

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. WESTERHOF & E. H. REERINK, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 79, 771, 794 (1960).
 [2] H. F. L. SCHÖLER & A. M. DE WACHTER, Acta endocrinol. 38, 128 (1961).
 [3a] J. G. SIME, FOURIER Programme, University of Glasgow, 1964.
 [3b] J. G. F. SMITH & D. J. W. CRUICKSHANK, Least-squares Programme, University of Glasgow
 [4] V. SCHOMAKER, J. WASER, R. E. MARSH & G. BERGMAN, Acta Crystallogr. 12, 600 (1959).
 [5] F. V. BRUTCHER, JR. & W. BAUER, JR., J. Amer. chem. Soc. 84, 2233, 2236 (1962).
 [6] C. ROMERS, B. HESPER, E. VAN HEIJKOOP & H. J. GEISE, Acta crystallogr. 20, 363 (1965).
 [7] International Tables for X-ray Crystallography, Vol. III, The Kynoch Press, Birmingham (England) 1962.
 [8] A. DAVIS & O. HASSEL, Acta chem. scand. 17, 1181 (1963).
 [9] H. J. V. H. GEISE, Dissertation, Universität Leiden, 1964.
 [10] D. A. NORTON, G. KARTHA & C. T. LU, Acta crystallogr. 17, 77 (1964).
 [11] W. KLYNE & V. PRELOG, Experientia 17, 521 (1960).

9. Conoflorin

von J. J. Dugan, M. Hesse, U. Renner und H. Schmid

(14. XI. 66)

Die Apocynaceae *Conopharyngia longiflora* STAPF. enthält nach einem Patent (1957) nicht näher bezeichnete Indolalkaloide [1]. In der Zwischenzeit haben HOOTELÉ, McCORMICK, PECHER & MARTIN [2] aus dieser Droge die folgenden, in ihrer Struktur bereits bekannten Indolalkaloide Voacangin, Voacristin, Conopharyngin, Voacamin, Voacarin, 18'-Decarbomethoxy-voacamin und Vobtusin isoliert¹⁾. Nachstehend berichten wir über die Isolierung und Strukturaufklärung eines weiteren, bisher unbekanntes Alkaloides, des Conoflorins.

Conoflorin (**1**), C₁₉H₂₄ON₂, Smp. 166–168°, [α]_D = + 24° (CHCl₃), besitzt einen am N(a) unsubstituierten Indolchromophor (UV.-Maxima bei 292, 286 und 230 nm). Im NMR.-Spektrum (CDCl₃) erkennt man die Signale eines indol. NH, einer $\text{—}\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}\text{—CH}_2\text{—CH}_3$ -Gruppierung (unsymmetrisches Methylenquartett bei 1,12 ppm, $J = 7$ Hz, und Methyltriplett bei 0,73 ppm, $J = 7$ Hz) und ein 4 arom. Protonen entsprechendes Multiplett. Das IR.-Spektrum (CHCl₃) lässt eine NH-Bande bei 3487 cm⁻¹ erkennen; OH- und Carbonyl-Absorptionen fehlen. Conoflorin lässt sich nicht acetylieren. Die Base ist somit tertiär und enthält das O-Atom ätherartig gebunden.

Reduktion von Conoflorin (**1**) mit LiAlH₄ führte unter Öffnung des Ätherringes zu zwei durch präparative Dünnschichtchromatographie trennbaren, isomeren Alkoholen C₁₉H₂₆ON₂. Der rascher wandernde, Conoflorinol-A (**2**; Smp. 227,5–229,5°), zeigt im IR. (CHCl₃) NH- und OH-Absorptionen bei 3484 bzw. 3400 cm⁻¹. Das UV.-Spektrum ist das eines Indols. Der isomere Alkohol Conoflorinol-B (**3**, Smp. 125–127°) weist ganz ähnliche spektroskopische Eigenschaften auf.

Die beiden Alkohole liessen sich mit (CH₃)₂SO/(CH₃CO)₂O [4] in die entsprechenden Ketone umwandeln. Das aus **2** gebildete, einheitliche, aber amorphe Conoflorinol-A (**4**), C₁₉H₂₄ON₂, zeigt im IR. (CHCl₃) NH-Absorption bei 3492 cm⁻¹ und die Absorp-

¹⁾ Die Formeln dieser Alkaloide sind unter [3] zu finden.

tion eines 6- oder mehrgliedrigen Ketons bei 1704 cm^{-1} . Eine Lactonstruktur fällt somit weg. Die Ketonnatur wurde u. a. auch durch Reduktion von **4** mit NaBH_4 zum Conoflorinol-A (**2**) (plus einer Spur seines Epimeren) bewiesen. Das UV.-Spektrum von **4** weist Maxima bei 292, 284 und 228 nm auf, d. h. die Carbonylgruppe ist nicht mit dem Indolkern konjugiert. – Das aus **3** erhaltene Conoflorinon-B (**5**; Smp. $187\text{--}191^\circ$) besitzt auf Grund der spektroskopischen Daten (IR.-Maxima bei 3484 und 1718 cm^{-1} ; UV.-Maxima bei 291, 284 und 228 nm) dieselben strukturellen Eigenschaften wie sein Isomeres **4**.

Das C, N-Skelett von Conoflorin (**1**) liess sich wie folgt beweisen; Umsatz von **4** mit Äthandithiol in BF_3 -Ätherat [5] gab das Äthandithioaketal **6** ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{S}_2$, Smp. $212\text{--}215^\circ$), das mit RANEY-Nickel (+)-Quebrachamin (**7**; Smp. $141\text{--}143^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +98^\circ$ (CHCl_3)) lieferte. Letzteres wurde mit dem Naturprodukt durch den Misch-Smp., die IR.- und Massenspektren identifiziert. (+)-Quebrachamin besitzt die angegebene absolute Konfiguration [6].

Nach dem oben Gesagten kommen als Haftstellen für die Ätherfunktion in Conoflorin (**1**) nur die C-Atome 4, 6 und 7 in Frage. Schliesst man das Vorliegen eines Tetrahydrofuranringes aus, so bleibt für das Alkaloid nurmehr die Konstitution **1** mit einem Epoxidring oder eine solche mit einem Oxetanring übrig.

Die folgenden Experimente beweisen diese Konstitution **1**: Reduktion von Conoflorin mit LiAlD_4 gab Conoflorinol-A- d_1 , $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ON}_2\text{D}$, und Conoflorinol-B- d_1 , $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ON}_2\text{D}^2$). Oxydation des ersteren mit $(\text{CH}_3)_2\text{SO}/(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ gab ein Keton, das zu 26% aus Conoflorinon-A- d_1 ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ON}_2\text{D}$) und zu 74% aus Conoflorinon-A ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ON}_2$) bestand. Offensichtlich sind 3/4 des eingeführten Deuteriums bereits bei der Aufarbeitung ausgewaschen worden; der Rest des Deuteriums im Oxydationsprodukt liess sich durch Behandeln mit wässriger Lauge gegen H austauschen. Diese Reaktionsserie beweist, dass das D-Atom in Conoflorinol-A α -ständig zur Hydroxylgruppe steht, d. h. im Conoflorin muss ein Epoxid vorliegen und Stellung 4 fällt als ein Ausgangspunkt für den Ätherring aus.

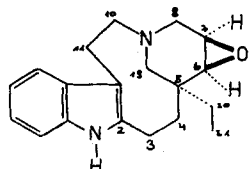
Die genaue Struktur der Produkte **2** bis **6** lässt sich wiederum aus einem Deuterierungsexperiment ableiten: durch basenkatalysierten D-Austausch liessen sich in Conoflorinon-A nur zwei D-Atome einführen. Dem Keton ist somit die Konstitution **4** zuzuschreiben, da nur diese nicht mehr als zwei austauschbare H-Atome (an C-7) besitzt. Daraus folgen auch die Strukturen der anderen Verbindungen.

Nach der Methode von HOREAU [7] wurde noch die Chiralität des Zentrums 6 in Conoflorinol-A (**2**) bestimmt: In einer optischen Ausbeute von 32% wurde (+)- α -Phenylbuttersäure erhalten, was R-Chiralität des Zentrums, d. h. β -Stellung der OH-Gruppe anzeigt. Wie erwähnt, entstand bei der NaBH_4 -Reduktion von **4** fast ausschliesslich Conoflorinol-A. Modelle zeigen, dass der Angriff des Reduktionsmittels von der β -Seite der Molekel her sterisch gehindert ist, während die α -Seite relativ frei ist. Die beiden Experimente führen also zur selben Aussage.

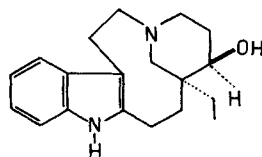
Da die LiAlH_4 -Spaltung eines Epoxids ohne Epimerisierung verläuft, besitzt auch der Epoxidring in Conoflorin β -Konfiguration, ebenso wie die Hydroxylgruppe in Conoflorinol-B. Conoflorin (**1**) steht mit keinem der bisher aus *C. longiflora* isolierten Alkaloide in näherem strukturellem Zusammenhang.

²) D-Analysen durch Massenspektrometrie.

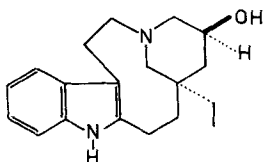
Quebrachamin-artige Alkaloide mit Epoxidring sind bisher noch nicht in der Natur angetroffen worden, hingegen kennt man Epoxide mit Aspidospermin-artigem Skelett. Es sind dies Lochnericin [8] und Lochnerinin [8].



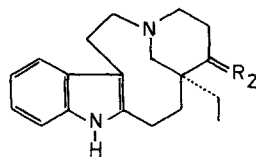
1 ((+)-Conoflorin)



2 (Conoflorinol-A)



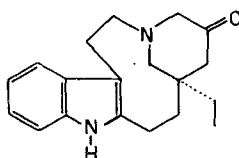
3 (Conoflorinol-B)



4 $R_2 = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \end{array}$

6 $R_2 = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{S} \\ \diagdown \\ \text{S} \end{array}$

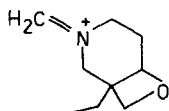
7 $R_2 = \text{H}_2$ ((+)-Quebrachamin)



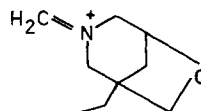
5

Abschliessend sei noch kurz das massenspektrometrische Verhalten von Conoflorin (**1**) und seinen Derivaten diskutiert. Das Fragmentierungsverhalten entspricht im wesentlichen demjenigen von Quebrachamin [9]. Alle Verbindungen zeigen $M^+ - \text{C}_2\text{H}_5$ und die «aromatischen» Quebrachaminpik m/e 157, 156, 144 und 143. Die Alkohole **2** und **3** geben noch schwache $M^+ - 18$ -Ionen.

Die aus dem Quebrachamin entstehenden Fragment-Ionen mit Piperidinskelett finden sich grundsätzlich auch in den Massenspektren von Conoflorin und seinen Derivaten, jedoch infolge der Anwesenheit der Sauerstofffunktion in modifizierter Form. Dies gilt zum Beispiel für alle dem Quebrachamin-Pik m/e 110 entsprechenden Ionen. Das Quebrachamin-Ion m/e 138 tritt nur in den Alkoholen **2** und **3** als Ion m/e 154 auf, die auch entsprechend **a** (aus **2**) bzw. **b** (aus **3**) formuliert werden können.



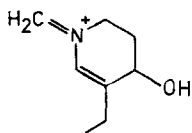
a (m/e 154)



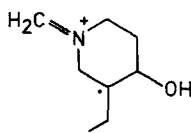
b (m/e 154)

Der Quebrachamin-Pik m/e 125 findet eine Parallele nur in Piken der Massenspektren der beiden Alkohole **2** und **3** (Pike bei m/e 141) und des Conoflorinol-A (**4**) (Pik bei m/e 139). Die um 1 H-Atom ärmeren Pike finden sich in den Spektren aller Verbin-

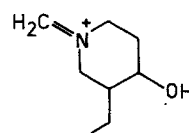
dungen ausser Conoflorin (1). Der um ein H-Atom reichere Pik wird ebenfalls von sämtlichen Verbindungen mit Ausnahme von Conoflorinon-B gegeben. Die drei Typen dieser Fragment-Ionen sind beispielhaft für das Conoflorinol-A (2) formuliert: **c**, **d** und **e**.



d
(*m/e* 140)

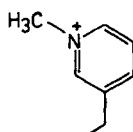


c
(*m/e* 141)



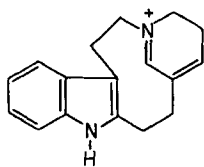
e
(*m/e* 142)

Die Alkohole 2 und 3 zeigen zusätzlich die Pike **c**, **d** und **e** minus H₂O. Das Wasserabspaltungsprodukt aus dem **e** entsprechenden Conoflorin-Fragment-Ion *m/e* 140 (C₈H₁₄ON) ist **f** (*m/e* 122; C₈H₁₂N).

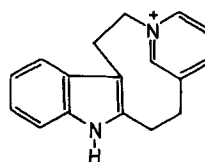


f
(*m/e* 122)

Von Interesse ist der Pik *m/e* 251 (C₁₇H₁₉N₂; 30%) im Massenspektrum von Conoflorinol-A. In den Spektren von Conoflorinol-A-7-d₁ und Conoflorinol-A-7-d₂ ist dieser Pik um 1 bzw. 2u nach *m/e* 252 und *m/e* 253 verschoben. Das diesen Pik verursachende Fragment-Ion besitzt die Formel **g**. Das zu **g** korrespondierende Fragment-Ion wird auch beim Alkohol 3, mit um 1u höherer Masse bei Conoflorinol-B-6-d₁, beobachtet. Der zu **g** analoge Pik im Massenspektrum von Conoflorin (1) ist **h**, C₁₇H₁₇N₂ (Verlust des Epoxid-Sauerstoffs als Wasser).



g
(*m/e* 251)



h
(*m/e* 249)

Alle hier behandelten Verbindungen, auch die deuterierten, sowie Quebrachamin (7), fragmentieren sich zu Ionen *m/e* 210 und 211. Im Falle des Conoflorins wurde durch Hochauflösung gezeigt, dass das Ion *m/e* 211 die Formel C₁₅H₁₇N besitzt. In diesen Fragmenten fehlen somit das N_(b)-Atom und die C-Atome 6, 7, 8 und 10 oder 19.

Bemerkenswert sind die einfachen Niedervoltspektren von Conoflorinon-A (4) und Conoflorinon-B (5). Das Spektrum des ersteren zeigt praktisch nur den M⁺, den M⁺-C₂H₅⁻³, den «aromatischen» Quebrachamin-Pik *m/e* 157³, sowie das den Ionen **c**, **d** und **e** entsprechende «Triplett» bei *m/e* 139³, 138 und 140, wobei jetzt der Pik

³) Die Bildung dieser Fragmente aus dem Molekular-Ion wird durch metastabile Pike gestützt.

m/e 139 der intensivste ist. Im wesentlichen zerfällt also die Molekel in zwei Hälften. Vollständig anders ist das Spektrum des isomeren Ketons **5**, das ausser dem M^+ -Pik den Pik bei m/e 211 mit ähnlicher Intensität aufweist⁴⁾4a).

Der eine von uns (J. J. D.) dankt dem NATIONAL RESEARCH COUNCIL OF CANADA für ein Stipendium. Die Arbeit wurde wiederum in dankenswerter Weise vom SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS unterstützt. Das Pflanzenmaterial verdanken wir Colonel A. BOUQUET (Elfenbeinküste). Zu danken haben wir ferner Prof. W. v. PHILIPSBORN, H. FROHOFER und N. BILD (Universität Zürich), Dr. H. WAGNER, Dr. E. GIROD und E. LEUENBERGER (J. R. GEIGY AG, Basel) für Spektren, Analysen und technische Assistenz bei der Isolierung. Auch dieses Mal stellte uns die Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG (Basel) ihr MS-9-Massenspektrometer in dankenswerter Weise zur Verfügung. Ferner danken wir Herrn Prof. Dr. R. H. MARTIN, Bruxelles, für die Übermittlung seiner neuesten Resultate.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt; Abdampf-Operationen bei 50° im Rotationsverdampfer bei 12 Torr. Dünnschichtchromatogramme an Silicagel HF 254 (MERCK). Farbreaktionen mit Kaliumjodoplatinat-Lösung [10]. UV.-Spektren in 95-proz. Äthanol; Angaben in nm ($\log \epsilon$). IR.-Spektren in CHCl_3 ; Angaben in cm^{-1} . NMR.-Spektren in CDCl_3 mit Tetramethylsilan als internem Standard bei 100 MHz; chem. Verschiebungen in ppm. Die Abkürzungen bedeuten: S = Singulett, D = Dublett, T = Triplett, Q = Quartett, M = Multiplett. Massenspektren (MS.) auf A.E.I.-Gerät, Typ MS 9, und Atlas CH-4; Direkteinlass; 70 eV. In allen Fällen wurde der M^+ -Pik = 100% gesetzt. Das zur Extraktion gelangte Pflanzenmaterial wurde von Colonel A. BOUQUET in Orumbo Bocca (Elfenbeinküste) gesammelt und botanisch bestimmt. Ein Herbar-Belegmuster befindet sich im Institut für Systematische Botanik der Universität Zürich.

Extraktion der Gesamtalkaloide. – a) *Aus den Blättern:* 1,88 kg luftgetrocknete und gemahlene Blätter von *Conopharyngia longiflora* STAFF. wurden zweimal mit je 5 l Methanol 2 Std. gerührt, der Extrakt durch Filtration vom Pflanzenmaterial abgetrennt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal mit je 100 ml 2N Essigsäure sowie einmal mit 100 ml 2N Schwefelsäure ausgezogen, die wässrig-sauren Lösungen vereinigt, durch Filtration über Hyflo geklärt, mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Benzol extrahiert. Die Benzolphase wurde zweimal mit je 100 ml 2N Schwefelsäure ausgeschüttelt und die in der sauren Lösung enthaltenen Alkaloide durch Versetzen mit konz. Ammoniaklösung freigesetzt und mit Äther extrahiert. Nach dem Eindampfen zur Trockne verblieben 3,25 g (0,17% der Droge) Gesamtalkaloide als fester Schaum. Dieser wurde einer 26stufigen CRAIG-Verteilung zwischen Zitronensäure-Phosphatpuffer (nach McILVAIN) vom pH 3,3 und Benzol-Äther 1/1 unterworfen, wodurch eine Auftrennung in zwei Substanzgruppen erzielt wurde (Minimum bei Fraktion 7). Der Verlauf der Verteilungskurve entsprach im Bereich der Fraktionen 10–21 derjenigen einer einheitlichen Substanz mit dem Verteilungskoeffizienten 1,84 (Maximum bei Fraktion 17). Diese Fraktionen kristallisierten beim Anreiben mit wenig Methanol. Die Kristalle wurden zusammengefasst und aus Methanol umkristallisiert: 1,2 g *Conoflorin* vom Smp. 166–168°.

b) *Aus der Stammrinde:* 2,38 kg gemahlene Stammrinde von *C. longiflora* wurden in der für die Blätter beschriebenen Weise extrahiert und aus dem Extrakt die Gesamtalkaloide abgetrennt: 3,95 g (0,165% der Droge) eines festen Schaums. 2,96 g der aus der Stammrinde gewonnenen Gesamtalkaloide wurden einer 26stufigen CRAIG-Verteilung zwischen Zitronensäure-Phosphatpuffer (nach McILVAIN) vom pH 3,3 und Benzol-Äther 1/1 unterworfen. Aus den Fraktionen 7–14 (Maximum bei Fraktion 11) wurden durch Kristallisation aus Methanol 450 mg *Conopharyngin* vom Smp. 143–144° gewonnen (identifiziert durch Misch-Smp. und dünnenschichtchromatographischen Vergleich). Die dem *Conopharyngin* entsprechende Verteilungskurve zeigte im Be-

4) Die Niedervoltspektren eignen sich somit am besten zur Unterscheidung der beiden Ketone und damit der ihnen zugrunde liegenden Alkohole.

4a) *Anmerkung bei der Korrektur:* Nach brieflicher Mitteilung haben N. KUNESCH, B. C. DAS & J. POISSON (Paris) unter dem Namen Voaphyllin ein Alkalrid untersucht, das offenbar mit *Conoflorin* identisch ist und für das sie zum selben Konstitutionsvorschlag gelangt sind.

reich der Fraktionen 16–18 eine Schulter, die von etwa 50 mg eines Nebenalkaloids mit demselben Verteilungskoeffizienten (1,84) wie *Conoflorin* herrührte. Dünnschichtchromatographisch (Kieselgelplatte, Äther, ziegelroter Fleck mit Rf 0,73 nach Besprühen mit Zimtsäure/HCl) verhielt sich diese Substanz ebenfalls wie *Conoflorin*. Ein in den Fraktionen 20–24 (60 mg) nachweisbares Nebenalkaloid dürfte identisch sein mit *Voacangin* (dünnschichtchromatographischer Vergleich).

1. *Conoflorin* (1). Smp. nach Umkristallisationen aus Methanol 166–168°. $[\alpha]_D^{24} = +24,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,04$; CHCl_3). – UV.: λ_{\max} 230 (4,52), 286 (3,85), 292 (3,84); λ_{\min} 252 (3,36), 290 (3,83). – IR.: 3487 (NH), 2801 und 2747 (*trans*-Banden). – NMR.: 7,75 (S, 1 indol. NH), 7,0–7,5 (M; 4 arom. H), 4,17 (Zentrum eines tripletartigen M, 1 H an C-7), 3,4–2,0 (M, 11 H), 1,5–1,9 (M, 2 H an C-4), 1,12 (Zentrum eines unsymm. Q, $J \approx 7,2$ Hz, 2 H an C-20), 0,73 (T, $J \approx 7,2$ Hz, 3 H an C-21). – MS.: *m/e* 296 (M^+ , 100%), 267 (12%), 249 (25%), 211 (30%), 210 (24%), 157 (41%), 156 (84%), 144 (68%), 143 (86%), 140 (172%), 124 (38%), 122 (59%), 110 (23%). Hochoaufgelöste Pike:

Gef.	Molekularformel	Gef.	Molekularformel
296,1893 \pm 0,0015	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ON}_2$	156,0809 \pm 0,0008	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}$
267,1494 \pm 0,0013	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ON}_2$	143,0741 \pm 0,0007	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}$
249,1400 \pm 0,0012	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2$	140,1070 \pm 0,0009	$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ON}$
211,1362 \pm 0,0011	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}$	122,0959 \pm 0,0012	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}$

$pK^*_{\text{MCS}} = 5,38$; Äquiv.-Gew. 300.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ON}_2$	Ber. C 76,99	H 8,16	N 9,45	%
(296,19)	Gef. „ 76,76; 77,17	„ 7,96; 8,02	„ 9,62; 9,62%	

Kein OCH_3 und NCH_3 . Keine Wasserstoffaufnahme mit Pt/C in Methanol bei 20° und keine Acetylierung mit Pyridin/Essigsäureanhydrid bei 80°/2 Std.

2. *Reduktion von Conoflorin* (1) mit LiAlH_4 . 147 mg Alkaloid in 5 ml Tetrahydrofuran wurden mit 230 mg LiAlH_4 4,5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung mit Kaliumnatriumtartrat-Lösung und Chloroform erhielt man ein Rohprodukt, das nach präparativer Dünnschichtchromatographie mit Aceton als rascher wandernde Komponente 88 mg *Conoflorinol-A* (2) und dann 42 mg *Conoflorinol-B* (3) gab.

2.1. *Coniflorinol-A* (2) wurde aus Essigester umkristallisiert (74 mg); Smp. 227,5–229,5°. – UV.: λ_{\max} 230 (4,52), 286 (3,86), 292 (3,85); λ_{\min} 254 (3,36), 291 (3,84). – IR.: 3636 (freies OH), 3484 (NH), ca. 3400 (OH), 2801 und 2755 (*trans*-Banden). – NMR.: 7,76 (S, 1 H, indol. NH), 7,6–7,0 (M, 4 arom. H), 6,51 (T mit Feinstruktur infolge Kupplung mit OH, $J \approx 7$ Hz, 1 H an C-6; bei Zusatz von D_2O verschwindet die Feinstruktur), 6,73 (D, 1 H, $J \approx 12$ Hz), 3,1–1,1 (M, 16 H), 0,92 (T, $J \approx 1$ Hz, 3 H an C-21). – MS.: *m/e* 298 (M^+ , 100%), 280 (43%), 269 (10%), 251 (33%), 211 (8%), 210 (14%), 157 (32%), 156 (26%), 154 (36%), 144 (25%), 143 (32%), 142 (37%), 141 (27%), 140 (24%), 126 (24%), 124 (33%), 123 (15%), 122 (24%). Hochoaufgelöster *m/e* 154-Pik:

Gef.	Molekularformel
154,0659 \pm 0,0007	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}$ ($\approx 30\%$)
154,1234 \pm 0,0007	$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ON}$ ($\approx 70\%$)
$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ON}_2$	Mol.-Gew. Ber. 298 Gef. 298

2.2. *Conoflorinol-B* (3): Smp. nach Umlösen aus Cyclohexan 125–127° (25 mg). – UV.: λ_{\max} 229 (4,48), 284 (3,83), 292 (3,81); λ_{\min} 253 (3,35), 290 (3,80). – IR.: 3479 (NH), ca. 3333 (OH), 2791, 2737 (*trans*-Banden). – NMR.: 7,83 (S, 1 H, indol. NH), 7,0–7,6 (M, 4 arom. H), 3,72 (unscharfes S, 1 H an C-7; auf Zusatz von D_2O wird das S schärfer), 3,45 (D, $J \approx 11$ Hz, 1 H), 3,1–1,0 (M, 16 H), 0,85 (T, $J \approx 7$ Hz, 3 H an C-21). – MS.: *m/e* 298 (M^+ , 100%), 280 (10%), 269 (6%), 251 (9%), 211 (25%), 210 (19%), 157 (69%), 156 (33%), 154 (28%), 144 (23%), 143 (29%), 142 (33%), 141 (39%), 140 (31%), 126 (35%), 124 (23%), 123 (6%), 122 (10%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ON}_2$ Mol.-Gew. Ber. 298 Gef. 298

3. *Conoflorinol-A* (4). 17 mg *Conoflorinol-A* in 0,2 ml Dimethylsulfoxid und 0,2 ml Essigsäureanhydrid liess man 24 Std. bei 20° stehen. Dann wurde in verd. Ammoniak gegossen und mit CHCl_3 ausgezogen. Das rohe Keton wurde durch präp. Dünnschichtchromatographie mit Benzol/Essigester 9/1 gereinigt. Das Keton wurde bisher nur in amorphem Zustand erhalten (15 mg). Blaue Kaliumjodoplatinat-Reaktion. – UV.: λ_{\max} 228 (4,43), 284 (3,79), 292 (3,75); λ_{\min} 250 (3,39),

290 (3,74). – IR.: 3492 (NH), 2790 (*trans*-Bande), 1704 (Sechsring-Keton). – MS.: bei 70 eV: m/e 296 (M^+ , 100%), 267 (40%), 211 (8%), 210 (15%), 157 (90%), 156 (101%), 144 (50%), 143 (96%), 140 (108%), 139 (69%), 138 (156%), 124 (66%), 110 (29%); bei ≈ 14 eV: m/e 296 (M^+ , 100%), 267 (11%), 157 (8%), 140 (8%), 139 (16%), 138 (8%).

$C_{19}H_{24}ON_2$ Mol.-Gew. Ber. 296,1889 Gef. 296,1872 \pm 0,0020

4. *Conoflorinon-B* (**5**). 42 mg Conoflorinol-B (**3**) in 0,2 ml Dimethylsulfoxid und 0,2 ml Essigsäureanhydrid liess man 3 Std.⁵⁾ bei 20° stehen. Anschliessend wurde wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde durch präp. Dünnschichtchromatographie getrennt, wobei als rascher wandernde Komponente 4,5 mg des gesuchten Ketons und 31 mg Ausgangsmaterial erhalten wurden. Letzteres wurde wieder wie vorstehend beschrieben oxydiert und aufgearbeitet. Nach vier solchen Cyclen erhielt man 10 mg rohes Keton, das nach Umlösen aus Methanol 3 mg reines Conoflorinon-B vom Smp. 187–191° lieferte. Blaue Kaliumjodoplatinat-Reaktion. – UV.: λ_{max} 228 (4,52), 284 (3,86), 291 (3,82); λ_{min} 251 (3,34), 289 (3,82). – IR.: 3484 (NH), 2786 und 2732 (*trans*-Banden), 1718 (Sechsring-Keton). – MS.: bei 70 eV: m/e 296 (M^+ , 100%), 267 (53%), 211 (147%), 210 (42%), 157 (58%), 156 (165%), 144 (77%), 143 (166%), 138 (57%), 124 (49%), 110 (63%); bei ≈ 14 eV: m/e 296 (M^+ , 100%), 267 (10%), 211 (87%), 157 (10%), 140 (8%), 139 (8%).

$C_{19}H_{24}ON_2$ Mol.-Gew. Ber. 296,1889 Gef. 296,1890 \pm 0,0015

5. *Conoflorinon-A-di-thiokeetal* (**6**). 29 mg Conoflorinon-A liess man mit 0,2 ml Äthandithiol und 0,2 ml Bortrifluorid-Ätherat 1 Std.⁶⁾ bei 20° stehen. Nun wurde bei 20° im Hochvakuum eingedampft, der Rückstand in wenig Methanol gelöst und in verd. Ammoniak gegossen. Der Chloroformauszug lieferte ein Rohprodukt, das durch präp. Dünnschichtchromatographie mit Benzol/Essigester 9/1 8,7 mg des rascher wandernden Thioketals neben 16,4 mg Ausgangsmaterial ergab. Das zurückgewonnene Ausgangsmaterial wurde nochmals wie oben umgesetzt. Nach drei Cyclen gewann man 19 mg **6**, das aus Methanol umkristallisiert wurde: Smp. 212–215°. – MS.: m/e 372 (M^+ , 100%), 343 (10%), 311 (21%), 279 (65%), 216 (57%), 211 (30%), 210 (12%), 157 (71%), 156 (122%), 144 (64%), 143 (103%).

$C_{21}H_{28}N_2S_2$ Mol.-Gew. Ber. 372 Gef. 372

6. (+)-*Quebrachamin* (**7**) aus **6**. 1,2 g nach [5] vorbereitetes RANEY-Nickel wurde unter Rühren 1 Std. mit 10 ml Aceton unter Rückfluss erhitzt. Dann setzte man 15 mg des Thioketals **6** zu und erhitzte 1 Std. zum Sieden. Das RANEY-Nickel wurde abzentrifugiert, mehrmals mit Aceton gewaschen und die Aceton-Auszüge eingedampft. Nach Reinigung durch präp. Dünnschichtchromatographie mit Essigsäureäthylester und Umkristallisation aus Methanol erhielt man 3,0 mg reines (+)-*Quebrachamin* vom Smp. 141–143° (Misch-Smp. mit authentischem (+)-*Quebrachamin* ebenso; Misch-Smp. mit dem linksdrehenden Alkaloid: 110–115°). $[\alpha]_D^{24} = +98 \pm 5^\circ$ ($c = 0,201$; $CHCl_3$). Die Identität der beiden Stoffe wurde ferner durch übereinstimmende Rf-Werte (Essigester), IR.-Spektren (KBr) und MS.-Spektren bestätigt.

7. *Reduktion von Conoflorinon-A* (**4**). 5 mg Conoflorinon-A in 1 ml Methanol und 1 ml Wasser liess man mit überschüssigem $NaBH_4$ $\frac{1}{2}$ Std. bei 20° stehen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man ein Rohprodukt, das sich sowohl auf Silicagel wie auf Alox-Platten in 10 Lösungsmittel-Systemen als einheitlich erwies. Kristallisation aus Essigester ergab 4 mg Substanz vom Smp. 217–222°. Keine Erniedrigung (217–223°) im Gemisch mit Conoflorinol-A (**2**). Auch die Rf-Werte stimmten überein.

8. *Reduktion von Conoflorin* (**1**) mit *Lithiumaluminiumdeuterid*. 22,3 mg des Alkaloids in 2 ml Tetrahydrofuran wurden mit 30 mg $LiAlD_4$, wie früher beschrieben, reduziert und die beiden deuterierten Alkohole zunächst bei 150°/0,05 Torr sublimiert bzw. destilliert und dann aus Essigester bzw. Cyclohexan umkristallisiert.

8.1. *Conoflorinol-A-7-d₁*: MS.: m/e 299 (M^+ , 100%), 280 (10%), 270 (11%), 252 (32%), 211 (12%), 210 (20%), 157 (35%), 156 (33%), 155 (34%), 144 (29%), 143 (63%), 142 (26%), 141 (27%), 127 (26%), 125 (30%), 124 (19%), 123 (25%).

⁵⁾ Bei längerer Oxydationsdauer erhielt man neben **5** weitere Oxydationsprodukte.

⁶⁾ Bei längeren Reaktionszeiten bildet sich sehr viel polares Material, das nicht näher untersucht wurde.

8.2. *Conoflorinol-B-6-d₁*: MS.: *m/e* 299 (M^+ , 100%), 281 (9%), 270 (8%), 252 (8%), 211 (28%), 210 (20%), 157 (58%), 156 (30%), 155 (22%), 144 (21%), 143 (45%), 142 (29%), 141 (27%), 127 (28%), 125 (18%), 124 (6%), 123 (9%).

9. *Oxydation von Conoflorinol-A-7-d₁*. 10 mg Substanz wurden, wie früher beschrieben, mit Dimethylsulfoxid/Essigsäureanhydrid oxydiert. Das dünn-schichtchromatographisch gereinigte Keton zeigte folgendes MS.-Spektrum: *m/e* 297 (M_D^+ , 26%), 296 (M_H^+ , 74%).

5 mg dieses teilweise deuterierten Ketons wurden mit 2 ml 0,5N KOH in Dioxan/Wasser 1/1 5 Std. auf 80° erwärmt. Reduktion *in situ* mit NaBH₄ gab nach Umlösen aus Essigester krist. Conoflorinol-A (2), das kein Deuterium mehr enthält. MS.: *m/e* 298 (M^+ , 100%).

10. *Deuterierung von Conoflorinol-A (3)*. 6 mg des Ketons 3 in 1 ml Dioxan und 1 ml 1N KOD in D₂O wurden unter Stickstoff im zugeschmolzenen Rohr 5 Std. auf 80° erhitzt. Der auf 20° abgekühlten Lösung wurde anschliessend überschüssiges NaBH₄ zugesetzt⁷⁾ und nach 30 Min. die Reaktionsmischung in kalte 1N Salzsäure gegossen. Nach der Zugabe von Ammoniak, Extraktion mit Chloroform, dünn-schichtchromatographischer Reinigung mit Essigester und Kristallisation aus Essigester wurde krist. Conoflorinol-A-7-d₂ erhalten. – MS.: *m/e* 300 (M^+ , 100%), 282 (3%), 271 (13%), 253 (29%), 211 (15%), 210 (19%), 157 (39%), 156 (62%), 144 (59%), 143 (66%), 142 (34%), 128 (36%), 126 (31%), 125 (10%), 124 (15%), 123 (24%).

In einem anderen Experiment wurde die Austauschreaktion während 18 Std. bei 80° ausgeführt. Man erhielt wieder den bisdeuterierten Alkohol. MS.: *m/e* 300 (M^+ , 100%).

11. *Konfigurationsbestimmung des Zentrums 6 in Conoflorinol-A (2)*. 12,80 mg des Alkohols in 0,15 ml Pyridin und 51,40 mg α -Phenylbuttersäure-anhydrid hielt man in einem eingeschmolzenen Rohr 24 Std. bei 20°. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde 100% Veresterung festgestellt. Die aus dem Ester resultierende α -Phenylbuttersäure zeigte in 1,20 ml Benzol $\alpha_D = +0,239^\circ$; optische Ausbeute 35%. – In einem zweiten analog ausgeführten Experiment erhielt man wiederum rechtsdrehende α -Phenylbuttersäure; optische Ausbeute 29%.

SUMMARY

A new alkaloid, conoflorine, isolated from *Conopharyngia longiflora* STAFF., has been assigned the stereostructure 1 by physical and chemical methods, including degradation to (+)-quebrachamine (7). The mass spectra of conoflorine and its derivatives are discussed briefly.

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich,
J. R. GEIGY AG, Basel, Wissenschaftliche Laboratorien

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] OLETTA S. A., Belg. Patent 555 059 (1957); vgl. N. G. BISSET, Annales Bogorienses, Vol. IV, Part. II, 87 (1961).
- [2] C. HOOTELÉ, A. McCORMICK, J. PECHER & R. H. MARTIN, Symposium über Chemie und Stereochemie der Steroid- und Indolalkaloide, Smolenice (CSSR), 14.–18. 9. 1965, sowie Privatmitteilung von Prof. Dr. R. H. MARTIN vom 15. 9. 1966.
- [3] M. HESSE, Indolalkaloide in Tabellen, Springer-Verlag, Heidelberg 1964.
- [4] J. D. ALBRIGHT & L. GOLDMAN, J. Amer. chem. Soc. 87, 4214 (1965).
- [5] L. F. FIESER, J. Amer. chem. Soc. 76, 1945 (1954).
- [6] W. KLYNE, R. J. SWAN, B. W. BYCROFT, D. SCHUMANN & H. SCHMID, Helv. 48, 443 (1965).
- [7] A. HOREAU, Tetrahedron Letters 1961, 506; A. HOREAU & H. B. KAGAN, Tetrahedron 20, 2431 (1964).
- [8] B. K. MOZA, J. TROJANEK, A. K. BOSE, K. G. DAS & P. FUNKE, Tetrahedron Letters 1964, 2561; Lloydia 27, 416 (1964).
- [9] Cf. H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry, Vol. I: Alkaloids, Holden-Day, Inc., San Francisco 1964.
- [10] E. SCHLITTLER & J. HOHL, Helv. 35, 29 (1952).

⁷⁾ Beim Aufarbeiten ohne Reduktion verlor das Keton wieder das eingeführte Deuterium.