

STRUKTUR UND STEREOCHEMIE EINES SESQUITERPEN-ESTERS UND DREIER SESQUITERPEN-ALKALOIDE VON *CELASTRUS PANICULATUS* WILLD

H. WAGNER* und E. HECKEL

Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München, München

und

J. SONNENBICHLER

Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried bei München, München

(Received in Germany 16 December 1974; Received in the UK for publication 24 March 1975)

Zusammenfassung—Aus *Celastrus paniculatus* Willd. wurden ein neuer Sesquiterpenester (Malkangunin) und drei Sesquiterpen-Alkaloide (Celapanin, Celapanigin, Celapagin) isoliert. Es wird über die vollständige Struktur und Stereochemie von Malkangunin, dem Essigsäure/Benzoesäure-Diester eines Sesquiterpentetrols vom β -Dihydroagarofuran-Typ berichtet. Die isolierten Alkaloide leiten sich von einem neuen Sesquiterpentetrol (Celapanol) ab, das wechselweise mit Essigsäure, Nicotinsäure, Benzoesäure bzw. Furan-Karbonsäure verestert ist.

Abstract—A new sesquiterpene ester (Malkangunin) and three sesquiterpene alkaloids (Celapanin, Celapanigin, Celapagin) were isolated from *Celastrus paniculatus* Willd. The complete structure and stereochemistry of Malkangunin, a sesquiterpene tetra-ol of the β -dihydroagarofurane type two of whose hydroxyls being esterified with acetic and benzoic acids, is discussed. The alkaloids described here are derived from a new sesquiterpene tetra-ol (Celapanol) which is alternately esterified with acetic, benzoic, nicotinic and β -furoic acids.

EINFÜHRUNG

Celastrus paniculatus Willd. (Hindi: Malkangunin) Celastraceae) stellt ein sommergrünes Schlinggehölz dar, das in Ostindien beheimatet ist.¹ In der indisch-ayurvedischen Medizin wird das Samenöl zur Behandlung von juvenilem Schwachsinn und Gedächtnisstörungen empfohlen.² Nachdem Gunde und Hilditch³ bereits 1938 über das Vorkommen eines vermutlich terpenoiden Grundalkohols im Samenöl berichtet hatten, konnten kürzlich den Hertog und Mitarb.^{4,5} nach Verseifen des Öles mehrere sesquiterpenoide Polyalkohole isolieren und deren Struktur ermitteln. Aus dem Presskuchen der Samen wurden schon früher zwei Alkaloide isoliert, die jedoch nicht näher charakterisiert werden konnten.⁶ Wie wir kürzlich berichteten,⁷ haben wir aus dem Samenöl zwei neue Esteralkaloide und einen Terpenester isolieren und in ihrer Struktur aufklären können. In der Zwischenzeit konnte von uns aus der Alkaloidfraktion ein drittes Alkaloid gewonnen werden. Nachfolgend geben wir von allen bisher isolierten Verbindungen die endgültige Struktur einschliesslich ihrer Stereochemie bekannt.

Die aufgeklärten Strukturen gehören zu den gleichen Verbindungstypen, wie sie in den Arbeitskreisen von Kupchan⁸ aus *Maytenus ovatus*, von Hirata⁹ und Pailer¹⁰ aus *Euonymus*-Arten und von Beroza¹¹ aus *Trypterygium wilfordii* isoliert worden waren.

ISOLIERUNGSVERFAHREN

Die getrockneten Samen wurden bei Zimmertemperatur in einer Ölmühle gepresst, das anfallende Öl mit n-Hexan verdünnt und der sich bildende Niederschlag abgenutscht. Der in n-Hexan lösliche Anteil wurde wiederholt mit 2 n HCl geschüttelt, die wässrige Phase mit ges. Na_2CO_3 -Lösung auf pH 7–8 gebracht und erschöpfend mit Äther ausgezogen. Die Auftrennung des aus Äther erhältlichen Rohalkaloidgemisches erfolgte über Kieselgelsäulen mit

CHCl_3 und CHCl_3 -MeOH (9:1) als Eluiermittel sowie durch präparative DC auf Kieselgel GF₂₅₄ im Laufmitte CHCl_3 -MeOH (99:1) und Benzol-EtOAc (1:1). Celapanin (1) und Celapanigin (2) kristallisierten aus Methanol Celapagin (3) aus Äthanol.

Celapanin (1): $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{O}_{10}\text{N}$ Schmp. = 245–249°

Celapanigin (2): $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{O}_9\text{N}$ Schmp. = 184–185°

Celapagin (3): $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{O}_8\text{N}$ Schmp. = 275–283°.

Der nach Behandlung mit 2 n HCl in n-Hexan noch verbliebene Anteil wurde gegen ein MeOH-H₂O (4:1) Gemisch verteilt. Das in die wässrig methanolische Lösung verteilte Terpengemisch wurde nach Abdampfen des Lösungsmittels an Aluminiumoxydsäulen (neutral mit Hilfe der Gradienten-Elutionstechnik unter Einsatz von Benzol, Benzol- CHCl_3 , CHCl_3 und CHCl_3 -MeOH als Eluiermittel aufgetrennt. Mit CHCl_3 -MeOH (99:1) wurde eine Verbindung erhalten, die nach Umlösen aus Äther/Petroläther in Form von farblosen Drusen (Malkangunin (4)) kristallisierte.

Malkangunin (4): $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_7$ Schmp. = 240–245°.

Struktur von Malkangunin (4) (siehe Tabelle 2 und Abb. 1

Aus den UV-, IR-, NMR- und Massenspektren ergibt sich neben freien Hydroxylgruppen das Vorliegen einer Benzoyl- und einer Acetylestergroupierung. Nach den D_2O -Austausch konnten im NMR-Spektrum zwei Hydroxylgruppen nachgewiesen werden (δ = 2.5 und 3.6 ppm). Die Methylgruppe des Acetylrestes erscheint bei δ = 1.92 ppm, die Protonen des Benzoylrestes bei δ = 8.10 und 7.5 ppm. Die nachgewiesenen Fragmente m/e 43 m/e 105 und m/e 77 im Massen-Spektrum, zwei C=C-Banden bei 1725 und 1750 cm^{-1} , die Aromatenbanden bei

1575 und 1600 cm^{-1} und die γ -5 out of plane Schwingungsbande bei 720 cm^{-1} im IR-Spektrum sowie die Lage und relativ geringe Intensität der Maxima im UV-Spektrum ($\lambda = 229, 272, 280 \text{ nm}$) stimmen mit diesem Ergebnis überein.

Nach Methanolyse (MeOH-NaOMe) von 4 wurde eine kristalline Substanz 5 (Schmp. = 164–168°) gewonnen, deren Summenformel durch hochauflösendes MS mit $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5$ bestimmt wurde. Das NMR weist nunmehr vier mit D_2O austauschbare Hydroxyle auf, während die Methylgruppen ($\delta = 0.96, 1.20, 1.61 \text{ ppm}$) nahezu identische Position wie im Malkangunin aufweisen. Das Verschwinden von Ester- und Aromatenbanden, die Zunahme der Intensität der OH-Valenzschwingungen im IR-Spektrum und die mit Malkangunin identische MS-Fragmentierung ab m/e 250 zeigen, dass der Terpen-Grundalkohol von Malkangunin vorliegt.

Im ^1H -NMR-Spektrum von 4 erscheinen die Resonanzen einer CH_3 -Gruppe an einem tertiären C-Atom ($\delta = 1.01 \text{ ppm}$, d, 8 Hz) und von zwei weiteren Methylgruppen an einem quartären C-Atom ($\delta = 1.21; 1.58 \text{ ppm}$, s). Doppelresonanzexperimente mit Signalen bei $\delta = 1.75, 5.47$ und 6.22 (siehe Abb. 1) führten zu der Teilstruktur: $-\text{HC}-\text{HCOAc}-\text{HCOAc}-$. Durch weitere Entkopplungsexperimente konnten zwei nach D_2O -Austausch bei $\delta = 4.34$ und 3.66 ppm auftretende Dublette einer rotationsgehinderten angularen $-\text{CH}_2-\text{OH}$ -Gruppe zugeordnet werden. Das protonenrauschentkoppelte ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt 16 Signale im aliphatisch-cyclischen, vier im aromatischen Bereich und zwei Resonanzen für Carboxylgruppen.

Dieses Ergebnis sowie die Summenformel der nach Hydrolyse erhaltenen Substanz weisen auf einen sesquiterpenoiden, vierwertigen Grundalkohol hin. Um das Sesquiterpen-Hydroaromaten-Grundgerüst zu bestimm-

men, wurde 4 mit Pd auf BaSO_4 im Mikromasstab dehydriert und das Reaktionsprodukt nach der Thermofraktographie-Methode von Stahl¹² aufgetrennt. Die Identifizierung des Reaktionsproduktes erfolgte durch Vergleich des UV-Remissionsspektrums mit einer authentischen Eudalinprobe. Die unter analogen Bedingungen durchgeführte Dehydrierung von Eudesmol und Selinen ergab das gleiche Reaktionsprodukt (siehe Tabelle 1). Das Spektrum zeigt zwei starke Banden bei $\lambda = 225 \text{ nm}$ ($^1\text{B}_u$ -Bande) und bei $\lambda = 280 \text{ nm}$ ($^1\text{L}_a$ -Bande). Die $^1\text{L}_a$ -Banden werden unter diesen Aufnahmebedingungen nicht mehr aufgelöst, sie erscheinen als Schulter bei $\lambda = 315\text{--}320 \text{ nm}$. Damit ist die 1,7-Stellung der Alkylsubstituenden am Naphthalinkörper gesichert. Bei einer 1,8-Stellung der Alkylreste wäre die Bande des transversal polarisierten $^1\text{A} \rightarrow ^1\text{L}_a$ -Übergangs bathochrom verschoben. Einen zusätzlichen Beweis liefert das Remissionsspektrum des zum Vergleich hergestellten Dehydrierungsproduktes von Santonin, in dem beide Alkylgruppen die gleiche 1,7-Stellung am Naphthalinkörper einnehmen, wie sie auch in Malkangunin vorliegen dürften.

4 gehört somit in die Gruppe der Sesquiterpene der Eudesman-Reihe. Im MS finden sich, nach Abspaltung der Ester, die Fragments m/e 181 und m/e 137, deren Summenformeln durch Hochauflösung mit $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2$ und $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}$ bestimmt wurden. Aus dem hieraus abgeleiteten Zerfallsschema (siehe Abb. 2) geht hervor, dass der nach Abzug der Ester im Molekül verbleibende Sauerstoff ätherartig am C-5 und C-11 gebunden ist. Dieser Molekülanteil weist das gleiche Zerfallsschema auf wie ein Sesquiterpentetrol vom β -Dihydroagarofurantyp, wie er kürzlich von den Hertog, Nanavati und Mitarb.⁴ ebenfalls aus *Celastrus paniculatus* isoliert und als Malkanguniol beschrieben wurde. Die Identität mit unserem nach Hydrolyse erhaltenen Produkt und Malkan-

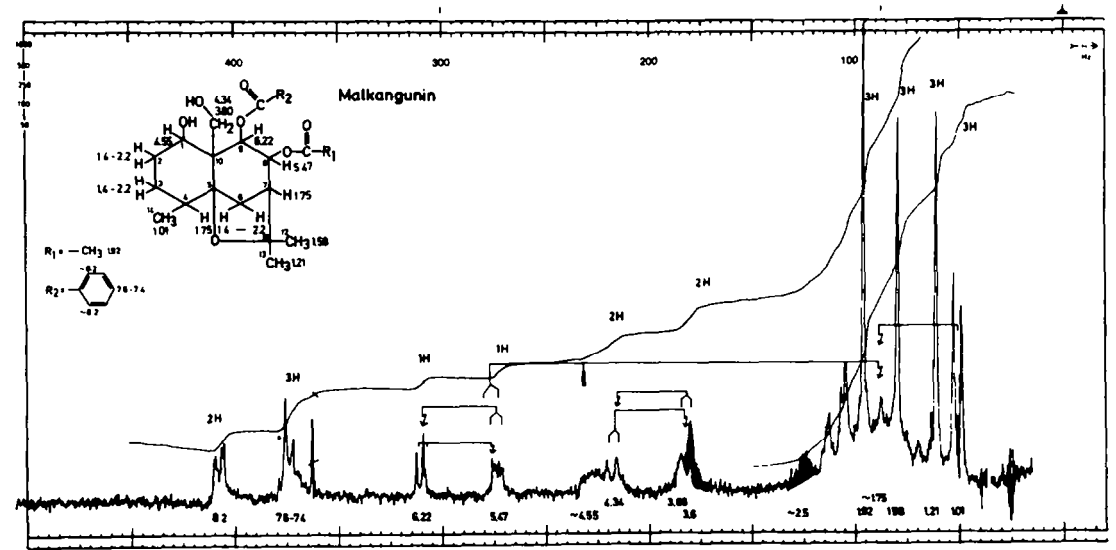


Abb. 1. NMR-Spektrum von Malkangunin (4) (CHCl_3 , 100 MHz) (δ in ppm) (Entkopplungsexperimente sind durch Pfeile und Linien gekennzeichnet).

Tabelle 1

Verbindung aus	$^1\text{A} \rightarrow \text{L}_u$ Übergang	$^1\text{A} \rightarrow \text{L}_u$ Übergang	$^1\text{A} \rightarrow ^1\text{B}_u$ Übergang
Malkangunin	320 (320–310) Schulter	280	225
Celapanin	(325–315) Schulter	282–280	225
Eudalin	320 (320–310) Schulter	280	225–224

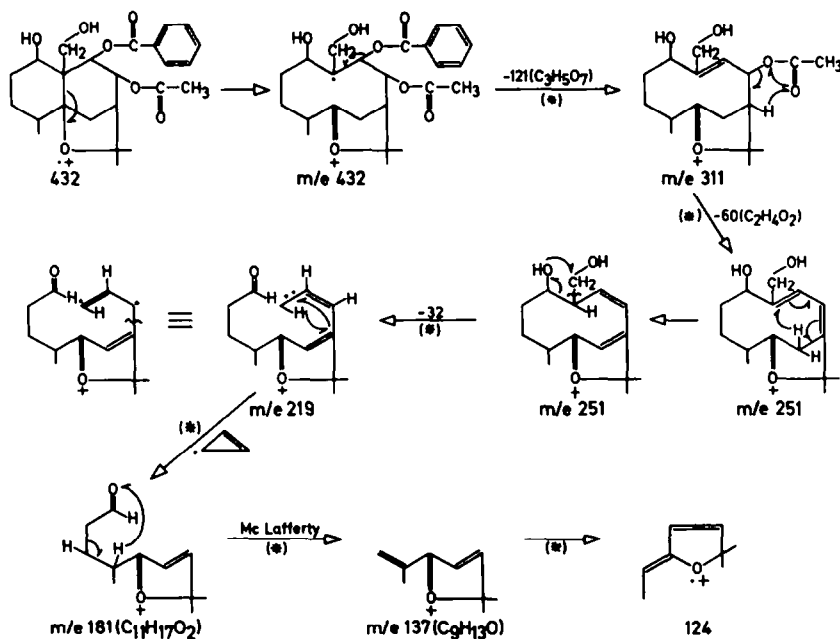


Abb. 2. Fragmentierung von Malkangunin.

guniol konnte durch Mischschmelzpunkt, Co-Chromatographie und Vergleich der NMR-Spektren erbracht werden. Aus der chemischen Verschiebung und Entkopplungsexperimenten mit C(7)-H im NMR-Spektrum lässt sich eine Nachbarstellung der Ester ableiten (siehe Teilstruktur). Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Benzoesäure mit dem C(9)-OH verestert ist, da infolge des induktiven Effektes des Aromaten und des Anisotropie-Effektes des Fünfringsauerstoffs das Proton an C(9) wesentlich stärker nach tieferem Feld ($\delta = 6.22$ ppm) verschoben ist als das Proton am C(8) ($\delta = 5.47$ ppm), an dem gleichzeitig der Acetylrest sitzt. Die unterschiedliche Lage der beiden Methylgruppen am C(11) ($\delta = 1.85, 1.21$ ppm) kann dadurch erklärt werden, dass die eine von ihnen in den Einfluss des C(8)-Sauerstoffs gelangt und dadurch nach niedrigem Feld verschoben wird.

Stereochemie von Malkangunin. Die Kopplungskonstante zwischen H-8 und H-9 in 4 beträgt 7 Hz. Nach einer kernresonanzmagnetischen Arbeit über die Konfiguration von Cyclohexandiolen von Lemieux und Mitarb.¹³ weist diese Kopplungsgrösse darauf hin, dass beide Protonen axiale Position einnehmen. Daraus ergibt sich für die Ester am C-8 und C-9 jeweils eine äquatoriale Lage. Die Kopplung $J_{7,8} = 3$ Hz lässt auf eine eq/ax Stellung der beteiligten Protonen schliessen. Aus der axialen Lage des H-8 folgt deshalb eine äquatoriale Stellung des Protons am C-7. Nimmt man für H-7 eine äquatoriale Lage an, so kann der Furanring aus stereochemischen Gründen nur durch zwei axiale Bindungen an einen der beiden Cyclohexanringe fixiert sein. Dies ist nur dann möglich, wenn beide in Sesselform konfigurierten Cyclohexanringe miteinander *trans*-verknüpft sind. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit den kürzlich durch Röntgenstrukturanalyse ermittelten Konformationen von Maytol und Euoyminol.^{8,9} Aus der unterschiedlichen chemischen Verschiebung von C(15)-H, H' und der geminalen Kopplung $J_{15,15'}$ 12 Hz kann man für die anguläre CH₂-OH-Gruppe am C-10 annehmen, dass sie durch Wasserstoffbrückenbindung mit

der Carbonylgruppe des äquatorial stehenden Esters am C-9 rotationsgehindert ist. Die Kopplung des C-(1)-H ($J = 3/9$ Hz) spricht für einen axial stehenden Wasserstoff, sodass die OH-Gruppe am C-1 äquatorial stehen sollte. In der nach Abschluss unserer Untersuchungen von den Hertog und Mitarb.⁵ erschienenen Arbeit wird für die Lage der C(9)-OH im Malkanguniol eine α -Konfiguration angegeben. Dies ist in Widerspruch zu den von uns gefundenen Daten im Malkangunin (C(9)-OH: β). Dem Malkangunin (4) muss demnach die nachfolgende Struktur zukommen.

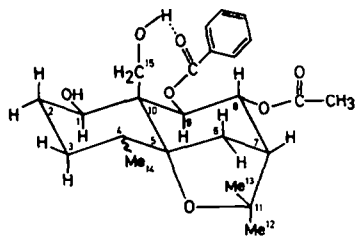


Abb. 3. Malkangunin (4).

Struktur von Celapanin (1) (siehe Tabelle 2 und Abb. 4)

Das IR-Spektrum zeigt neben Aromaten wiederum Estergruppierungen. Alkoholische oder phenolische OH-Gruppen fehlen. UV-Spektrum¹⁴ (siehe Exp. Teil) und Massenspektrum (m/e 106 und m/e 78, m/e 95, m/e 43) sprechen für das Vorliegen eines Nicotinoyl-, Furanoyl- und Acetyl-Restes. Dies wird durch das NMR-Spektrum und Entkopplungsexperimente (siehe Abb. 4) bestätigt. Die Ähnlichkeit im Grundgerüst mit Malkangunin geht aus einem Vergleich der chemischen Verschiebungen von Methyl- und Acetylgruppen (siehe Tabelle 2) hervor. Es treten auch hier die Resonanzen einer CH₃-Gruppe an einem tertiären ($\delta = 1.01$ ppm, d, $J = 7$ Hz) und von zwei Methylgruppen an einem quartären C-Atom auf. Im Gegensatz zu 4 sind im Spektrum von 1 keine mit D₂O austauschbare Gruppen vorhanden. Zusätzlich treten

Tabelle 2. NMR-Spektral-Daten der isolierten Terpenester (δ in ppm, CHCl_3 , 100 MHz)

Grundalkohol:	H-1	H-2, H-3	H-4	H-6	H-7	H-8	H-9	3H-12	3H-13	3H-14	3H-15
Malkangunin	4.55* dd 9/5	1.4-2.2 m	1.75* m	1.4-2.2	1.75* dd 3/7	5.47* dd 3/7	6.22* d 7	1.58 s	1.21 s	1.01* d 7	4.34*, 3.66*‡ d 12 d 12
Celapanin	5.49 dd 10/5	1.4-2.2 m	2.25* m	5.40*	2.60* d 3	5.73* dd 3/7	5.4* d 7	1.59 s	1.42 s	1.01* d 7	1.42 s
Celapanigin	5.5* m	1.3-2.2 m	2.43* m	5.62*	2.66* d 3	5.70* dd 3/7	5.36* d 7	1.61 s	1.45 s	1.04* d 7	1.49 s
Celapagin	5.57 m	1.3-2.2 m	2.44 m	5.48	2.66* d 3	4.66*‡ dd 3/7	5.30* d 7	1.60 s	1.44 s	1.01 d 7	1.38 s
Benzoylrest:	H-2, H-6'		H-3', H-4', H-5'		Nicotinoylrest:		H-2''	H-4''	H-5''	H-6''	
Malkangunin	8.2 ortho 7/meta 2		7.6-7.4		Celapanin		9.14*	8.26*	7.39*	8.76*	
Celapanigin	8.2 ortho 7/meta 2		7.6-7.4		Celapanigin		9.25	8.32	7.4	8.83	
Celapagin	8.12 ortho 7/meta 2		7.6-7.4		Celapagin		9.26	8.32	7.4	8.84	
Acetylrest:					β -Furanoylrest:		H-2'''	H-4'''	H-5'''		
Malkangunin	1.92	—					Celapanin		7.67*	6.44*	7.30*
Celapanin	2.12	1.68†					$J_{2',4''}$ = sehr klein, $J_{4'',5''}$ = 2				
Celapanigin	1.92	1.67†									
Celapagin	—	1.64†									

Die Kopplungsgrößen sind angenäherte Werte.
*Die Lage wurde durch Entkopplungsexperimente bestimmt.
†Verschiebung nach höherem Feld, bedingt durch den Anisotropie-Effekt des Nicotinsäurerings.
‡Die Lage wurde nach Deuteriumaustausch bestimmt.

weitere Signale bei $\delta = 1.42$ und 1.68 ppm für Methylgruppen an quartären C-Atomen auf. Die CH_3 -Gruppe bei $\delta = 1.42$ ppm steht aufgrund ihrer Lage angular. Das in 4 bei hohem Feld auftretende Methylsignal der Isopropylgruppierung ist vermutlich hier durch den Anisotropieeffekt einer Estergruppe am C-6 nach $\delta = 1.42$ ppm verschoben. In Analogie zu 4 ergibt sich aus Lage, Hyperfeinstruktur und Entkopplungsexperimenten für die Signale bei $\delta = 2.60$ ppm, d, 5.73 ppm, dd und 5.4 ppm, d, wiederum die Teilstruktur $-\text{HC}-\text{HCOAc}-\text{HCOAc}$. Die bei 5.40 und 5.49 ppm auftretenden Signale deuten aufgrund ihrer chemischen Verschiebung auf zwei zusätzliche Veresterungsstellen gegenüber 4 hin.

Um die Sesquiterpenstruktur des Grundpolyalkoholes festzulegen, wurde 1 analog 4 dehydriert. Wiederum erfolgte die Identifizierung des Hauptreaktionsproduktes durch Vergleich der UV-Remissionsspektren mit authentischem Eudalin (siehe Tabelle 1). Die geringen Abweichungen im $^1\text{L}_b$ Übergang lassen sich durch die Bildung eines Naphthalingemisches deuten. Bei den hohen Reaktionstemperaturen von $350-400^\circ\text{C}$ finden Umlagerungen und/oder schon schon Eliminierungen von Alkylgruppen am Naphthalinkörper statt. Sie konnten bei einer Reaktionstemperatur von 450° nachgewiesen werden. Durch dieses Dehydrierungsexperiment ist die Zugehörigkeit von 1 zum Eudesmantyp ebenfalls mit

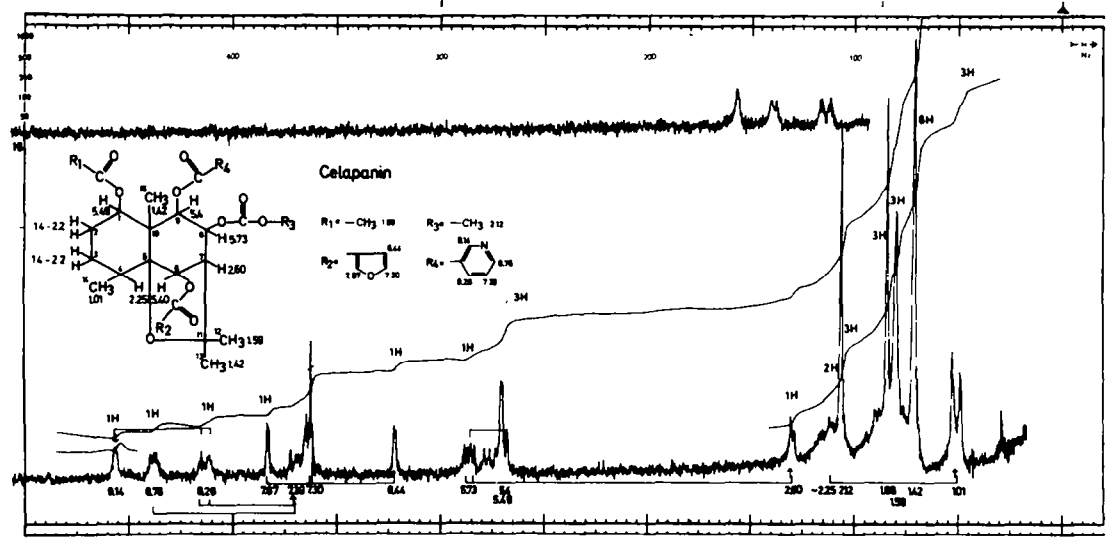


Abb. 4. NMR-Spektrum von Celapanin (1) (CHCl_3 , 100 MHz) (δ in ppm).

grosser Wahrscheinlichkeit gesichert. Da aufgrund der Spektren vier Estergruppen vorhanden sind und eine Sauerstoff-Funktion der Furancarbonsäure angehört, muss aufgrund der Summenformel der restliche Sauerstoff ätherartig ins Molekül eingebaut sein, wodurch man zwangsläufig wie bei 4 zu einem Grundalkohol vom β -Dihydroagarofurantyp kommt. Da in 1 Signale bei $\delta = 4.34$ und 3.66 ppm fehlen und keine mit D_2O austauschbaren OH-Gruppen erscheinen, dürfte anstelle der $-C(10)-CH_2-OH$ in 4 eine anguläre Methylgruppe vorhanden sein. Aus dem Vergleich der Signale des Protons am C-1 in 4 ($\delta = 4.55$ ppm, dd) und 1 ($\delta = 5.49$) ergibt sich, dass das C(1)-OH nunmehr verestert ist. Das Singulett bei $\delta = 5.40$ ppm ist dem am C-6 stehenden Wasserstoff einer $-CH-OR$ -Gruppierung zuzuordnen, da die chemische Verschiebung des C(7)-H ($\delta = 2.60$ ppm) nach tieferem Feld im Vergleich zu 4 auf eine veränderte Nachbarschaft deutet. Daraus und aus der abgeleiteten Teilstruktur $-HC-HCOAc-HCOAc-$ kommen als Veresterungsstellen nur die C-Atome 1, 5, 8 und 9 in Frage. Damit ergibt sich für 1 ein Sesquiterpentetrol, das sich in seinem Hydroxylierungsmuster vom Malkanguniol durch eine OH-Gruppe am C-6 anstelle einer Hydroxylgruppe am C-15 unterscheidet. Wir nennen diesen bisher nicht beschriebenen Sesquiterpenalkohol Celapanol.¹⁵ Da Kupchan und Mitarb.⁶ bei der Strukturauflklärung der zwei Nicotinoylsesquiterpenalkaloide Maytin und Maytolin im NMR-Spektrum über eine durch Anisotropie-Effekt (eines in der Nachbarschaft liegenden Nicotinoyls) sehr stark nach hohem Feld verschobene Acetylgruppe im Bereich von $\delta = 1.7-1.5$ ppm berichten, darf man das bei $\delta = 1.68$ ppm im NMR-Spektrum von 1 auftretende Resonanzsignal (3 Prot.) ebenfalls einem Essigsäureester zuschreiben. In Analogie zu Maytin und Maytolin dürfte das C-(1)OH mit einem Acetyl- und das C(9)-OH mit dem Nicotinoylrest verestert sein. Für den Furanoyl- bzw. den zweiten Acetylanteil kommen laut NMR-Spektren nur die Positionen am C-6 und C-8 in Frage. Da in der später abgeleiteten Struktur des Celapagins (3), einem Monoacetyl-benzoylnicotinoyl-ester des Celapanols, die Position am C-8 mit einem freien Hydroxyl besetzt ist, darf angenommen werden, dass im Diacetyl-derivat Celapanin (1) die zweite Acetylgruppe am C-8 angeordnet ist. Somit bleibt für den Furanoylrest nur noch die Position am C-6 (Abb. 7).

Struktur von Celapanigin (2) (siehe Tabelle 2 und Abb. 5)

UV-, IR-, NMR- und Massen-Spektren weisen grosse Ähnlichkeit, in manchen Bereichen sogar Identität mit denen von 4 und 1 auf. 2 enthält hiernach einen Nicotinoyl- (m/e 106, m/e 78), einen Benzoesäure- (m/e 105, m/e 77) und zwei Essigsäureester (m/e 43). Wie in 1 ist auch hier die Methylgruppe eines Acetylrestes wiederum nach höherem Feld ($\delta = 1.68$ ppm) verschoben, während die andere dieselbe chemische Verschiebung zeigt wie in 4. Nach Abspaltung der Ester, d.h. ab m/e 250, weist das MS eine nahezu identische Fragmentierungsfolge wie in 1 auf. Auch zeigt das NMR-Spektrum wiederum die Anwesenheit von sechs Methylgruppen an. Eine davon kann aufgrund ihrer chemischen Verschiebung ($\delta = 1.04$ ppm), Hyperfeinstruktur (d. $J = 7$ Hz) und nach Entkopplungsexperimenten in Analogie zu 1 und 4 wiederum dem C-4 zugeordnet werden. Die Methylsignale bei $\delta = 1.61$ und 1.45 ppm sind in nahezu identischer Position wie die der Isopropylgruppierung in 1. Auch hier ist eines der Signale, vermutlich durch den Anisotropie-Effekt der Veresterung am C-6 nach niedrigerem Feld (1.45 ppm) verschoben. Eine anguläre Methylgruppe bei $\delta = 1.49$ ppm dürfte an derselben Position (C-10) stehen wie in 1. Durch Doppelresonanzexperimente mit den Signalen bei $\delta = 2.66, 5.70, 5.36$ ppm lässt sich wiederum die Teilstruktur $-HC-HCOAc-HCOAc-$ ableiten.

Legt man für 2 die Summenformel $C_{32}H_{37}O_9N$ zugrunde, so erhält man nach Abzug der Ester und von freien OH-Gruppen wiederum ein tricyclisches System mit 15 C-Atomen und einer Sauerstoff-Funktion im Molekül. Das nahezu identische NMR-Signalmuster (siehe Abb. 4) weist auf den gleichen Grundalkohol Celapanol. 2 unterscheidet sich demnach von 1 durch den Ersatz eines Furanoylrestes durch einen Benzoylanteil. Aus den unter 1 aufgeführten Gründen ist es wahrscheinlich, dass 2 den 1,8-Acetyl-6-Benzoyl-9-Nicotinoyl-ester des Celapanols (Abb. 7) darstellt.

Struktur von Celapagin (3) (siehe Tabelle 2 und Abb. 6)

Im MS von 3 weisen die Abspaltung der Masseneinheiten ME 106, 122 und 60 aus dem Molekül und das Auftreten der intensiven Ionenpeaks bei m/e 106, m/e 78 auf die Anwesenheit eines Nicotinoyl-, die Peaks m/e 105 und seine Folgeionen m/e 77, m/e 49 auf einen Benzoyl- und m/e 43 auf einen Acetylanteil im Molekül hin. Diese

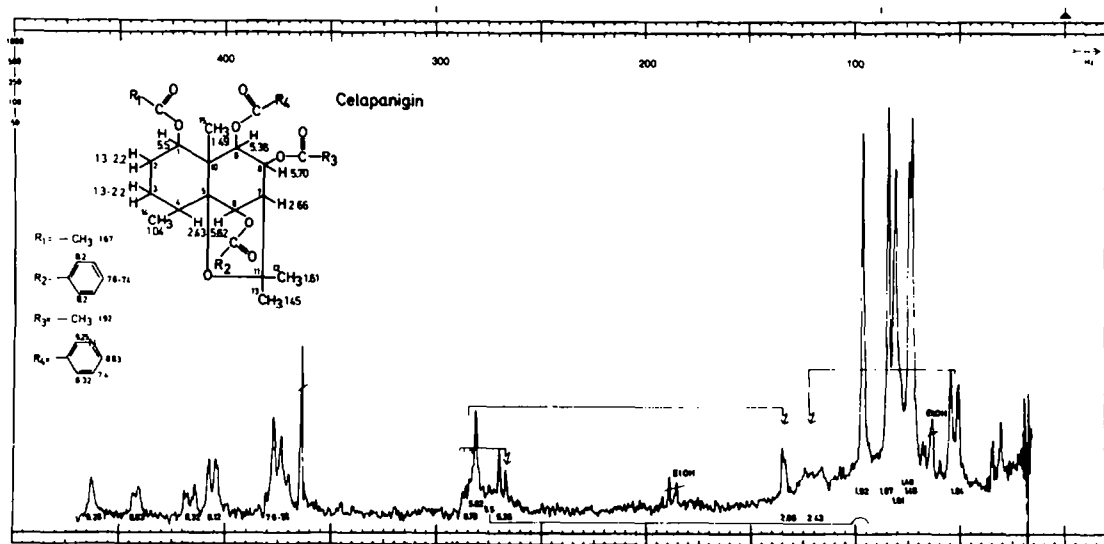
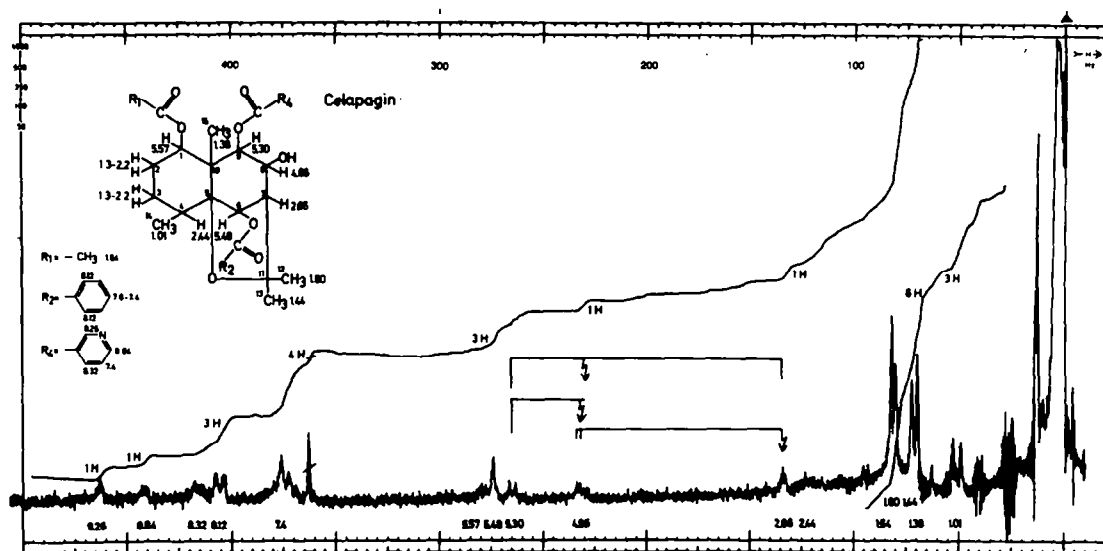


Abb. 5. NMR-Spektrum von Celapanigin (2) ($CHCl_3$, 100 MHz).

Abb. 6. NMR-Spektrum von Celapagin (3) (CHCl_3 , 100 MHz).

Fragmentierung und Abspaltung von M-15 sind ähnlich wie in 2. Die Hauptzerfälle m/e 251, m/e 245, m/e 217, m/e 157 und m/e 124 sind mit denen von 1 und 2 nahezu identisch und lassen daher das Vorliegen des gleichen Grundalkohols vermuten. Das NMR-Spektrum (siehe Abb. 6), das nach D_2O -Austausch aufgenommen wurde, zeigt nahezu identische Hyperfeinstruktur und gleiche chemische Verschiebung wie das von 2. Die Protonen des Benzoesäure- und Nicotinsäureesters erscheinen in gleicher Lage, Hyperfeinstruktur und mit den gleichen Kopplungsgrößen. Im Gegensatz zu 2 treten jedoch die Signale von insgesamt nur 5 Methylgruppen auf. Es fehlt die in den anderen isolierten Substanzen vorhandene bei $\delta = \text{ca. } 2.0 \text{ ppm}$ auftretende Acetoxygruppe. Für das Singulett bei $\delta = 1.64 \text{ ppm}$ kann in Analogie zu 1 und 2 wiederum eine durch Anisotropie stark nach hohem Feld verschobene Acetylgruppe angenommen werden. Als weiterer Unterschied zu den oben erwähnten Substanzen erscheint bei $\delta = 4.66 \text{ ppm}$ ein Quadruplett ($J = 3/7 \text{ Hz}$). Diese chemische Verschiebung lässt das Fehlen einer Veresterungsstelle und gleichzeitig das Auftreten einer freien alkoholischen Gruppe vermuten. Durch Entkopplungsexperimente der Signale bei $\delta = 5.30$, 4.66 und 2.66 ppm konnte die Protonensequenz $-\text{HC}-\text{HC}(\text{OH})-\text{HCOAc}-$ nachgewiesen werden.

Diese Teilstruktur darf aufgrund gleicher Kopplung und Hyperfeinstruktur mit einiger Sicherheit anstelle der $\text{HC}(7)-\text{HC}(8)-\text{OAc}-\text{HC}(9)\text{OAc}-$ Folge in 1 und 2 angenommen werden. Die Multiplette bei $\delta = 5.57$ bzw. 2.44 ppm und das Signal bei $\delta = 5.48 \text{ ppm}$ können, da sie dieselbe Aufspaltung zeigen, in Analogie zu 2 den Protonen am C-1 bzw. am C-4 und am C-6 zugeordnet werden. Die durch Entkopplungsexperimente nachgewiesene Verschiebung des Protons am C-8 von $\delta = 5.73 \text{ ppm}$ in 1 und von $\delta = 5.70 \text{ ppm}$ in 2 nach $\delta = 4.66 \text{ ppm}$ in 3 lässt den Schluss zu, dass die freie Hydroxylgruppe am C-8 angeordnet ist. Die C(9)-OH des Grundkörpers dürfte aufgrund derselben chemischen Verschiebung wie in 2 mit Nicotinsäure und das C(1)-OH mit Essigsäure verestert sein. Die Verschiebung des Protons am C-6 von $\delta = 5.62 \text{ ppm}$ in 2 nach $\delta = 5.48 \text{ ppm}$ in 2 kann durch das Fehlen des induktiven Effektes der in 2 vorhandenen Esterfunktion am C-8 erklärt werden. Es darf deshalb mit einiger Sicherheit angenommen werden, dass 3 das 8-Desacetylderivat von 2 darstellt (Abb. 7).

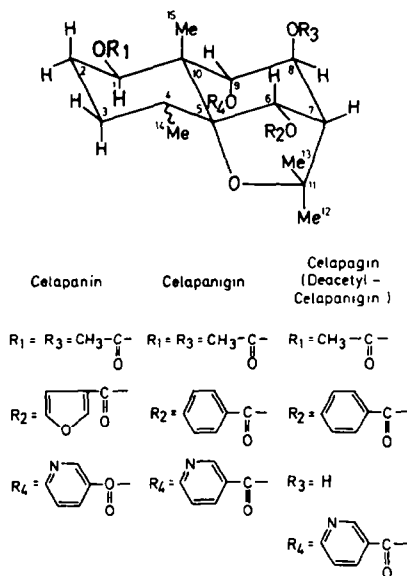


Abb. 7. Stereochemische Struktur von Celapanin (1), Celapanigin (2) und Celapagin (3).

Stereochemie der Alkaloide. Die NMR-Spektren der Alkaloide Celapanin (1), Celapanigin (2) und Celapagin (3) weisen die gleichen Kopplungsgrößen auf wie die von Malkangunin (4) (siehe Tabelle 2). Da sich alle isolierten Substanzen vom β -Dihydroagarofuran-Grundgerüst ableiten, treffen für die Alkaloide auch die gleichen stereochemischen Überlegungen wie für 4 zu (s. dort). Hier haben die Ester am C-8 und C-9 jeweils äquatoriale Lage. Die Kopplungskonstanten von C(1)-H ($J = 10/5 \text{ Hz}$) weisen auf eine axiale Lage des Protons hin. Gleichzeitig spricht eine daraus folgende äquatoriale Lage der Acetylgruppe am C-1 für diese Konformation, da sie nur in dieser Position in den Ringstromeffekt des Nicotinsäureesters am C-9 eiq. gelangen kann und damit anisotrop nach hohem Feld verschoben wird. Das Fehlen einer sichtbaren Kopplung zwischen den Protonen am C-6 und C-7 fordert eine ax/eq-Stellung der Wasserstoffatome. Da das H-7 äquatoriale Position einnimmt, steht das H-6 axial, womit sich eine äquatoriale Lage des Esters am C-6

ergibt. Das den Alkaloiden zugrundeliegende, von uns als Celapanol¹⁵ bezeichnete Sesquiterpentetrol dürfte mit dem von den Hertog und Mitarb.⁵ beschriebenen Polyalkohol-B auch in stereochemischer Hinsicht identisch sein.

EXPERIMENTELLES

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden mit einem Beckman DK-2a ratio recording bzw. einem Gilford UV 240 Spektrophotometer aufgenommen. Die Messung der UV-Remissionsspektren erfolgte auf einem Zeiss-Chromatogramm-Spektrophotometer. Die IR-Spektren wurden mit einem IR-8 der Fa. Beckman bzw. einem Perkin-Elmer 225 DR Gitterspektrophotometer in KBr gemessen. Die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren erfolgte mit einem Varian HA-100 Gerät, die chemische Verschiebung (δ) ist in ppm relativ zu TMS angegeben. ¹³C-NMR-Spektren wurden mit einem XL-100 Varian Kernresonanz-Spektrophotometer gemessen. Die Massenspektren und hochauflösenden Massenspektren wurden mit einem AEI MS 902 Massenspektrometer aufgenommen. (Referenzverbindung: Perfluortributylamin, Auflösung: 40 ppm, 70 eV) Die optische Drehung erfolgte im lichtelektrischen Polarisimeter der Fa. Zeiss (LEP A 2). Für die Dünnschichtchromatographie wurden verwendet: Kieselgel H der Fa. Merck, Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄, Fa. Merck, Aluminiumoxyd D der Fa. Riedel-De Haen AG. Detektion: (a) der Alkaloide: Dragendorffs Reagens nach Munier und Machoboeuff,¹⁶ Kaliumjodoplatinat.¹⁷ (b) der Terpene: Vanillin-H₂SO₄ (mod.)¹⁵ und Essigsäureanhydrid-H₂SO₄.¹⁸ Als Fällungsreagentien dienten Valsers und Mayers Reagens. Für die Säulenchromatographie wurden Al₂O₃-W 200 neutral der Fa. Woelm, Aktivitätsstufe II und Kieselgel Merck 60 (0.05–0.2 mm) verwendet.

Isolierung. Die Droge stammt von der Ostküste Indiens und wurde von der Fa. Zandu, Pharmaceutical Work Limit., Bombay, in den Jahren 1970–1972 bezogen. Die verschiedenen Chargen unterschieden sich voneinander nur im Fett- und Alkaloidgehalt. Alkaloide: 50 kg Droge wurden in einer Mühle kaltgepresst und das Öl (ca. 25 l) in Anteilen mit n-Hexan (S. Ber. 60–68°) im Verhältnis 1:3 versetzt. Der dabei entstandene Niederschlag (ca. 2.5 kg) wurde abgenutscht. Jeweils 4 l des mit n-Hexan verdünnten Öles wurden in Scheidetrichern mit je 200 ml HCl geschüttelt. Dieser Vorgang wurde solange wiederholt, bis eine Probe der salzsauren Auszüge, mit Valsers Reagens versetzt, nur noch eine schwache Trübung hervorrief. Jeweils 1 l der gesammelten HCl-Auszüge wurden mit ges. Na₂CO₃-Lösung auf pH 7–8 eingestellt. Die ausgefallenen Basen wurden 3 mal mit 300 ml Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherauszüge mit H₂O gewaschen und mit MgSO₄ (sicc.) getrocknet (Gesamtausbeute 4.2 g).

Terpene. Die nach Ausschüttelung mit 2 n HCl in n-Hexan gelöste Substanzmenge wurde gegen ein MeOH-H₂O-Gemisch (4:1) so oft verteilt, bis die methanolisch-wässrige Phase nur noch eine schwach hellgelbe Farbe aufwies. Dazu wurden jeweils 4 l n-Hexan-Extrakt ca. 25 ml gegen 400 ml MeOH-H₂O (4:1) geschüttelt. Nach Entfernen des MeOH-H₂O-Gemisches bei 40° i. Vak. wurden 50.0 g des hellgelben, äusserst klebrigen Harzes in ca. 500 ml konz. HCl gelöst. Diese Lösung wurde nach Filtration solange mit H₂O versetzt, bis kein Niederschlag mehr ausfiel. Das gelblich-weiße Pulver wurde abgenutscht, mit H₂O gewaschen und im Exsiccator getrocknet. Ausbeute ca. 32 g. Dieses Terpengemisch wurde an Al₂O₃-Säulen aufgetrennt (Säulenlänge 25 cm, ϕ 3 cm).

Auftrennung der Terpene (a) und Alkaloide (b). (a) Gradienten Elution: Benzol, Benzol-CHCl₃ (90:10/75:25/50:50) CHCl₃, CHCl₃-MeOH (99:1/98:2/96:4/90:10) Fraktionen a 30 ml. Aus Fraktion 81–84 kristallisierte Malkangunin. Die weitere Reinigung erfolgte durch präparative DC an Kieselgel 60 GF₂₅₄, LM: Benzol-Äthylacetat 1:1. (b) Die Auftrennung des Rohalkaloidgemisches erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel

(Säulenlänge 48 cm, ϕ 3.5 cm). Elution: CHCl₃ und CHCl₃-MeOH (9:1)-Gemischen. Es wurden Fraktionen à 20 ml aufgefangen. Die weitere Reinigung wurde durch präparative DC an Kieselgel mit CHCl₃-MeOH (99:1), die Feintrennung (Celapanin, Celapanin, Celapagin) durch präparative DC mit Benzol-Äthylacetat 1:1 erreicht. Die Ausbeuten betragen: Malkangunin 30 mg, Celapanin 15 mg, Celapanin 3 mg und Celapagin 2 mg.

Malkangunin (4): Schmp. = 240–245°C (Äther/Petroläther); $[\alpha]_D^{25} = 58.8$ (c = 1.077 in CHCl₃) DC: Kieselgel GF₂₅₄, Benzol-EtOAc (1:1) R_f = 0.53 C₂₄H₃₂O₅ Ber. C, 66.6%; H, 7.40%; Gef. C, 66.6%; H, 7.12%; hochaufl. MS (Ref. verb. Heptacosafuortributylamin, Auflösung 50 ppm, 42 eV): Gef. 432.215; Ber. 432.214; UV (EtOH) nm (ϵ): λ_{max} 229 (6380); 272 Sch. (600); 506 Sch (506); IR (in KBr) cm⁻¹: 3460 (s); 2990–2920 (m) 1750 (s), 1725 (s), 1600 und 1575 (m), 1370 und 1380 (m), 1300–1030 (m), 1185 (m), 950 (w), 720 (s); MS: m/e (peaks > 10% d.rel.int.): M⁺ 432 (35), 311 (14), 181 (45), 137 (26), 124 (12), 105 (100), 77 (16), 43 (28) Hochauflösung: m/e 181 Gef. 181.123; Ber. 181.123 (C₁₁H₁₃O₂); m/e 137 Gef. 137.096; Ber. 137.097 (C₉H₁₃O) ¹H-NMR (in CDCl₃, 100 MHz, TMS, int.) siehe Abb. 1; Spektraldaten siehe Tabelle 2; ¹³C-NMR (in CDCl₃, 25–18 MHz, TMS) ppm: 170.0; 167.0 (Carboxylgruppen); 132.8; 130.5; 129.9; 128.4 (aromatischolefinischer Bereich); 86.8; 81.9; 72.1; 71.5; 68.0; 62.7, 53.2, 48.1, 39.8, 36.2, 27.5, 26.3, 25.2, 20.9, 17.2 (aliphatischcycloaliphatischer Bereich).

Methanolysenprodukt von 4. 20 mg Malkangunin wurden mit 0.4 ml MeOH p.a. gelöst und mit 0.04 ml Natriummethylatlösung (2%) versetzt. Nach 6–8 stdg. Stehen bei Zimmertemperatur wurde 1 Tr. Essigsäure zugegeben. Das Methanolysenprodukt (5) wurde über eine Kieselgelsäule gereinigt; (Säulenlänge 3 cm, ϕ 1 cm), Elutionsmittel CHCl₃-MeOH 9:1. Aus den Fraktionen 16–17 (Fraktionen à 5 ml) kristallisierte 5.3 Schmp. 164–168° (Äthylacetat). Der Mischschmelzpunkt mit authentischem Malkangunin war ohne Depression. Chromatographie in den Systemen Benzol-EtOAc (1:10), CHCl₃-MeOH-H₂O (30:5:5:24), CHCl₃-Aceton (4:1), CHCl₃-MeOH (9:1) ergab für beide Substanzen die gleichen R_f-Werte: 0.10; 0.90; 0.15; 0.50. Hochaufl. MS für C₂₄H₃₂O₅ Gef. 286.169; Ber. 286.177. IR cm⁻¹: 3450–3340 (s); 2940–2900 (s); 1470–1430 (w); 1380 und 1370 (m); 1210–1310 (w); MS: m/e (% rel. int.) M⁺ 286 (13), 269 (16), 268 (87), 250 (34), 219 (10), 199 (10), 181 (100), 179 (18), 175 (16), 161 (18), 153 (10), 151 (29), 150 (24), 149 (18), 139 (26), 138 (24), 137 (58), 136 (13), 135 (16), 126 (24), 125 (79), 124 (26), 123 (24), 122 (10), 121 (13), 120 (18), 119 (13), 112 (16), 109 (26), 107 (26), 97 (21), 96 (24), 95 (26), 91 (18), 86 (29), 85 (34), 84 (42), 83 (18), 82 (18), 81 (16), 79 (16), 77 (13), 69 (24), NMR: (in CDCl₃, 100 MHz, TMS, int.) δ in ppm: C(1)-H: 4.55† (dd, J = 9/3 Hz, 1 Prot.); C(2)-, C(3)-, C(6)-2 H und C(4)-H: im Bereich 1.4–2.2 (7 Prot.); C(7)-H: 2.28 (m, 1 Prot.); C(8)-H*† 4.1 (m, 1 Prot.); C-9-H: 4.34*† (d, J_{8,9} = 12 Hz, 1 Prot.); C(12)-3H: 1.61 (s, 3 Prot.); C(13)-3H: 1.20 (s, 3 Prot.); C(14)-3H: 0.96 (d, J_{14,15} = 7 Hz, 3 Prot.); C(15)-H: 3.5† (d, J_{15,16} = 12 Hz) C(15)-H†: 3.4† (d, J_{15,16} = 12 Hz, 2 Prot.); 4 mit D₂O austauschbare OH-Gruppen im Bereich 3.1–4.3 ppm.

Dehydrierung von Malkangunin. Die Versuche wurden mit Substanzansätzen von 100 und 200 μ g (TFG) Malkangunin mit Pd/BaSO₄ (10%) nach dem Prinzip des Reaktorrohres durchgeführt. Die optimalen Reaktionstemperaturen konnten mittels der Reaktionsdurchführung im Temperaturgradient ermittelt werden. Das erhaltene TFG zeigte das erwartete Reaktionsprodukt in Form einer spindelförmigen Zone (T_H = 250°, T_F = 450°) mit einem deutlichen Maximum bei 400°. Um möglichen Umlagerungsreaktionen bei hohen Temperaturen zu begegnen, wurde ein weiterer Dehydrierungsversuch bei 300°C durchgeführt. Die Reaktionsprodukte wurden strichförmig aufgefangen. Die Auftrennung der Reaktionsprodukte erfolgte durch Entwicklung mit Hexan auf Kieselgel HF₂₅₄. An Stelle maximaler Absorption (λ = 225 nm) wurde das Remissionsspektrum aufgenommen. Die Identifizierung erfolgte durch Vergleich des Remissionsspektrums mit einer authentischen Eudalinprobe (siehe Tabelle 1).

Celapanin (1). Schmp. = 245–249°C (MeOH); $[\alpha]_D^{25} = -64.7$ (c = 0.460 in CHCl₃) DC: Kieselgel GF₂₅₄/Benzol-EtOAc (1:1) R_f = 0.56 C₃₀H₃₂O₁₀N Ber. C, 63.2%; H, 6.16%; N, 2.46%; Gef. C, 63.1%; H, 5.92%; N, 2.41%; hochauflösendes MS: Gef. 569.226; Ber. 569.226 UV (EtOH) nm (ϵ): λ_{max} 218 (14328), 249 Sch. (5006), 257 Sch (4936), 263 Sch. (4264), 271 Sch. (3072); IR cm⁻¹: 3120 (w),

*Die Lage wurde durch Entkopplungsexperimente bestimmt.

†Die Kopplungsgrößen sind angenäherte Werte.

‡Die Lage wurde nach Deuteriumaustausch bestimmt.

2980–2940 (m), 1740 (s), 1730 (s), 1590 (m), 1560 (m), 1500 (w), 1470–1420 (m), 1360 und 1385 (m), 1310–1020 (m), 755 (m), 735 (m). MS *m/e* (peaks > 10% der rel. Int.): M^+ 569 (38), 555 (15), 554 (38), 528 (31), 527 (85), 467 (11), 453 (12), 452 (42), 447 (14), 389 (13), 388 (13), 250 (14), 232 (11), 218 (19), 182 (16), 175 (11), 157 (17), 124 (26), 106 (51), 95 (100), 83 (19), 78 (17), 43 (39), 32 (31) NMR (siehe Tabelle 1) NMR (in Benzol, 100 MHz, TMS int.) δ in ppm: Methyl: 0.69 (d, $J = 8$ Hz; 3 Prot.), 1.02 (s, 3 Prot.), 1.33 (s, 3 Prot.), 1.47 (s, 3 Prot.) Acetyl: 1.66 (s, 6 Prot.) Grundalkohol: H-7: 2.44 (d, $J = 3$ Hz; 1 Prot.), H-6: 5.42 (s, 1 Prot.), H-9: 5.69 (d, $J = 6$ Hz; 1 Prot.), H-1: 5.81 (m, 1 Prot.), H-8: 5.94 (s, 1 Prot.), H-2, H-3, H-4: im Bereich 1.02–2.44 (m, 5 Prot.), Furanoyl und Nicotinoyl: 6.40 (1 Prot.), 6.66 (m, 2 Prot.), 7.58 (m, 1 Prot.), 8.35 (m, 2 Prot.), 9.61 (1 Prot.).

Dehydrierung von Celapanin. Die Umsetzung erfolgte wie bei Malkangunin mit 50 mg Pd/BaSO₄ (10%) bei Substanzinwaagen von 100 μ g. Die Reaktionstemperaturen betrugen 350° und 400°C. Die Reaktionsprodukte wurden strichförmig aufgefangen (Strichlänge 1 cm) und auf Kieselgel HF₂₅₄ mit Hexan als Fließmittel aufgetrennt. Zur Identifizierung der Reaktionsprodukte anhand der charakteristischen Remissionsspektren wurden die Spektren jedoch nicht aus dem ursprünglichen Chromatogramm heraus vermessen, sondern zur Vermeidung von Untergrundstörungen erst nach Transfer und erneuter Chromatographie auf einer anderen DC-Platte (Identifizierung siehe Tabelle 1).

Celapanigin (2). Schmp. = 184–185°C (EtOH) [α] wegen zu geringer Substanzmenge nicht bestimmbar. DC: Kieselgel GF₂₅₄/Benzol–EtOAc (1:1) $R_f = 0.65$ C₃₂H₃₇O₈N, hochauflösendes MS: Gef. 579–246; Ber. 579–246 UV (EtOH) nm (ϵ): λ_{\max} 227 (19734), 258 Sch (3625), 264 Sch (3851), 270 Sch (3215), 281 Sch (1233); IR cm⁻¹: 2960–2930 (m), 1750 (s), 1725 (s), 1590 (m), 1470–1420 (w), 1390 und 1370 (m), 1280–1225 (s), 1095–1110 (m), 1025 (m), 970 (m), 950 (m), 895 (m), 745 (m), 790 (m), 715 (m). MS *m/e* (peaks > 5% rel. Int.): M^+ 579 (68), 566 (8), 565 (12), 564 (45), 551 (4), 537 (8), 519 (8), 745 (8), 458 (29), 414 (8), 400 (9), 339 (6), 251 (6), 245 (25), 217 (8), 175 (8), 157 (8), 124 (23), 106 (43), 105 (100), 83 (8), 77 (14), 49 (14), 43 (30). NMR siehe Spektraldaten Tabelle 2.

Celapagin (3). Schmp. = 275–283°C (MeOH) Opt. Drehung, UV- und IR-Spektren waren wegen zu geringer Substanzmenge nicht bestimmbar. DC: Kieselgel GF₂₅₄/Benzol–EtOAc (1:1) $R_f = 0.48$ C₃₀H₃₃O₈N, hochauflösendes MS: Gef. 537–231; Ber. 537–237 MS *m/e* (peaks > 10% rel. Int.): M^+ 537 (43), 523 (24), 522 (75), 462 (13), 416 (10), 415 (42), 258 (13), 175 (12), 157 (15), 134 (10), 124 (25), 107 (12), 106 (63), 105 (100), 83 (16), 80 (13), 79 (10), 78 (17), 77 (16), 51 (28), 49 (72), 47 (10), 43 (19), 32 (22) NMR siehe Spektraldaten Tabelle 2.

Danksagung—Wir danken Herrn Prof. Dr. E. Stahl und Herrn Dipl. Chem. Müller, Institut für Pharmakognosie und Analytische Phytochemie, Saarbrücken, für die Durchführung der Mikrohydrierung. Wir danken Herrn Dr. Nanavati, National Chemical Laboratory, Poona, Indien, für das uns zu Vergleichszwecken zur Verfügung gestellte Malkangunin. Zu Dank verpflichtet sind wir Frau G. Schild, Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried, für die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren und Herrn Seidl, Institut für organische Chemie der Universität München für die Aufnahme der Massenspektren. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für Sachbeihilfen.

Frau Dr. E. Heckel–Sonnenbichler dankt sehr herzlich Herrn Prof. J. Beal (School of Pharmacy, Ohio State University) für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes im Jahre 1971.

LITERATUR

- ¹The Wealth of India, Vol. 2, pp. 122–123. Publication and Information Directorate, CSIR, New Delhi (1950).
- ²A. E. Hakim, *Brit. Med. J.* **4735**, 852 (1951).
- ³B. G. Gunde und T. P. Hilditch, *J. Chem. Soc.* **1980** (1938).
- ⁴H. J. den Hertog Jr., J. Th. Hackmann, D. D. Nanavati und Dev Sukh, *Tetrahedron Letters* **845** (1973).
- ⁵H. J. den Hertog Jr., C. Kruk, D. D. Nanavati und Dev Sukh, *Ibid.* **2219** (1974).
- ⁶N. K. Basu und P. R. Pabrai, *J. Am. Pharm. Ass.* **35**, 272 (1946).
- ⁷H. Wagner, E. Heckel und J. Sonnenbichler, *Tetrahedron Letters* **213** (1974).
- ⁸S. M. Kupchan, R. M. Smith und R. F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6667 (1970).
- ⁹Y. Shizuri, H. Wada, K. Sugiura, K. Yamada und Y. Hirata, *Tetrahedron* **29**, 1773 (1973).
- ¹⁰M. Pailer und R. Libiseller, *Monatsh. Chem.* **93**, 403 (1962); M. Pailer und R. Libiseller, *Ibid.* **93**, 511 (1962); M. Pailer, W. Streicher und J. Leitich, *Ibid.* **102**, 1873 (1971).
- ¹¹M. Beroza, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 3656 ff (1951); M. Beroza, *Ibid.* **74**, 1585 ff (1952); M. Beroza, *Ibid.* **75**, 44 (1953); M. Beroza, *Ibid.*, **75**, 2136 (1953); M. Beroza, *J. Org. Chem.* **28**, 3562 (1963).
- ¹²E. Stahl, *Z. Anal. Chem.* **261**, 11 (1972).
- ¹³R. U. Lemieux, R. K. Kullnig und R. Y. Moir, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 2237 (1958); R. U. Lemieux, R. K. Kullnig, H. J. Bernstein und W. G. Schneider, *Ibid.* **80**, 6098 (1958).
- ¹⁴R. M. Acheson und G. A. Taylor, *J. Chem. Soc.* **4140** (1959).
- ¹⁵E. Heckel, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, April (1974).
- ¹⁶R. Munier und M. Macheboeuff, *Bull. Soc. Chim. Biol.* **33**, 846 (1951).
- ¹⁷R. Munier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **19**, 852 (1952).
- ¹⁸R. Tschesche, *J. Chromatogr.* **5**, 217 (1961).