspektrum ist in Fig. 9 wiedergegeben. Spitzen bei M-17 und M-31 sind durch Verlust von OH bzw. CH_2OH zu deuten. Die Hauptspaltungsreaktion führt über das Bruchstück der Massenzahl 265 zu dem

¹⁵⁾ Die Bruchstückbildung über **b** konnte allerdings nicht durch die Aufnahme der Massenspektren deuterierter Verbindungen überprüft werden.

Hauptbruchstück MZ 121: Der Bruch der allylisch aktivierten (C-15)–(C-16)-Bindung zu **g**, gefolgt von einer sechszentrischen Umlagerungsreaktion unter Wanderung

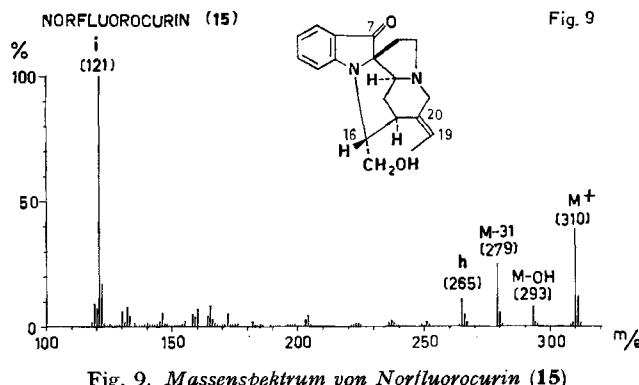
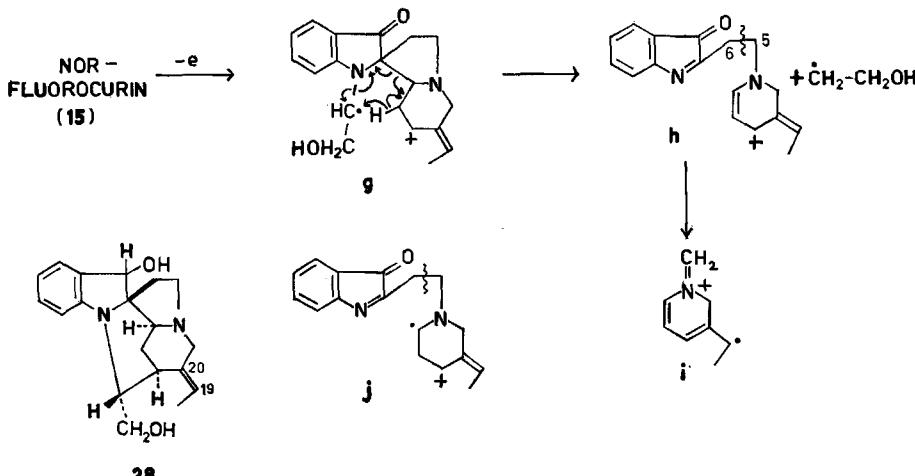


Fig. 9. Massenspektrum von Norfluorocurin (15)

eines Wasserstoffatoms, kann zum Fragment **h** (MZ 265) führen, das leicht weiter unter Bildung des Schlüsselbruchstückes **i** der MZ 121 zerfällt. Die Abwesenheit der Äthylen-Doppelbindung macht den Ablauf einer solchen Spaltungsreaktion unmöglich. Daher fehlen im Spektrum von 19,20-Dihydronorfluorocurin (**15a**) [6] derartige Bruchstücke; ausgeprägt in diesem Spektrum sind vor allem neben der M-30-Spitze die M-31-Spitze. Dasselbe trifft für 19,20-Dihydronorhydrofluorocurin (**28a**) zu. Im Spektrum von Norhydrofluorocurin (**28**) erscheint das Fragment der MZ 121 wiederum, allerdings mit geringerer Intensität. Die Stabilisierungsmöglichkeiten im



k analogen Spaltstück sind durch das Fehlen der Carbonylgruppe verringert, wodurch der **g** → **h** entsprechende Übergang erschwert ist. Die dem Fragment **h** korrespondierende Spitze bei MZ 267 tritt nur in geringer Intensität auf, da das dieser Spitze entsprechende Ion eine geringere Stabilität besitzt und leicht weiterzerfällt. Eine Spitze bei M-47 deutet an, dass durch eine massenspektrometrische Dehydrie-

rungsreaktion auch das Fragment **h** gebildet wird. Solche Prozesse sind offenbar auch verantwortlich für das Auftreten dieses Schlüsselbruchstückes im Massenspektrum des Oxydationsproduktes **17**. Anstelle der 265er Spitze wird hier ein intensives Signal bei MZ 266 beobachtet, das vermutlich dem Fragment **j** zugeschrieben werden kann.

Aus den Massenspektren der Verbindungen der dritten Gruppe lässt sich somit auf die Anwesenheit eines Piperidinringes mit Äthylen-Seitenkette, auf die Verknüpfungsstelle dieses Ringes D mit dem Ring E und weiterhin auf die Stellung der CH_2OH -Gruppe zwischen dem $\text{N}_{(a)}$ -Atom und dem den Ringen D und E gemeinsamen C-Atom schliessen.

In der vierten, heterogenen Gruppe werden die Massenspektren von ϵ_2 -Dihydromavacurin (**20**), seines 2,7-Dihydroproduktes **25** und dessen Derivate **26** und **27** sowie von ϵ_1 -Tetrahydromavacurin (**29**) besprochen.

Das Spektrum des ϵ_2 -Dihydromavacurins (**20**) (Fig. 10) zeigt wiederum deutlich das M-31-Bruchstück und das Fragment der Massenzahl 180 (**a**), welche, wie erwähnt, in den Spektren der Verbindungen der ersten Gruppe auftreten. Bei diesen Verbindungen treten noch wenig intensive Spitzen bei den MZ 232 und 234 auf; im Spektrum von **20** sind diese Bruchstücke um 2 ME nach 234 und 236 verschoben und zu sehr grosser Intensität angewachsen. Zur Deutung der Bildung dieser Spaltstücke ist das Massenspektrum des in der $\text{N}_{(b)}$ -Methylgruppe trideuterierten ϵ_2 -Dihydromavacurins (**20**) wertvoll. Es zeigt wiederum die Fragmente M-31 und **a**, sowie mit gleicher Intensität wie die undeuterierte Verbindung die Bruchstücke 234 und 236. Das $\text{N}_{(b)}$ -Atom ist also in den erwähnten Bruchstücken nicht mehr enthalten. Für die Genese des Bruchstückes 234 scheint folgender Spaltprozess wahrscheinlich: Abspaltung von Dimethylamin (45 ME) aus **20** (MZ 310) liefert das Fragment der MZ 265. Diese Spaltung erfordert die Wanderung von zwei Wasserstoffatomen. Da nicht entschieden werden kann, welche Wasserstoffatome wandern, muss die formelmässige Wiedergabe dieses Bruchstückes, aus dem durch Elimination von CH_2OH das Bruchstück der MZ 234 resultiert, unterbleiben. Letzteres spaltet schliesslich noch Acetylen unter Bildung des Fragmentes der MZ 208 ab. Die Bruchstücke der MZ 265 und 208 sind mit ungefähr derselben Intensität auch im Spektrum der deuterierten Verbindung vorhanden.

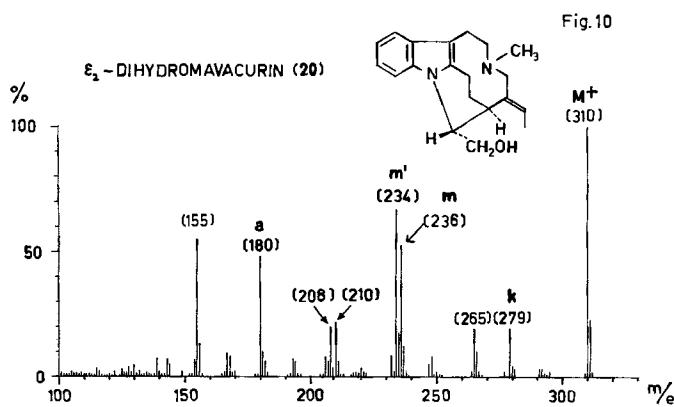
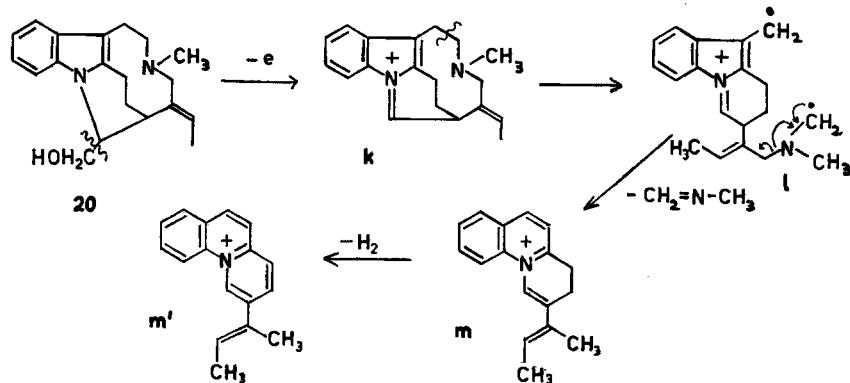


Fig. 10. Massenspektrum von ϵ_2 -Dihydromavacurin (20)

Ein zweiter Spaltprozess geht vom Ion **k** der MZ 279 aus. Verlust von $\text{CH}_2=\text{N}-\text{CH}_3$ (43 ME) bzw. $\text{CH}_2=\text{N}-\text{CD}_3$ aus dem Ion 282 führt zum Bruchstück **m** der MZ 236, das wiederum Acetylen zum Bruchstück 210 abspaltet. Das Bruchstück MZ 234 lässt sich als Dehydrierungsprodukt **m'** von **m** formulieren.

Im Pleiocarpamin (**1**) erscheint ein ähnlicher Abbau unter Elimination von $\text{HN}=\text{CH}_2$ auch möglich, nur verläuft er, da eine zusätzliche Bindung gespalten werden muss, mit wesentlich geringerer Wahrscheinlichkeit.



Im Spektrum der Verbindung **20** tritt noch ein Schlüsselbruchstück der MZ 155 – in der deuterierten Verbindung bei MZ 158 – auf, dessen Struktur unbekannt ist. Es enthält die $\text{N}_{(b)}-\text{CH}_3$ -Gruppe, jedoch nicht mehr das Indolskelett.

Im Massenspektrum des Indolinderivats **27** (Fig. 11) fehlt erwartungsgemäss das für die eigentlichen Indolabkömmlinge charakteristische Schlüsselbruchstück **a**. Abspaltung von N-Methyläthylenimin¹⁶⁾ liefert das Bruchstück der MZ 255 (**n**), das

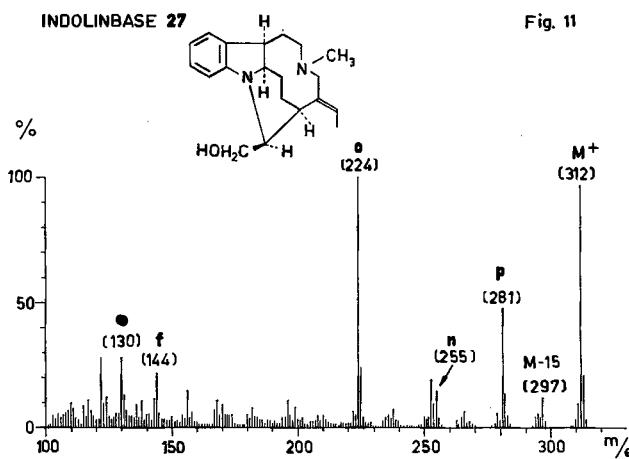
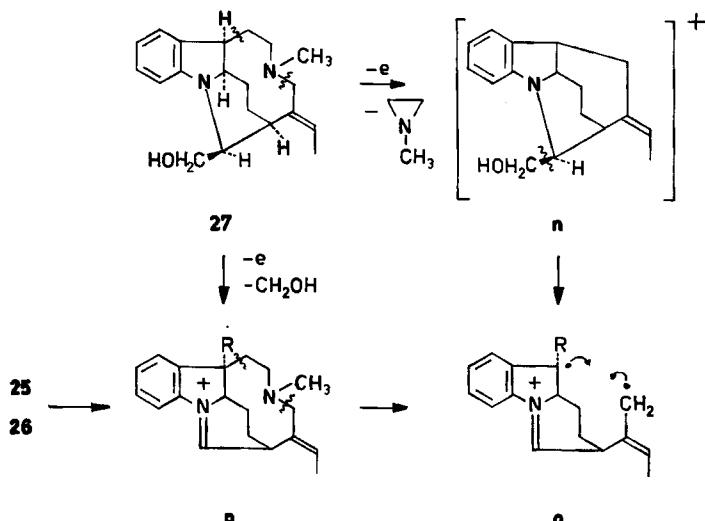


Fig. 11. Massenspektrum der Indolinbase 27

¹⁶⁾ Einen ähnlichen Zerfall erleidet Physostigmin: [24].

durch Elimination von CH_2OH in das Fragment **o**, der MZ 224 übergeht. Die umgekehrte Reihenfolge der Fragmentierung scheint nur zu einem geringen Teil realisiert zu werden: Wohl tritt das Ion **p** ($\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}$) intensiv auf, im Spektrum des epimeren Indolderivates **25** (Mavacurin-Reihe) entspricht aber dem Fragment 224 (**o**) eine wesentlich weniger intensive Spitze als im Spektrum von **27**, obwohl bei **25** das Ion **p** die höchste Spitze repräsentiert. Der relativ starke Intensitätsunterschied für das Fragment **p** in den Spektren von **25** und **27** ist auf die verschiedene Stereochemie am Zentrum 16 zurückzuführen. Die strukturelle Zuordnung des Fragmentes der MZ 224



wird noch durch die Massenspektren des 7-Methylderivates von **25**, nämlich **26**, sowie des in der N-Methylgruppe trideuterierten Derivates von **25** bestätigt: Bei der ersten Verbindung wird eine Spitze bei MZ 238 ($224 + 14$), bei der letzteren hingegen wiederum das Fragment MZ 224 beobachtet. In den Spektren von **27**, **25** und der deuterierten Verbindung finden sich ferner die typischen Bruchstücke für Indolinverbindungen

ϵ_1 -TETRAHYDROMAVACURIN (29)

Fig. 12

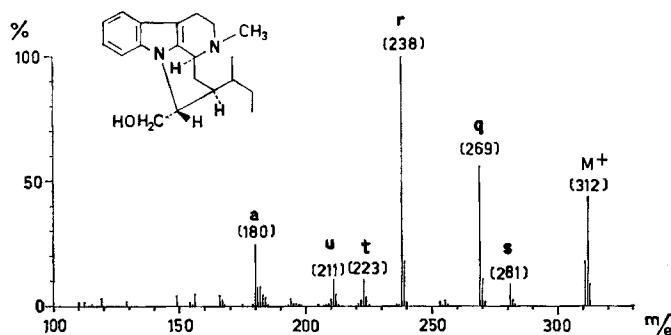
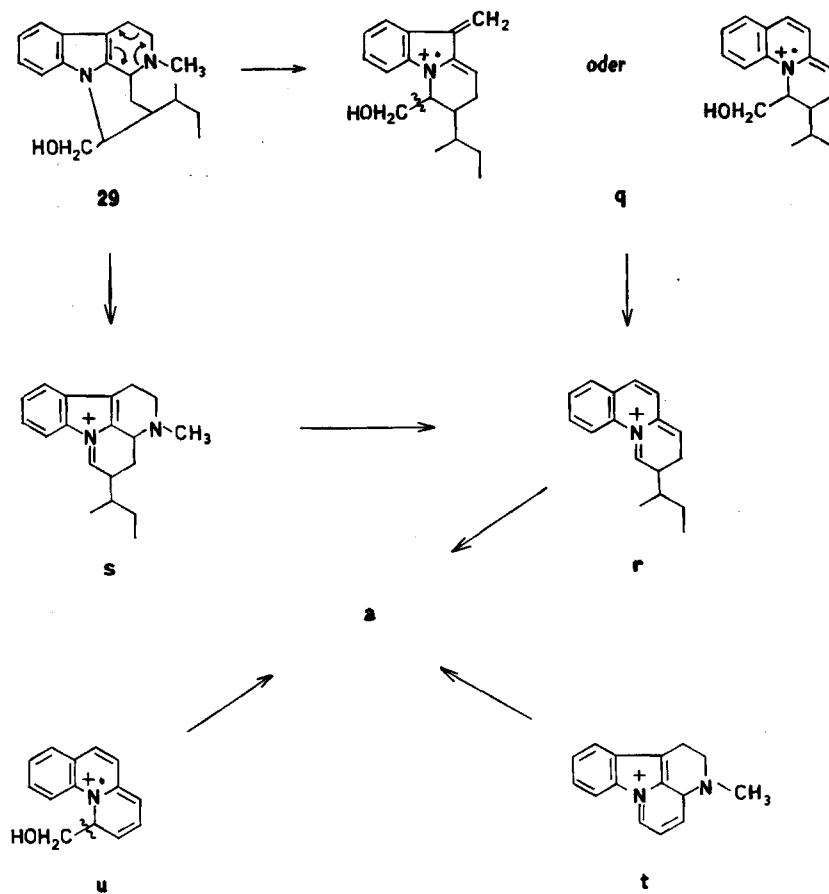


Fig. 12. Massenspektrum von ϵ_1 -Tetrahydromavacurin (29)

mit Tryptaminbrücke der MZ 130 (*e*), (143), 144 (*f*?). Dem Fragment MZ 130 entspricht das Fragment MZ 144 in der Verbindung **26**.

Als letztes Spektrum sei das Massenspektrum des ϵ_1 -Tetrahydromavacurins (**29**) [6] (Fig. 12) diskutiert, das keinen geöffneten Piperidinring besitzt. Das Spektrum ist durch intensive Spitzen bei 312 ME (Moleköl-Ion), 269 ME (*q*)¹⁷⁾, 238 ME (*r*) und der bei allen Indolderivaten angetroffenen Spur bei MZ 180 (*a*) charakterisiert. Kombinationen dieses Fragmentierungsschemas sind möglich, worauf weniger intensive Spitzen bei 281 (*s*), 223 (*t*) und 211 (*u*) hinweisen.

Die massenspektrometrischen Ergebnisse stehen mit den Formeln im Einklang, obwohl nicht für alle Spaltstücke Bildungsmechanismen abgeleitet werden können.



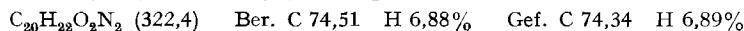
Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für die grosszügige Unterstützung dieser Arbeit. Ferner danken wir herzlich den Herren Dr. W. G. KUMP (Basel) und A. GUGGISBERG für Pleiocarpamin und erste orientierende Experimente, PD Dr. W. SIMON (Zürich) für pK-Messungen, Dr. J. SEIBL (Zürich) für ein Massenspektrum, H. FROHOFER für die Mikroanalysen und IR-Spektren und der Firma VARIAN AG, Zürich, für die Erlaubnis, an ihrem HR-100 (MHz)-Gerät zu messen.

¹⁷⁾ Eine ähnliche Spaltung wurde auch bei den Aporphin-Alkaloiden beobachtet [25].

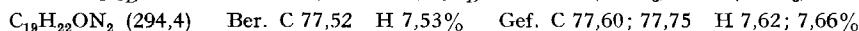
Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: Die Schmelzpunkte wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt. UV.-Spektren siehe Tabelle 1. NMR.-Spektren siehe theoretischen Teil, Fussnote⁷) und Tabelle 3. Massenspektren siehe theoretischen Teil und Tabelle 4. IR.-Spektren: Angaben in cm^{-1} . Drehungen, wenn nicht anders angegeben, in Methanol. Dünnschichtchromatogramme auf Kieselgel G (MERCK); Zusammenstellung Tabelle 2. Zusammenstellung der papierchromatographischen Daten: Tabelle 2. Präparative Chromatogramme an Kieselgel (MERCK), 0,05–0,20 mm, das vorher mit verdünntem Ammoniak und Wasser gewaschen und bei 110° getrocknet worden war. Kugelrohr-Destillationen, wenn nicht anders angegeben, im Luftbad. Sprühreagenzien: Cer(IV)-sulfat-Reagens (CR.) (Helv. **29**, 1853 (1946); **33**, 512 (1950)) und Kaliumjodoplatinat-Lösung (Helv. **35**, 29 (1952)). Abdampfoperationen mit Dünnschichtverdampfer bei maximal 40° Badtemperatur.

1. *Pleiocarpamin* (**1**): Smp. 159°. $[\alpha]_D^{21} = +136^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,740$). IR.: (CCl_4): 1736, 1770; (CS_2): 1736, 1767; (KBr): 1724; (Nujol): 1730. $\text{pK}^*_{\text{MCS}} = 6,91$.



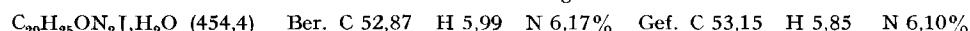
2. *Pleiocarpaminol* (**3**): Die Reduktion wurde in üblicher Weise mit überschüssigem Lithium-aluminiumhydrid in Tetrahydrofuran (10 Min.; 20°) oder siedendem Äther (1,5 Std.) ausgeführt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von wässriger SEIGNETTE-Salz-Lösung oder verdünnter Natronlauge. Smp. nach dem Umlösen aus Äther-Aceton oder Äther-Hexan: 187–189°. CR.: schwach rosa. $[\alpha]_D^{21} = +144^\circ \pm 8^\circ$ ($c = 0,266$); $[\alpha]_D = +166^\circ$ (CHCl_3). IR.: (CHCl_3): 3584.



Durch analoge Reduktion mit LiAlD_4 erhielt man das dideuterierte Pleiocarpaminol.

Durch Fällen des in Äther gelösten Pleiocarpaminols mit ätherischer Salzsäure erhielt man das *Hydrochlorid* vom Smp. 168–170° nach Umlösen aus Methanol-Äther.

Das in üblicher Weise bereitete *Methojodid* wurde aus Methanol umkristallisiert. $[\alpha]_D^{23} = +142^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,422$; Aceton-Wasser 1:1). Zur Analyse wurde im Hochvakuum getrocknet und dann an der Luft bis zur Gewichtskonstanz stehengelassen.



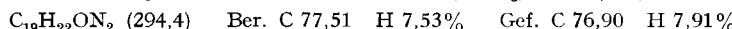
CR. des entspr. Chlorids: rotviolett.

3. *16-epi-Pleiocarpamin* (**6**): 51 mg **1** erhitzte man mit 1,06 g Kalium-*t*-butylat in 20 ml absolutem Methanol 5 Std. unter Rückfluss. Anschliessend wurde unter Eiskühlung überschüssiger trockener Chlorwasserstoff eingeleitet und über Nacht stehengelassen. Dann wurde eingedampft, unter Kühlung ammonikalisch gestellt und ausgeäthert. Das dünnschichtchromatographisch einheitliche, Pleiocarpamin-freie Rohprodukt (50 mg) wurde zweimal aus Äther umkristallisiert. Smp. 70–71°. $[\alpha]_D^{21} = +242^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,600$). IR.: (CCl_4): 1737, 1761; (Nujol): 1765 (Schulter), 1742; (KBr): 1739. CR.: schwach rot; $\text{pK}^*_{\text{MCS}} = 6,39$.



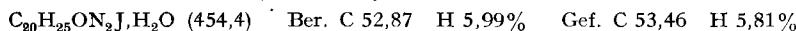
Zur Gewinnung der deuterierten Verbindung **6a** verwendete man CH_3OD (99% D) und zur Nachveresterung anstelle von $\text{HCl D}_2\text{SO}_4$ (98,5% D).

4. *16-epi-Pleiocarpaminol* (**7**): 36 mg *16-epi*-Pleiocarpamin (**6**) in 4 ml Tetrahydrofuran wurden wie bei Versuch 2 beschrieben reduziert. Das Rohprodukt hat man an 2 g Aluminiumoxid (BROCKMANN) mit Chloroform-Benzol 1:1 chromatographiert. Man erhielt 23 mg amorphe Base, die bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. IR.: (CHCl_3): 3559 (OH). CR.: schwach rosa.



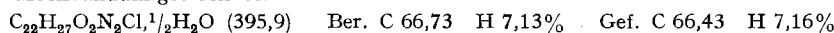
Das in üblicher Weise bereitete, aus Methanol-Aceton umkristallisierte *Hydrochlorid* (farblose Nadeln), schmolz bei 230° (Zers.).

Das *Methojodid* wurde durch zweimaliges Umlösen aus Methanol gereinigt. $[\alpha]_D^{23} = +237^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,656$; Aceton-Wasser 1:1). Die Analyse wurde wie bei Versuch 2 vorbereitet.

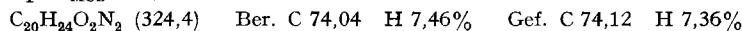


CR. des entspr. Chlorids: karminrot. -- Die Verbindung stimmte in allen Eigenschaften (IR.-Spektren (KBr), Rf-Werten, Farbreaktionen, UV.-Spektren und der Drehung) mit C-Mavacurin-jodid bzw. -chlorid überein. Für C-Mavacurin-jodid (Monohydrat) wurde die folgende spezifische Drehung gefunden: $[\alpha]_D^{25} = +246^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,712$; Aceton-Wasser 1:1).

Das kristallisierte *O*-*Acetyl**mavacurinchlorid* (IR. (KBr): 1739) wurde zur Analyse 5 Std. bei 50° im Hochvakuum getrocknet.



5. *2,7-Dihydropleiocarpamin* (**9**): 74,2 mg reines Pleiocarpamin wurden in 25 ml 0,02 N methanolischer Schwefelsäure mit 120 mg Platinoxid (HERAEUS) bei 23° und 623 Torr Wasserstoffdruck hydriert. Nach 25 Min. waren 6,4 ml (0,94 Mol.) Wasserstoff aufgenommen. Die Hydrierung blieb danach fast stehen. Vom Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt und mit wässriger Ammoniak und Äther behandelt. Aus der Ätherphase erhielt man nach Umkristallisieren aus Äther die bei 144–145° schmelzende Base. Ausbeute fast quantitativ. IR.: (CCl₄): 1737, 1764; (KBr): 2770–2850 (trans-Bande), 1736; (Nujol): 1733. CR.: intensiv rot, rasch nach farblos verblassend. pK^{*}_{MCS} = 7,44.



Gleichzeitige Hydrierung von *Pleiocarpamin* (**1**) und *16-epi-Pleiocarpamin* (**6**): Je 7,8 mg reinste Basen wurden wie oben angegeben in 20 ml methanolischer Schwefelsäure mit 100 mg Platinoxid bei 24° und 641 Torr Wasserstoffdruck hydriert. Nach 9 Min. kam die Hydrierung praktisch zum Stillstand: es war 0,7 ml Wasserstoff angenommen worden. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Hydriergemisch besass ein UV.-Spektrum, das einem 1:1-Gemisch von *16-epi*-Pleiocarpamin und *2,7-Dihydropleiocarpamin* entsprach, wie folgende Werte zeigen:

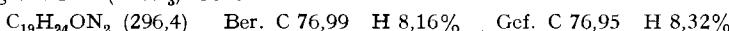
Wellenlänge (mμ)	228	230	254	255	276	286	295
log ε Ber.	4,48	4,49	4,27	4,15	3,93	4,01	3,98
log ε Gef.	4,50	4,51	4,09	4,08	3,80	3,93	3,92

Im Dünnschichtchromatogramm der Hydriermischung liessen sich neben Spuren nicht identifizierter Produkte nur *2,7-Dihydropleiocarpamin* und unverändertes *epi*-Pleiocarpamin nachweisen.

6. *2,7-Dihydropleiocarpaminol* (**10**) und *16-epi-2,7-Dihydropleiocarpaminol* (**12**) aus *2,7-Dihydropleiocarpamin* (**9**): 29,2 mg **9** hat man mit 312 mg Kalium-*t*-butylat in 5 ml Methanol 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Lösung liess man zu einem kleinen Überschuss eisgekühlter 1 N Salzsäure tropfen und dampfte anschliessend im Vakuum weitgehend ein. Dann wurde Ammoniak zugesetzt, mit Äther extrahiert, die Ätherphase eingedampft und der Rückstand (28,5 mg) in 15 ml Tetrahydrofuran mit 200 mg Lithiumaluminiumhydrid 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung hat man das Rohprodukt (26 mg) in Benzollösung an 3 g Kieselgel chromatographiert. Das Gemisch Benzol-Essigester-Diäthylamin-(80:20:0,5) eluierte zunächst 18 mg (69%) *2,7-Dihydropleiocarpaminol*. Smp. 180–182° (Aceton). IR.: (CHCl₃): 3571 (OH). CR.: rot über gelb verblassend.



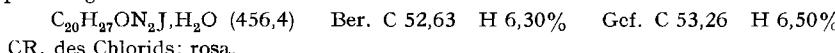
Das Gemisch Benzol-Essigester-Diäthylamin-(80:17:3) eluierte 4 mg (15%) *16-epi-2,7-Dihydropleiocarpaminol*, das bei 150°/0,02 Torr als farbloser Lack destillierte. Kristallisierungsversuche schlugen bisher fehl. CR.: intensiv rot über gelb verblassend, nach einem Tag charakteristisch blaugrün. IR.: (CHCl₃): 3610.



Das Produkt war auf Grund von Dünnschichtchromatogrammen (2 Lösungsmittelsysteme) und der sehr charakteristischen Ccr(IV)-sulfat-Reaktion mit *2,7-Dihydronormavacurin* identisch. Dieses Präparat wurde durch thermische Entmethylierung des ind.-*Dihydromavacurinchlorids* (**13**) [6] bei 250–300° (Metallbad)/0,01 Torr erhalten.

2,7-Dihydropleiocarpaminol entstand auch bei der katalytischen Reduktion (Platinoxid) von Pleiocarpaminol (**3**) in 0,02 N methanolischer Schwefelsäure. Die Aufnahme betrug 1,01 Mol Wasserstoff. Das Hydrierungsprodukt war in jeder Hinsicht identisch mit dem früher beschriebenen Präparat.

Das in benzolischer Lösung in Gegenwart von etwas Methanol mit Methyljodid bercitete *Methojodid* wurde aus Methanol-Aceton-Äther umkristallisiert und im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.



7. 19,20-Dihydronormavacurin (14): 100 mg Tetrahydronorfluorocurin (28a) [6] wurden mit 5 ml 0,5 N Schwefelsäure 1 Std. unter Sauerstoffausschluss auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Zugabe von Ammoniak wurde mit Chloroform ausgeschüttelt und das Rohprodukt an Kieselgel mit Benzol-Essigester-Diäthylamin-(70:30:1) chromatographiert. Nach Umlösen aus Aceton-Äther-Hexan erhielt man 31 mg farblose Nadeln vom Smp. 89,5–90°. CR.: schwach rosa.

$C_{19}H_{24}ON_2$ (296,4) Ber. C 76,99 H 8,16% Gef. C 76,27 H 8,24%

8. Decarbomethoxy-pleiocarpamin (5): 12 mg Pleiocarpamin (1) hat man mit 80 mg Kaliumhydroxid in 5 ml wässrigem Methanol 20 Min. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde im Vakuum weitgehend eingedampft und der Rückstand mit 7 ml 20-proz. wässriger Salzsäure 7 Std. unter Stickstoff auf 100° erhitzt. Dann wurde auf alkalische Reaktion gestellt und mit Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen des Äthers verblieben ca. 5 mg einer dünnssichtchromatographisch einheitlichen Base, die bei 120°/0,01 Torr destilliert wurde. Nach längerem Stehen kristallisierte das Destillat durch. CR.: sehr schwach rosa.

$C_{18}H_{20}N_2$ MG Ber. 264 Gef. 264

Die verbleibende wässrig-alkalische Lösung hat man schwach angesäuert, eingedampft und den Rückstand nach dem Trocknen mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 5 mg Basen, die nach der dünnssichtchromatographischen Analyse ein Gemisch von Pleiocarpaminol und 16-*epi*-Pleiocarpaminol darstellten.

9. Oxydation von Norfluorocurin (15): 18,5 mg Norfluorocurin löste man in 40 ml eiskaltem Aceton und setzte dieser Lösung 2 ml einer Lösung von 1,07 g Chromtrioxid und 0,87 ml konz. Schwefelsäure in 3 ml Wasser zu. Nach 25 Min. bei 0° goss man die Lösung in überschüssiges konz. wässriges Ammoniak und extrahierte erschöpfend mit Chloroform. Der Chloroformauszug hinterliess nach dem Eindampfen 5 mg Substanz, die auf Kieselgel-G-Dünnssichtplatten mit Chloroform-Methanol 20:3 chromatographiert wurden. Das Hauptprodukt wurde eluiert (4,2 mg) und bei ca. 180° im Hochvakuum (Metallbad) destilliert. UV.: Fig. 1; IR.: (CHCl₃): 1605, 1668, 1719. Keine Cer(IV)-sulfat-Farbreaktion. Es handelt sich um 17.

$C_{18}H_{18}O_2N_2$ MG Ber. 294 Gef. 294

Eine Probe der Substanz wurde eine halbe Stunde mit Methyljodid reagieren gelassen und das erhaltene quartäre Jodid am Ionenaustauscher in das Chlorid überführt. Dieses zeigte im Papierchromatogramm mit dem Lösungsmittel «C» einen Rf-Wert von 0,5, die Ausgangsverbindung einem solchen von 1,0.

10. Quartäre Base 24 aus ϵ_2 -Dihydromavacurin-methojodid (22) [6]: 10 mg des im Titel genannten Jodides versetzte man mit sehr starker Natronlauge und nahm die sich ausscheidende α -Methylenindolin-Base 23 in Äther auf. Der Ätherauszug wurde mit festem Natriumhydroxid getrocknet, abgedampft, und der in Äther und wenig Methanol gelöste Rückstand unter Stickstoff mit einem grossen Überschuss Methyljodid versetzt. Nach 17 Std. bei 20° wurde eingedampft, der Rückstand in konzentriertem wässrigem Ammoniak aufgenommen und ausgeäthert. Die wässrig-ammoniakalische Phase hat man im Vakuum dann vollständig eingedampft und das quartäre Jodid zweimal aus Methanol-*n*-Propanol umkristallisiert, wobei man farblose Kristalle (ca. 4 mg) des 24-Jodides erhielt. Zur Analyse wurde 3 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{22}H_{31}ON_2J$ (466,4) Ber. C 56,65 H 6,70% Gef. C 56,37 H 6,96%

11. Indolinbase 25: 38,6 mg ϵ_2 -Dihydromavacurin (20) [6] löste man in Äther und versetzte mit überschüssiger, absolut ätherischer Salzsäure. Das Ganze wurde im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. Nun setzte man 3 ml trockenes Tetrahydrofuran und überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid zu und erhielt 3 Std. unter Rückfluss. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt an Kieselgel mit *n*-Hexan-Aceton 1:1 chromatographiert. Zuerst wurden 33,5 mg der Verbindung 25, danach noch wenige Milligramm unveränderte Ausgangsbase eluiert. Die Base 25 bildete bei Kristallisierungsversuchen stets Gallerten; sie wurde durch Sublimation bei 120–130°/0,01 Torr (Metallbad) gereinigt. Ausbeute an farblosen Kuben: 28 mg. Smp. 130–131°. $[\alpha]_D^{22} = -0,3^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,662$). IR.: (CCl₄): 3663 (OH), 2793–2849 (trans-Bande). CR.: rotviolett.

$C_{20}H_{28}ON_2$ (312,5) Ber. C 76,88 H 9,03% Gef. C 76,88 H 9,08%

Hauptäquivalente Signale der 60-MHz-Protonenresonanzspektren

Verbindung	Lösungsmittel	δ [ppm]
Pleiocarpamin (1)	CCl ₄	1,45 (3 H, CH_3 -C=); 3,43 (3 H, -CO ₂ CH ₃); 5,17 (1 H, =CH-CH ₃)
Pleiocarpaminol (3)	CD ₃ COCD ₃	1,63 (3 H, CH_3 -C=)
Pleiocarpaminol-methochlorid (4)	D ₂ O ⁸⁾	1,70 (3 H, CH_3 -C=); 3,12 (3 H, >N^{\oplus} -CH ₃); 5,17 (1 H, =CH-CH ₃)
<i>epi</i> -Pleiocarpamin (6)	CD ₃ COCD ₃	1,62 (3 H, CH_3 -C=); 3,87 (3 H, -CO ₂ CH ₃); 5,15 (1 H, =CH-CH ₃)
C-Mavacurinchlorid (8)	D ₂ O ⁸⁾	1,57 (3 H, CH_3 -C=); 3,07 (3 H, >N^{\oplus} -CH ₃); 3,86 (3 H, -CH-CH ₂ OH); 5,30 (1 H, =CH-CH ₃)
O-Acetyl mavacurinchlorid	D ₂ O ⁸⁾	1,61 (3 H, CH_3 -C=); 2,12 (3 H, -OCOC ₂ H ₅); 3,18 (3 H, >N^{\oplus} -CH ₃); 5,38 (1 H, =CH-CH ₃)
2,7-Dihydropleiocarpamin (9)	CDCl ₃	1,55 (3 H, CH_3 -C=); 3,70 (3 H, -CO ₂ CH ₃); 5,24 (1 H, =CH-CH ₃)
2,7-Dihydropleiocarpaminol (10)	CDCl ₃	1,72 (3 H, CH_3 -C=); 5,54 (1 H, =CH-CH ₃)
C-Fluorocurinchlorid (16)	D ₂ O ⁸⁾	1,78 (3 H, CH_3 -C=); 3,35 (3 H, >N^{\oplus} -CH ₃); 5,91 (1 H, =CH-CH ₃)
O-Acetylfluorocurinchlorid	D ₂ O ⁸⁾	1,78 (3 H, CH_3 -C=); 3,40 (3 H, >N^{\oplus} -CH ₃); 5,98 (1 H, =CH-CH ₃)

Die Verbindung reagierte unter Standard-Bedingungen nicht mit Methyljodid; beim Erhitzen mit Methyljodid (24 Std.; 100°) resultierte neben Harzen nur unverändertes Ausgangsmaterial. Wurde anstelle des Hydrochlorids die freie Base **20** unter denselben Bedingungen mit Lithium-aluminiumhydrid behandelt, so wurde neben Spuren eines Nebenproduktes nur unverändertes Ausgangsmaterial isoliert (dünnenschichtchromatographische Analyse).

Die Verbindung **25** liess sich auch direkt aus Pleiocarpamin-methojodid (**2**) bereiten: 30,1 mg Pleiocarpamin-methojodid in 5 ml 0,1N 95-proz. alkoholischer Kalilauge wurden mit 51 mg Platinoxid bei 21° und 679 Torr Wasserstoffdruck hydriert. Nach 22 Min. waren 1,75 ml (1,0 Mol.) Wasserstoff aufgenommen und die schon merklich langsamer verlaufende Hydrierung wurde unterbrochen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde mit verdünnter Salzsäure auf schwach saure Reaktion gestellt, im Vakuum eingedampft und der im Hochvakuum getrocknete Rück-

Tabelle 4. *Massenspektren ***Gruppe 1: Indolverbindungen*

Formel-Nr.	(1)	(3a) **	(14)	(5)	(7)	(6)	(6a)
MG	322	296	296	264	294	322	323
M	100	67	63	100	82	100	100
M - 1					8		
M - 30			22		23		
M - 31			100		100		
M - 32		30					
M - 33		100					
M - 58	19					12	12
M - 59	87					54	57
236			9				
235					9		14
234	22	19		8	21	15	
233		12		10			
232	15	10		14	11	9	
222			22				
218	8						
206			12				
194			10				
182			24				
181	10		10	12	12	8	35
180	43	27	38	42	52	39	6
170				12			
158				31			
157				10			
154				10	12		
147						13	
132				14			
131	10						
125					11		
121				12			
108	10			12	15		

Gruppe 2: 2,7-Dihydroindolverbindungen

Formel-Nr.	(9)	(10)	(12)
MG	324	296	296
M	63	41	20
M - 1	9		
M - 15	8		10
M - 30		21	20
M - 31		100	100
M - 58	12		
M - 59	61		
136	10		
135	100	35	7
132	22	13	18
130	10	14	9
125	12	8	18
122		19	
121		9	
108	9	18	
107	50	35	9
106	8	12	

stand in 20 ml Tetrahydrofuran mit 200 mg Lithiumaluminiumhydrid 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das tertiäre Rohprodukt (16 mg; 81%) mit *n*-Hexan-Aceton 97:3 an Kieselgel chromatographiert. Durch Hochvakuumdestillation wurde eine kristalline Base erhalten, die sich in allen Eigenschaften (Smp. und Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum, Rf-Werte und Farbreaktion, sowie der Analyse und des Massenspektrums) als identisch mit der Base **25** erwies.

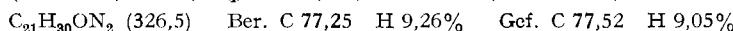
Deuterierte Verbindungen: Ausgehend von Normavacurin (**7**) hat man mit CD_3J Mavacurin- $N_{(b)}-CD_3$ -jodid hergestellt und dieses durch katalytische Hydrierung in alkalischer Lösung in ϵ_2 -Dihydromavacurin- $(N_{(b)}-CD_3)$ umgewandelt, das man an Kieselgel mit Benzol-Essigester-Diäthylamin-(7:4:0,1) chromatographierte und aus Äther-Hexan umkristallisierte.



Ein Teil der Verbindung wurde über das Hydrochlorid zu deuteriertem **25** weiterreduziert.



12. Indolinbase 26: 27,8 mg pulverisiertes ϵ_2 -Dihydromavacurin-methojodid (**22**) hat man in absolutem Tetrahydrofuran mit einem grossen Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid 9 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Zersetzung mit wässriger SEIGNETTE-Salz-Lösung wurde in üblicher Weise aufgearbeitet und das Rohprodukt zur Abtrennung von langsamer wandernden Nebenprodukten an Kieselgel mit Chloroform chromatographiert. Das dünnsschichtchromatographisch einheitliche Produkt (18,5 mg) liess sich aus Lösungsmitteln wiederum nicht kristallisieren und wurde daher bei 135°/0,01 Torr (Metallbad) sublimiert. Smp. 149–154°. Ausbeute 15,4 mg. $[\alpha]_D^{22} = +43^\circ \pm 4^\circ (c = 0,689)$. IR.: (CCl₄): 3663 (OH), 2793–2841 (*trans*-Bande). CR.: rotviolett.



13. Indolinbase 27: 16 mg Pleiocarpaminol-methojodid (**4**) in 0,1N 95-proz. alkoholischer Kalilauge hat man mit 90 mg Platinoxid bei 23,2° und 670 Torr Wasserstoffdruck hydriert. Nach 40 Min. verließ die Wasserstoffaufnahme merklich langsamer; sie wurde nach Aufnahme von 0,99 ml (1,0 Mol.) unterbrochen. Vom Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat mit überschüssiger Salzsäure versetzt und im Vakuum vollständig eingedampft. Zum im Hochvakuum getrockneten

Gruppe 3: Fluorocurinderivate

Formel-Nr.	(15)	(15a)	(28)	(28a)	(17)
MG	310	312	312	314	294
M	38	22	52	13	79
M - 17	8		23		
M - 18			30		
M - 29			31		
M - 30		19	29	20	
M - 31	25	100	100	100	
266					38
265	11		10		
188			26		
166			11		
165	8				
158		24			
156			13		
148			13		
145			11		
143			12		
134		12			
132	8				
130		10			20
126		14			
123		8			
122	17		26		
121	100		84		100
119	9				

Rückstand gab man 20 ml Tetrahydrofuran und 150 mg Lithiumaluminiumhydrid und erhitzte 1 Std. unter Rückfluss. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 8,5 mg (75%) tertiäre Base, die durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Aceton 1:1 gereinigt wurde. Die amorphe Verbindung **27** wurde zur Analyse bei 140–170°/0,01 Torr destilliert. $[\alpha]_{D}^{22} = -161^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,224$). IR.: (CHCl₃): 3546 und 3367 (OH), 2770–2850 (trans-Bande). CR.: rotviolett.



Auch diese Verbindung liess sich nicht mit Methyljodid quaternisieren.

Die Indolinbase **27** liess sich wie folgt auch aus Pleiocarpamin-methojodid (**2**) bereiten: 14,2 mg des Jodids in 20 ml 95-proz. Äthanol wurden mit 130 mg Platinoxid bei 23° und 675 Torr Wasserstoffdruck hydriert. Innerhalb 12 Min. wurden 0,9 ml (1,06 Mol.) Wasserstoff aufgenommen. Die Hydrierung wurde unterbrochen, die Lösung vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum bei 20° eingedampft. Unter Eiskühlung wurde mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat vorsichtig auf alkalische Reaktion gestellt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther nahm 2,3 mg Substanz auf, die nicht näher untersucht wurde. Die wässrige Phase hat man mit Salzsäure angesäuert, im Vakuum eingedampft und den Rückstand wie vorstehend beschrieben mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert, wobei man 7 mg (74%) der Indolinbase **27** erhielt.

Gruppe 4: EMDE-Basen

Formel-Nr.	(20)	(27)	(25)	(26)	(25a) **)	(20a) **)	(29)
MG	310	312	312	326	315	313	312
M	100	97	27	33	37	100	44
M-1							18
M-30			21	22	23		
M-31	19	48	100	100	100	18	9
M-42							11
M-43							56
M-44	10						
M-45	19						
M-48						18	
M-57		15					
M-59		19					
239							18
238				22			100
237	12					14	
236	53				8	50	
235	17					17	
234	67					68	
232	8						
225		24					
224		100	23		26		
223							11
211							11
210	22					22	
208	20					22	
182							8
181	10					11	8
180	48					51	25
168			13		19		
167	9		13		21		
158						42	
156	13	16				11	
155	55						
144		23	8	10	15		
130		28	18		17		
122		28					

*) Die Aufnahmen wurden mit einem ATLAS-CH-4-Gerät durchgeführt [26]. Die in der Tabelle 4 angegebenen Zahlen sind Prozentwerte relativ zur höchsten Spitze.

) **3a = 17-Dideutero-pleiocarpaminol; **25a** = $\text{>}N\text{-CD}_3$ anstelle von $\text{>}N\text{-CH}_3$ in **25**; **20a** = $\text{>}N\text{-CD}_3$ anstelle von $\text{>}N\text{-CH}_3$ in **20**.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Alkaloide C-Mavacurin, C-Fluorocurin und C-Alkaloid Y aus Calebassen-Curare und südamerikanischen *Strychnos*-Arten sind mit dem Indolalkaloid Pleiocarpamin aus *Pleiocarpa mutica* BENTH. und *Hunteria eburnea* PICHON in Beziehung gesetzt worden. Diese Beziehungen erlauben die Festlegung der Natur der Hydroxylgruppe in den Curare-Alkaloiden und machen in den früher abgeleiteten Formeln eine Abänderung des Ringes E im Sinne der neuen Formeln **8**, **16** und **19** notwendig; daraus folgt auch die Strukturformel **1** für Pleiocarpamin. Weitere chemische Umwandlungen stützen diese Formeln und ermöglichen die Ableitung der relativen Stereochemie der Alkaloide. 100-MHz-Protonenresonanz-Spektren zusammen mit Spin-Entkoppelungs-Experimenten erlaubten die Identifizierung aller für das Ringgerüst charakteristischen Protonen und eine unabhängige Ableitung der stereochemischen Verhältnisse. Schliesslich werden noch die Massenspektren der Alkaloide und ihrer Derivate diskutiert.

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich
 Organisch-chemisches Institut der Universität Wien
 Research Department CIBA PHARMACEUTICAL COMPANY
 Summit, New Jersey

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 56. Mitteilung: K. NAGARAJAN, CH. WEISSMANN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **46**, 1212 (1963).
- [2] H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **30**, 2081 (1947).
- [3] TH. WIELAND & H. MERZ, *Chem. Ber.* **85**, 731 (1952).
- [4] H. ASMIS, E. BÄCHLI, E. GIESBRECHT, J. KEBRLE, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **37**, 1968 (1954).
- [5] Vgl. Zusammenfassungen: K. BERNAUER, *Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe* **17**, 183 (1959); A. R. BATTERSBY & H. F. HODSON, *Quart. Reviews* **14**, 77 (1960); M. HESSE, *Indolalkaloide in Tabellen*, Springer-Verlag, Heidelberg, 1964.
- [6] H. BICKEL, E. GIESBRECHT, J. KEBRLE, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **37**, 553 (1954); H. BICKEL, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **38**, 649 (1955).
- [7] H. FRITZ, TH. WIELAND & E. BESCH, *Liebigs Ann. Chem.* **611**, 268 (1958).
- [8] W. G. KUMP & H. SCHMID, *Helv.* **44**, 1503 (1961).
- [9] M. F. BARTLETT, R. SKLAR, A. F. SMITH & W. I. TAYLOR, *J. org. Chemistry* **28**, 2197 (1963).
- [10] C. J. W. BROOKS, G. EGLINTON & J. F. MORMAN, *J. chem. Soc.* **1961**, 106; H. SHINDO, *Chem. pharmaceut. Bull. (Japan)* **8**, 33 (1960).
- [11] K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES & B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.* **1946**, 39.
- [12] R. B. WOODWARD, N. L. WENDLER & F. J. BRUTSCHY, *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 1425 (1945).
- [13] B. WITKOP, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 614 (1950).
- [14] F. BOHLMANN, *Chem. Ber.* **91**, 2157 (1958).
- [15] LE ROY F. JOHNSON, *NMR/EPR-Spectroscopy*, VARIAN Technical Information Bulletin III, Nr. 3, S. 5 (1962).
- [16] L. M. JACKMAN, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York 1959, S. 55.
- [17] T. J. MABRY, H. WYLER, G. SASSU, M. MERCIER, I. PARIKH & A. S. DREIDING, *Helv.* **45**, 640 (1962).
- [18] M. KARPLUS, *J. chem. Physics* **33**, 1842 (1960).
- [19] D. J. COLLINS, J. J. HOBBS & S. STERNHELL, *Tetrahedron Letters* **1963**, 197; J. T. PINHEY & S. STERNHELL, *ibid.* **1963**, 275.
- [20] J. S. WAUGH & R. W. FESSENDEN, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 846 (1957).

- [21] J. A. POPLE, W. G. SCHNEIDER & H. J. BERNSTEIN, High-resolution Nuclear Magnetic Resonance, McGraw-Hill Book Company Inc., New York 1959.
- [22] L. D. ANTONACCIO & H. BUDZIKIEWICZ, Mh. Chem. 93, 962 (1962).
- [23] Z. B.: K. BIEMANN, M. SPITELLER-FRIEDMANN & G. SPITELLER, J. Amer. chem. Soc. 85, 631 (1963).
- [24] G. SPITELLER & M. SPITELLER-FRIEDMANN, Tetrahedron Letters 1963, 147.
- [25] M. OHASHI, J. M. WILSON, H. BUDZIKIEWICZ, M. SHAMMA, W. A. SLUSARCHYK & C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. 85, 2807 (1963).
- [26] G. SPITELLER & M. SPITELLER-FRIEDMANN, Mh. Chem. 94, 742 (1963).

**100. Fluoreszenzmethoden
zur histochemischen Sichtbarmachung von Monoaminen.**

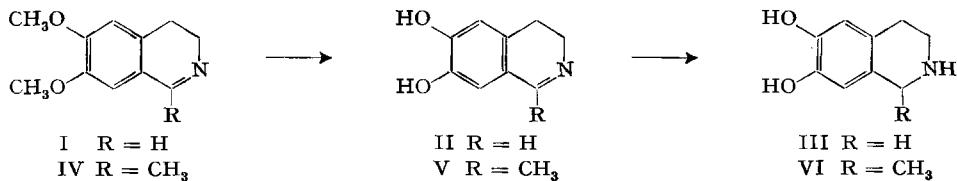
**2. [1]¹) Identifizierung des fluoreszierenden Produktes
aus Dopamin und Formaldehyd**

von **H. Corrodi** und **N. Å. Hillarp**

(13. II. 64)

1. Einleitung. Wenn Catecholamine in einer trockenen Proteinschicht mit Formaldehydgas behandelt werden, bilden sich Isochinolinderivate, welche im Fluoreszenzmikroskop eine intensive grüne bis gelbgrüne Fluoreszenz aufweisen, wobei primäre Amine (z. B. Noradrenalin oder Dopamin²) diese Reaktion unter milden Bedingungen eingehen, während sekundäre Amine (z. B. Adrenalin) höhere Reaktionstemperatur erfordern [1]³ [2]. Die UV.- und Fluoreszenz-Spektren dieser fluoreszierenden Produkte in Lösung oder Proteinschicht machten für sie die Struktur von 6,7-Dihydroxy-3,4-dihydro-isochinolin-Derivaten wahrscheinlich. Diese Annahme bekam eine starke Stütze, als in der 1. Mitteilung [1] dieser Reihe gezeigt werden konnte, dass sich 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (II) bei Behandlung mit Formaldehyd in einer Proteinschicht quantitativ in 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin (I) überführen lässt.

Damit diese Reaktion glatt (bei 20–50°) verläuft, muss sie in einer trockenen Proteinschicht durchgeführt werden; in wässriger Lösung werden keine fluoreszierenden Produkte erhalten. In Untersuchungen über die Rolle des Proteins als Träger



¹) Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 918.

²) β -(3,4-Dihydroxyphenyl)-äthylamin.

³) In der Figur auf Seite 2427 von [1] wurden in der Legende die Lösungsmittel vertauscht. Sie soll lauten: A: II in 0,1N NaOH; B: II in 0,1N HCl; C: Reaktionsprodukt aus I in 0,1N NaOH; D: dasselbe in 0,1N HCl.