

la mise à disposition du diffractomètre PHILIPS PW. 1010 de l'Institut de Minéralogie de l'Université de Lausanne. Les auteurs remercient sincèrement le FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE de l'aide financière accordée pour ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. D'ANS & F. BUSCH, Z. anorg. allg. Chem. 232, 5337 (1937).
- [2] L. L. MAKAROV & A. P. RATNER, Zhur. fiz. Khim. 32, 1809 (1958).
- [3] F. M. PEREL'MAN, Rubidium and Caesium, Pergamon Press, Oxford 1965.
- [4] G. BRUNISHOLZ, J. P. QUINCHE & A. M. KALO, Helv. 47, 14 (1964).
- [5] A. MERBACH, Thèse, Faculté des sciences de l'Université de Lausanne, 1964.
- [6] A. MERBACH & J. GONELLA, Chimia 22, [1] n° 1, sous presse (1969).
- [7] B. ROOZEBOOM, Z. physikal. Chem. 8, 521 (1891).
- [8] L. VEGARD, Z. Physik. 5, 17 (1921).
- [9] L. J. WOOD & J. W. VOGT, J. Amer. chem. Soc. 66, 1259 (1944).

7. Ein neuer Abbau des Indolalkaloids Kopsin; chemische Korrelierung der Alkaloide vom Kopsin- und Pleiocarpin-Typ mit Minovincin¹⁾

von A. Guggisberg, A. A. Gorman, B. W. Bycroft und H. Schmid

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(19. XI. 68)

Summary. A new chemical degradation of (–)-kopsine is described which completely confirms the structure of this alkaloid. Correlation of (–)-aspidofractinine, (–)-pleiocarpine and (–)-kopsine with (–)-minovincine establishes the absolute stereochemistry of these bases. It appears that, in contrast to the aspidospermine group, all alkaloids containing the aspidofractinine skeleton possess the same absolute stereochemistry.

Die vorliegende Arbeit wurde mit dem Ziel ausgeführt, die Struktur **1** des heptacyclischen Alkaloids (–)-Kopsin [2] [3] durch einen weiteren chemischen Abbau zu beweisen. Dieser Abbau sollte gleichzeitig eine Verknüpfung von Kopsin mit den Alkaloiden der Aspidospermin-Gruppe erbringen; die absolute Konfiguration der letzteren ist bekannt [4] [5].

Der Kopsin-Abbau sollte mit der oxydativen Öffnung der α -Ketol-Gruppierung (C(3)–C(22)) beginnen. Natriummetaperjodat in Wasser oder verdünnter Essigsäure griff das Alkaloid nur sehr langsam an; die Oxydationsprodukte bestanden zum grossen Teil aus Lactamen. In 2N schwefelsaurer Lösung, in der das N(b) vollständig protoniert ist, bewirkte Perjodsäure eine glatte Öffnung der Ketolgruppierung. Allerdings resultierte nicht die erwartete Ketocarbonsäure, sondern ihre ψ -Form, Kopsin-pseudosäure der Formel **2** (C₂₂H₂₄N₂O₅). Wichtige spektrale Daten von **2** sind: IR.²⁾: 3215 cm^{–1} (OH, chel.), 1727 cm^{–1} (Sechsring-Lacton) und 1681 cm^{–1} (>N–COOCH₃, chel.); NMR.³⁾: Singulette bei 9,03 ppm (OH, chel.) und 3,93

¹⁾ 133. Mitteilung über Alkaloide; 132. Mitteilung: [1].

²⁾ Alle Infrarotspektren in Chloroform.

³⁾ Alle NMR.-Spektren in CDCl₃. Chemische Verschiebungen relativ zu internem Tetramethylsilan = 0 ppm.

(>N-COOCH_3). Die entsprechenden Werte für Kopsin (**1**) sind: 3268 cm^{-1} (OH), 1751 cm^{-1} (>C=O), 1681 cm^{-1} (>N-COOCH_3), bzw. $7,22\text{ ppm}$ (OH) und $3,93\text{ ppm}$ (>N-COOCH_3). Das Lactol **2** zeigt im Massenspektrometer bei sofortiger Aufnahme zwar den M^+ -Pik bei m/e 396; dieser wird aber stets von einem sich mit der Zeit verstärkenden ($M + \text{CH}_2$)-Pik (m/e 410) begleitet, der offenkundig auf eine intermolekulare Transmethylierung zurückzuführen ist (vgl. [6] und die dort angegebene Literatur).

Durch Erhitzen mit methanolischer Salzsäure liess sich **2** in den kristallisierten Ketocarbonsäureester **3**, $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$, umwandeln. Der Übergang in **3** zeitigte die erwarteten spektralen Änderungen: IR.: 1742 cm^{-1} (Sechsring-Keton), 1730 cm^{-1} (C-COOCH_3), 1709 cm^{-1} (>N-COOCH_3 , frei), kein OH; NMR.: Singulette bei $3,84$ und $3,57\text{ ppm}$ (>N-COOCH_3 und C-COOCH_3). In **2**, wie in **1**, ist die N-Methoxycarbonylgruppe durch die H-Brückenbindung konformativ in der angegebenen Weise fixiert. Im Ketoester **3** hingegen nimmt sie, bedingt durch die Abstossung der CO-Dipole, die umgekehrte zum Indolinsystem *quasi*-planare Konformation ein. Dadurch wird das Proton H-C(17) nach kleineren Feldstärken verschoben und als Dublett bei $7,73\text{ ppm}$ sichtbar (vgl. [7] und darin das NMR.-Spektrum der Verbindung **5**).

Unter der Einwirkung von kalter Natriummethylat-Lösung wird **3** zum Epimeren **4** isomerisiert. Dieses weist für die funktionellen Gruppen praktisch dieselben IR.- und NMR.-Absorptionen auf wie **3**, mit Ausnahme der kernmagnetischen C-COOCH_3 -Absorption. Diese ist von $3,57\text{ ppm}$ (in **3**) um ca. $0,6\text{ ppm}$ nach $2,99\text{ ppm}$ verschoben. Aus Modellbetrachtungen ergibt sich, dass die β -ständige C-Methoxycarbonylgruppe in **3** sterisch bedrängt ist, im Gegensatz zur α -ständigen in **4**. In dieser Konfiguration kommt die COOCH_3 -Gruppe in den abschirmenden Bereich des Benzolkerns zu liegen, woraus sich die erwähnte Verschiebung des Methylsignals erklärt. Das Gleichgewicht $\mathbf{3} \rightleftharpoons \mathbf{4}$ liegt bei 20° praktisch vollkommen auf der Seite des α -Isomeren **4**.

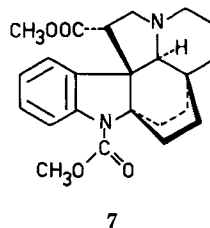
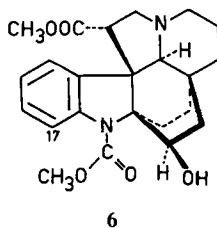
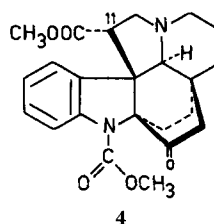
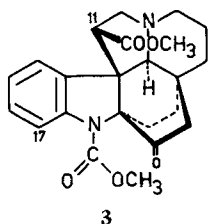
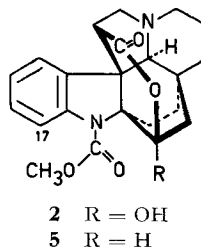
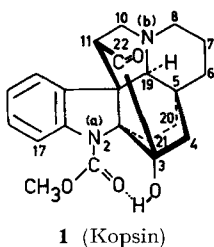
Mit der Struktur der Verbindungen **3** und **4** stehen die folgenden Konversionen im Einklang: Reduktion von **3** mit Natriumborhydrid führte zum sog. Kopsin-lacton (**5**) als einzigem Produkt. Die Verbindung der Molekularformel $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ zeigt im IR. die erwarteten Absorptionen (1727 cm^{-1} (Sechsring-Lacton), 1712 cm^{-1} (>N-COOCH_3 , frei)). Im NMR. bewirkt die konformative Beweglichkeit der N-Methoxycarbonylgruppe, dass das Proton H-C(17) als breites Dublett bei $7,73\text{ ppm}$ erscheint (vgl. [7]). Neu ist das Quartett für H-C(3) bei $5,64\text{ ppm}$. Lactonbildung ist nur möglich, wenn die Ketogruppe durch das BH_4^- -Ion von der α -Seite angegriffen wird. Tatsächlich ist die β -Seite durch C(11) mit der β -ständigen Methoxycarbonylgruppe sterisch stark abgeschirmt.

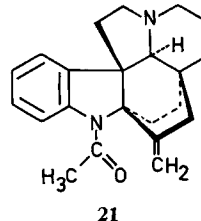
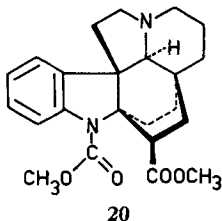
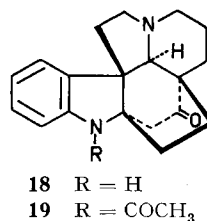
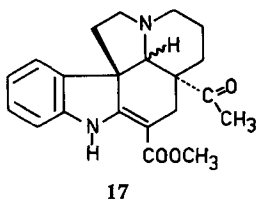
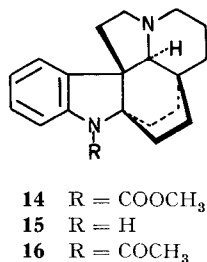
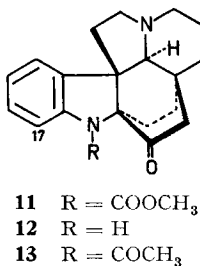
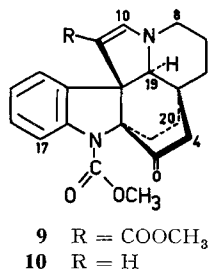
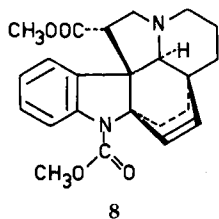
Die β -ständige Methoxycarbonylgruppe ist aber nicht notwendig für eine stereospezifische Reduktion der Ketogruppe. So gab auch **4** mit Natriumborhydrid ein einziges Reduktionsprodukt **6**, $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$, mit IR.-Banden bei ca. 3534 cm^{-1} (sehr breit, OH), 1733 cm^{-1} (C-COOCH_3) und 1684 cm^{-1} (>N-COOCH_3 , chel.). Das Spektrum von $3500\text{--}1350\text{ cm}^{-1}$ gleicht im übrigen sehr demjenigen von Fruticosin [7]. Im NMR. von **6** fällt die Absorption von H-C(17) in den Bereich des Aromatenmultipletts (wie in **1** und **2**); das zwischen $5,3$ und $4,65\text{ ppm}$ liegende Multiplett ist dem OH und H-C(3) zuzuordnen; die Singulette der N- und C-Methoxycarbonylreste sind, ähnlich wie die von **4**, bei $3,92$ und $2,94\text{ ppm}$ lokalisiert. Die β -Stellung der sekundären Hydroxyl-

gruppe wird durch die mit kalter Methyllatlösung bewirkte Umwandlung von **6** in das Lacton **5** bewiesen; dies beweist auch die Existenz des $3 \rightleftharpoons 4$ -Gleichgewichts.

CLEMMENSEN-Reduktion (Zinkamalgame/HCl) von **4** gab als Hauptprodukt N(a), 11 α -Di-methoxycarbonyl-aspidofraktinin (**7**; Mol.-Gew. 396) mit den zu erwartenden IR.- und NMR.-Absorptionen. Dass die C-COOCH₃-Gruppe ihre Lage nicht verändert hat, folgt aus ihrem NMR.-Singulett bei 3,00 ppm. Als Nebenprodukt resultierte noch die Verbindung **8** (Mol.-Gew. 394), die sich durch katalytische Hydrierung zu **7** reduzieren liess.

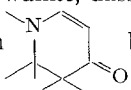
Zur Entfernung der 11-ständigen Methoxycarbonylgruppe war es notwendig, diese in ein potientes β -Iminoester-System einzubauen. Dies gelang in guter Ausbeute durch Dehydrierung von **3** oder **4** mit Chromtrioxid in Pyridin. Die Struktur **9** des Dehydrierungsproduktes ergibt sich aus folgenden Beobachtungen: IR.: 1748 cm⁻¹ (Sechsring-Keton), 1706 cm⁻¹ (>N-COOCH_3 , frei), 1658 cm⁻¹ (>N-C=C-COOCH_3), 1580 cm⁻¹ (intensiv; >N-C=C-COOCH_3). Das NMR.-Spektrum (100 MHz) zeigt im Vergleich zu denjenigen der bisher besprochenen Verbindungen interessante Veränderungen: H-C(17) erscheint als Dublett bei 7,74 ppm. Der von 7,35–6,9 ppm sich erstreckende Aromatenbereich integriert für 4 Protonen; das herausstechende Singulett bei 7,09 ppm ist dem H-C(10) zuzuordnen. Bei 3,90 ppm findet sich das Zentrum eines Dubletts mit $J = 1\text{--}2$ Hz, das z.T. durch das >N-COOCH_3 -Singulett bei 3,86 ppm überlagert wird (die Region entspricht 4 Protonen). Das 3,90 ppm-Signal stammt von H-C(19), das infolge der partiellen positiven Ladung an N(b) bei kleine-





ren Feldstärken absorbiert als in den anderen Verbindungen ($\delta \approx 0,7$ ppm); es zeigt W-Kupplung mit dem α -ständigen H-C(4). Mit Zentrum bei 3,58 liegt das Dublett ($J = 15$ Hz) mit Feinaufspaltung des β -ständigen (äquatorialen) Protons an C(8). Anschliessend folgt das Singulett von C-COOCH₃ bei 3,36 ppm und weiter ein Sextett mit der grössten Kupplungskonstante von 15 Hz (α -Proton H-C(8)). Bei höheren Feldstärken absorbiert das β -ständige H-C(4) als Quartett bei 2,95 ppm mit $J_1 \approx 19$ Hz (geminale Kupplung) und $J_2 \approx 3$ Hz (W-Kupplung mit dem α -ständigen H-C(20)). Ein breites, einem H entsprechendes Multiplett bei 2,7–2,3 ppm lässt sich nicht mit Sicherheit zuordnen. Im Multiplett von 2,1–1,3 ppm (8 H) erkennt man das bei 1,93 ppm zentrierte Quartett ($J_1 \approx 19$ Hz; $J_2 \approx 1$ –2 Hz) des α -ständigen Protons H-C(4).

Verbindung **9** zeigt ferner ein charakteristisches UV.-Spektrum mit einem langwelligem Maximum bei 316 nm ($\log \epsilon = 4,16$). Eine Differenzkurve mit dem Spektrum von N-Methoxycarbonyl-3-oxo-aspidofraktinin (**11**) zeigt Maxima bei 316 nm ($\log \epsilon = 4,15$) und ca. 258 nm ($\log \epsilon \approx 3,8$). Die langwellige Absorption ist auf die Anwesenheit des starren Merocyanin-Systems $\text{O}=\text{C}-\text{C}(\text{OCH}_3)=\text{C}-\text{N}$ zurückzuführen. Vergleichs-

weise sei erwähnt, dass 3-Dimethylamino-2-propen-1-al bei 283 nm ($\log \epsilon = 4,57$) [8], das System  bei 331 nm ($\log \epsilon = 4,07$) [9] und Akuammicin ($\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{C}(\text{OCH}_3)=\text{C}(\text{OCH}_3)-\text{COOCH}_3$ -Chromophor) bei 330 nm ($\log \epsilon = 4,24$) [10] absorbiert.

Beim Behandeln von **9** mit Zink und methanolisch-wässriger Salzsäure entstand zur Hauptsache **4** neben etwas **7**. Dies beweist die Erhaltung des Skelettes von **3** und **4** bei ihrer oxydativen Überführung in **9**.

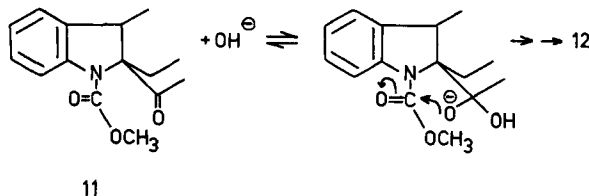
Die Demethoxycarbonylierung von **9** gelang durch Erhitzen der Substanz in Dioxan mit Salzsäure auf 90°. Das gebildete, sehr instabile Enamin **10** zeigt im IR. Banden bei 1745 cm^{-1} (Sechsring-Keton), 1712 cm^{-1} ($>\text{N}-\text{COOCH}_3$, frei) und 1592 cm^{-1} ($>\text{N}-\text{C}(\text{OCH}_3)=\text{C}$); es wurde durch Rückflusskochen mit Zink in wässrig-methanolischer Schwefelsäure in das kristallisierte N(a)-Methoxycarbonyl-3-oxo-aspidofraktinin (**11**, $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$) umgewandelt. **11** liess sich aus **9** unter denselben Bedingungen auch direkt bereiten⁴⁾.

Die physikalischen Daten von **11** stimmen mit seiner Struktur überein: IR.: 1740 cm^{-1} (Sechsring-Keton), 1710 ($>\text{N}-\text{COOCH}_3$, frei); NMR.: aufgespaltenes Dublett des H-C(17) bei 7,66 ppm; UV.-Spektrum wie das von **4**.

N-Demethoxycarbonylierung von **11** gab **12** (IR.-Banden bei 3401 cm^{-1} (NH) und 1730 cm^{-1}), das als N(a)-Acetylderivat **13** ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$) vom Smp. 196–198° und IR.-Banden bei 1736 cm^{-1} (Sechsring-Keton) und 1661 cm^{-1} ($>\text{N}-\text{COCH}_3$) charakterisiert wurde. **13** stellt die Relais-Substanz für die Alkaloide vom Pleiocarpin-Typ dar (siehe später).

CLEMMENSEN-Reduktion von **11** führte zum N(a)-Methoxycarbonyl-aspidofraktinin (**14**, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$; IR.-Bande bei 1695 cm^{-1}), das durch langes Erhitzen mit Lauge in Aspidofraktinin (**15**) [11] [12] überging. Die Identifizierung mit dem Naturprodukt erfolgte anhand der Farbreaktionen, der IR.-Spektren und der ORD. **15** und sein N(a)-Acetylderivat **16** [12] stellen die Relais-Substanzen für die Korrelation mit (–)-Minovincin (**17**) dar.

11 wird wesentlich rascher demethoxycarbonyliert als **14**. Die beschleunigende Wirkung der Ketogruppe lässt sich wie folgt rationalisieren (vgl. [13]):



⁴⁾ Bei 20° resultierte aus **9** nicht **11**, sondern, wie erwähnt, **4**.

(–)-Minovincin (**17**) [14], bekannter absoluter Konfiguration [4], gibt beim Erhitzen mit Salzsäure 20-Oxo-aspidofraksinin (**18**) [14] [15] vom Smp. 183°, das wir noch als N(a)-Acetylderivat **19** charakterisiert haben. Reduktion von **18** mit Zink und methanolischer Schwefelsäure lieferte (–)-Aspidofraksinin (**15**), das als solches und in Form seines N(a)-Acetylderivates **16** mit den Abbauprodukten aus (–)-Kopsin und dem natürlich vorkommenden (–)-Aspidofraksinin durch Farbreaktionen, IR.-Spektren, $[\alpha]_D$ -Werte und ORD.-Kurven identifiziert wurde (Fig. 1).

Die Bedeutung des neuen Kopsinabbaues für die Struktur des Alkaloids ist evident. Die chemische Verknüpfung mit Minovincin (**17**) bzw. Aspidofraksinin (**15**) beweist, dass Kopsin das unveränderte Skelett von **15** enthält. Die Änderung der infraroten Carbinesterabsorption beim Übergang von **2** in **3** sowie von **6** in **4** um +28–31 cm^{-1} (chelierter und freier Carbinester) bringt, zusammen mit den entsprechenden Verschiebungen der NMR.-Absorption des Protons H-C(17), nochmals das zur Tryptaminbrücke *cis*-ständige C(3) als Ausgangspunkt für die Ketonbrücke und die tertiäre Hydroxylgruppe im Kopsin (**1**) ins Licht.

Aus der Existenz der Gruppierung $\text{CH}_3\text{OOC}(22)-\overset{|}{\text{C}}=\overset{|}{\text{C}}-\text{N}(\text{b})$ in **9** folgt, dass Kopsin die Partialgruppierung C(22)–C(11)–C(10)–N(b) oder C(22)–C(7)–C(8)–N(b) enthält. Es ist sterisch unmöglich, im Aspidofraksininskelett die C-Atome 3 und 7 oder

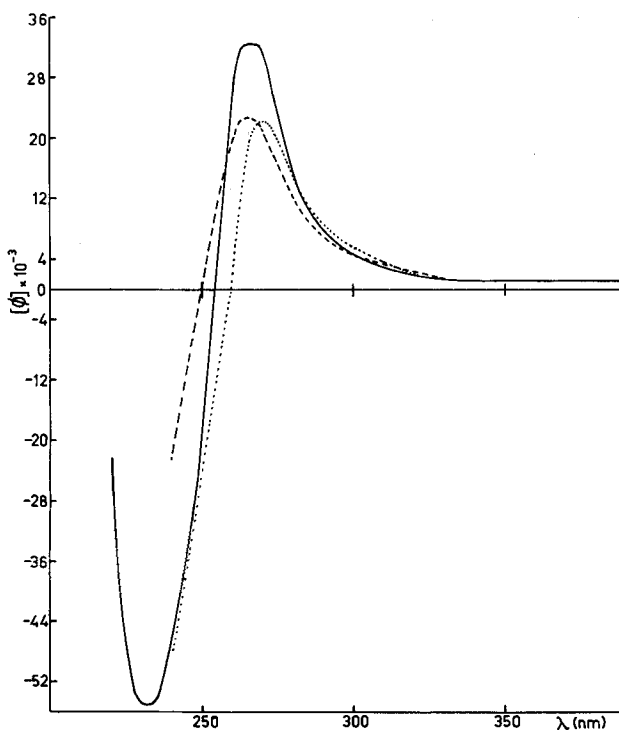


Fig. 1. *Optische Rotationsdispersionskurven in Methanol*

- (+)-N(a)-Acetyl-aspidofraksinin (**16**) aus (–)-Kopsin (**1**)
 - - - (+)-N(a)-Acetyl-aspidofraksinin (**16**) aus (–)-Minovincin (**17**)
 (+)-N(a)-Acetyl-aspidofraksinin (**16**) aus nat. (–)-Aspidofraksinin (**15**)

21 und 7 durch eine CO-Gruppe zu überbrücken. Das C(7) als Ende der Ketonbrücke wird auch durch die verschiedene chemische Verschiebung der Methylgruppe im C-Methoxycarbonylrest der Verbindungen **3** und **4** ausgeschlossen. Unabhängig von den früheren Untersuchungen [2] [3] beweist daher der neue Abbau für Kopsin die Struktur **1**.

N(a)-Acetyl-kopsinylen (**21**) [16], ein schon früher dargestelltes Abbauprodukt aus (–)-Pleiocarpin (**20**) [17], lieferte bei der Oxydation in wässrig-methanolischer Lösung mit Osmiumtetroxid/Natriummetaperjodat N(a)-Acetyl-3-oxo-aspidofraktinin (**13**). Die Identifizierung mit dem aus Kopsin erhaltenen Abbauprodukt **13** erfolgte durch Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt, Rf-Werte, IR.-Spektren, Massenspektren und ORD.-Kurven (Fig. 2).

Die Verknüpfung von (–)-Kopsin (**1**) und (–)-Minovincin (**17**) mit dem natürlich vorkommenden (–)-Aspidofraktinin (**15**), sowie von (–)-Kopsin (**1**) und (–)-Pleiocarpin (**20**) durch (–)-N(a)-Acetyl-3-oxo-aspidofraktinin (**13**) zeigt, dass (–)-Kopsin, (–)-Aspidofraktinin, (–)-Minovincin und (–)-Pleiocarpin die gleiche absolute Konfiguration, mit β -ständiger Tryptaminbrücke besitzen.

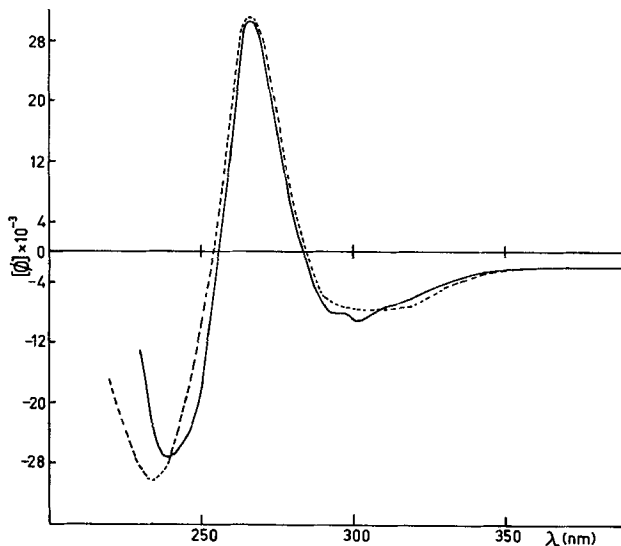


Fig. 2. Optische Rotationsdispersionskurven in Methanol

— (–)-N(a)-Acetyl-3-oxo-aspidofraktinin (**13**) aus (–)-Kopsin (**1**)
 ---- (–)-N(a)-Acetyl-3-oxo-aspidofraktinin (**13**) aus (–)-Pleiocarpin (**20**)

Auf Grund ihrer chemischen Korrelation und der optischen Drehungen mit einem der zuletzt erwähnten Alkaloide kann auch den folgenden Pflanzenbasen dieselbe absolute Konfiguration mit β -ständiger Tryptaminbrücke wie im Kopsin (**1**) zugeordnet werden: (–)-Kopsinin [17]⁵⁾, (–)-Kopsininsäure-methochlorid [18], (–)-Pleiocarpolin [19], (–)-Pleiocarpolinin [20], (–)-Venalstonin [21], (–)-Kopsanon (**22**) [22],

⁵⁾ (–)-Pleiocarpin gibt bei der Demethoxycarbonylierung (–)-Kopsinin mit $[\alpha]_D = -59^\circ \pm 8^\circ$ (Chloroform).

(+)-Kopsanol [22], (–)-Fruticosin [7] und (+)-Fruticosamin [7]. Die absolute Konfiguration für (–)-Kopsanon wurde unabhängig durch ORD.-Vergleiche bestätigt [23]. Die Stereochemie von (–)-Aspidospermin und (–)-Kopsanon ist kürzlich auch durch RÖNTGEN-Strukturanalysen bestimmt worden [24].

(–)-Refraktidin [25] wurde in Desformyl-desmethoxy-N(a)-acetyl-6-oxo-refraktidin umgewandelt, das eine zu (+)-N(a)-Acetyl-aspidofraktinin (**16**) sehr ähnliche ORD. besitzt [23]. Dem (–)-Refraktidin ist demnach dieselbe absolute Konfiguration zuzuweisen wie dem (–)-Aspidofraktinin (**15**).

Die folgenden sechs Alkaloide wurden mit Aspidofraktinin-Alkaloiden mit β -ständiger Tryptaminbrücke nur anhand von Misch-Schmelzpunkten, aber nicht von Drehungen korreliert: (–)-*epi*-Kopsanol [22], *epi*-Kopsanol-lactam [22], (–)-Kopsinolin [20], (–)-Pleiocarpinilam [26], (–)-Kopsinilam [26] und (–)-Pleiocarpinin [17]. Die für diese Gruppe sehr wahrscheinliche absolute Konfiguration (β -ständige Tryptaminbrücke) wird durch das gemeinsame Vorkommen mit Alkaloiden bekannter absoluter Konfiguration gestützt.

Bei den folgenden Aspidofraktinin-artigen Alkaloiden fehlt jede Korrelation mit Stoffen bekannter absoluter Konfiguration; sie kommen aber in den Pflanzen gemeinsam mit Aspidofraktinin-Typen bekannter absoluter Konfiguration vor: (–)-Refraktin [25] [27] [28], (–)-Aspidofraktin [27] [28], 10,11-Dioxo-pleiocarpin [29]-(+)-10,22-Dioxo-kopsan [30], (+)-N(a)-Methyl-10,22-dioxo-kopsan [30], (+)-N(a), Methoxycarbonyl-10,22-dioxo-kopsan [30], Desmethoxycarbonyl-kopsin [31], Desmethoxycarbonyl-isokopsin [31] und die Alkaloide Ld 63, Ld 65, Ld 85, Ld 90 und Ld 91 [21]. (+)-17-Methoxy-aspidofraktinin⁶), N(a)-Formyl-17-methoxy-aspidofraktinin, (–)-16,17-Dimethoxy-aspidofraktinin und N(a)-Formyl-16,17-dimethoxy-aspidofraktinin kommen in *Aspidosperma populifolium* A. DC. zusammen mit Kopsinin vor, das nur durch den Misch-Schmelzpunkt mit (–)-Kopsinin identifiziert wurde [28]. (+)-Pyrofolin [25] und (–)-Aspidofilin [32] sind in der Pflanze nicht von Aspidofraktinin-Typen, sondern nur von (+)-Pyrifolidin (β -ständige Tryptaminbrücke [4]) begleitet.

Es scheint deshalb, dass alle bisher aufgefundenen Alkaloide mit Aspidofraktinin-System dieselbe absolute Konfiguration besitzen.

Wir danken Herrn Prof. W. v. PHILIPSBORN für NMR.-, Herrn PD Dr. M. HESSE für Massen- und Herrn H. FROHOFER für IR.-Spektren und Analysen. Die ORD.-Messungen verdanken wir Herrn Dr. F. BURKHARDT, F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel. Herrn Dr. D. SCHUMANN danken wir für anregende Diskussionen. Der SCHWEIZERISCHE NATIONALFONDS unterstützte auch diese Arbeit in dankenswerter Weise.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: Smp. auf dem KOLFER-Block; Abdampfoperationen bei 50° Badtemperatur/12–14 Torr im Rotationsverdampfer; Destillationen im Kugelrohr und Luftbad. Chromatographie an Kieselgel (MERCK; 0,05 bis 0,2 mm); Dünnschichtchromatogramme an Kieselgel G (MERCK); Lösungsmittelsysteme: Aceton/Hexan 1/1; Chloroform mit 1–10% Methanol; Benzol/Essigester 1/1 mit 1% Methanol; Benzol/Essigester/Diäthylamin 7/2/1. Cer (IV)-sulfat-Reaktionen

⁶) Das Alkaloid, mit $[\alpha]_D = +3^\circ$ (CHCl_3), wurde auch aus Aspidofilin bereitet; das synthetische Produkt zeigte $[\alpha]_D = -6,4$ bis $-7,7^\circ$. Trotz dieser (vermutlich nicht signifikanten) Diskrepanz besitzen sowohl (+)-17-Methoxy-aspidofraktinin wie Aspidofilin wahrscheinlich eine β -ständige Tryptaminbrücke.

(CR.): *Helv.* 33, 512 (1950), und Kaliumjodoplatinat-Reaktionen (KPR.): *Helv.* 35, 29 (1952). UV.-Spektren in 95-proz. Äthanol, Angaben in nm (log ϵ); IR.-Maxima in cm^{-1} (CHCl_3 , wenn nicht anders angegeben). NMR.-Spektren in CDCl_3 bei 60 und 100 MHz; chem. Verschiebungen in ppm relativ zu internem Tetramethylsilan. *S* = Singulett, *D* = Dublett, *Q* = Quartett, *M* = Multiplett. Massenspektren (MS.) auf A.E.I.-Gerät MS 9, auf CEC-Gerät, Typ 21-110 B, und ATLAS CH 4, Direkteinlass, 70 eV; Angaben in *m/e* (%).

1. *Kopsin-pseudosäure* (**2**): 300 mg Kopsin (**1**) gelöst in 20 ml 2*N* Schwefelsäure versetzte man mit 272 mg (150%) Kaliummetaperjodat. Nach 6 Std. Erwärmen im Wasserbad auf 60° neutralisierte man mit Natriumhydrogencarbonat. Ätherextraktion dieser Lösung ergab 285 mg rohe Kopsin-pseudosäure, die an einer Säule von 9 g Silicagel mit Benzol chromatographiert wurde. Zur Analyse wurde die amorphe Pseudosäure aus Benzol lyophilisiert. CR.: *nil.* KPR.: braun. UV.: λ_{max} 240 (4,08), 278 (3,33), 286 (3,32); λ_{min} 222 (3,90), 266 (3,19), 282 (3,26). IR.: 3215 (OH chel.), 1727 (Sechsring-Lacton), 1681 (Urethan chel.), 1603 (Acyldolin). NMR.: 9,03 (*S*; 1 H; OH), 7,70–7,00 (*M*; 4 arom. H), 3,93 (*S*; 3 H; >N-COOCH_3); Gesamtintegral 24 H. MS.: Infolge der thermischen Instabilität von **2** liessen sich keine konstanten MS.-Spektren erhalten. Bei sofortiger Aufnahme wurde ein starker Pik bei 396 (M^+) und ein kleiner Pik bei 410, offenbar M^+ eines Transmethylierungsproduktes von **2**, beobachtet. Nach längerem Heizen nahm der Pik 396 ab auf Kosten des Piks 410 und zweier Pike bei 352 und 338. Diese stammen von thermischen Umwandlungsprodukten von **2**^{*)}.

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (396,45) Ber. C 66,65 H 6,10 OCH_3 7,83% Gef. C 66,89 H 6,34 OCH_3 7,47%

2. *N(a), 11 β -Di-methoxycarbonyl-3-oxo-aspidofraksin* (**3**): 285 mg rohe Kopsin-pseudosäure (**2**) löste man in 20 ml abs. Methanol und leitete bis zur Sättigung getrocknetes HCl-Gas ein. Nach 1-stdg. Kochen unter Rückfluss wurde eingedampft und der Rückstand mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Äther aufgearbeitet. Der Ätherextrakt hinterliess nach dem Trocknen und Eindampfen 279 mg eines kristallisierten Produktes. Chromatographie an 12 g Silicagel mit Chloroform/Benzol 1/1 lieferte ein dünnschichtchromatographisch einheitliches Produkt, welches aus Aceton/Hexan mehrmals umkristallisiert wurde (110 mg). Smp. 183–184°. CR.: *nil.* KPR.: braun, nach blau verblassend. UV.: λ_{max} 242 (4,11), 283 (3,38); λ_{min} 226 (3,87), 266 (3,09); λ_{sch} 290 (3,35). IR.: 1742 (Sechsring-Keton), 1730 ($-\text{COOCH}_3$), 1709 (Urethan frei), 1600 (Acyldolin). NMR.: 7,73 (*D*; 1 H; $J = 7$ Hz; H-C(17)), 7,54–6,83 (*M*; 3 arom. H), 3,84 (*S*; 3 H; >N-COOCH_3), 3,57 (*S*; 3 H; $-\text{COOCH}_3$); Gesamtintegral 26 H. MS.: (> 30%): 410 (M^+ ; 77%), 378 (46%), 282 (33%), 267 (56%), 195 (32%), 180 (100%), 168 (37%), 116 (56%), 110 (37%).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ Ber. C 67,30 H 6,38 N 6,82 2OCH_3 15,12%
(410,47) Gef. „ 67,33 „ 6,30 „ 7,04 „ 15,20%

3. *N(a), 11 α -Di-methoxycarbonyl-3-oxo-aspidofraksin* (**4**): Zu einer aus 200 mg Natrium und 10 ml absolutem Methanol bereiteten Natriummethylat-Lösung liess man die Lösung von 254 mg des Esters **3** in 10 ml Methanol tropfen. Nach 48-stdg. Stehen unter Feuchtigkeitsausschluss bei 20° wurde die Mischung in eiskalte verd. HCl (geringer Überschuss) getropft. Im Vakuum wurde vom Methanol befreit und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Äther aufgearbeitet. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Ätherextraktes erhielt man 235 mg farblosen Lack, den man an 8 g Silicagel mit Chloroform/Benzol 2/8 chromatographierte. Die kristallisierte Hauptmenge von *N(a), 11 α -Di-methoxycarbonyl-3-oxo-aspidofraksin* wurde mehrmals aus Äther/Hexan umkristallisiert: Smp. 165–166°. Die Substanz lässt sich bei 180–190°/10^{–3} Torr unzersetzt destillieren. CR.: *nil.* KPR.: braun, nach blau verblassend. UV.: λ_{max} 243 (4,08), 281 (3,30), 289 (3,26); λ_{min} 224 (3,82), 267 (3,08), 287 (3,25). IR.: 1740 (Sechsring-Keton und $-\text{COOCH}_3$), 1712 (Urethan frei), 1605 (Acyldolin). NMR.: 7,68 (*D*; 1 H; $J = 8,5$ Hz; H-C(17)), 7,48–6,81 (*M*; 3 arom. H), 3,87 (*S*; 3 H; >N-COOCH_3), 2,99 (*S*; 3 H; $-\text{COOCH}_3$); Gesamtintegral 26 H. MS.: (> 20%): 410 (M^+ , 100%), 296 (24%), 282 (43%), 267 (51%), 239 (28%), 209 (22%), 194 (26%), 180 (65%), 168 (32%), 130 (23%), 116 (54%).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ (410,47) Ber. C 67,30 H 6,38% Gef. C 67,49 H 6,39%

4. *Kopsin-lacton* (**5**): 150 mg **3** in 7 ml Methanol versetzte man mit einem Überschuss von Natriumborhydrid. Nach 30-min. Stehen bei 20° wurde die Lösung in überschüssige, eiskalte verd.

*) S. eine später erscheinende Mitteilung.

HCl getropft und im Vakuum vom Methanol befreit. Nach dem Neutralisieren mit Natriumhydrogencarbonat und üblichem Aufarbeiten erhielt man ein kristallisiertes, einheitliches Produkt. Zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol/Äther ergab 110 mg farblose Kristalle, Smp. 240–243° (Zers.). CR.: *nil.* KPR.: braun. UV.: $\lambda_{\max}$ 243 (4,11), 280 (3,37), 287 (3,33); $\lambda_{\min}$ 222 (3,86), 265 (3,12), 284 (3,31). IR.: 1727 (Sechsring-Lacton), 1712 (Urethan frei), 1605 (Acylindolin). NMR.: 7,73 (breites D; 1 H; J = 7 Hz; H–C(17)), 7,45–6,99 (M; 3 arom. H), 5,64 (Q; 1 H; J = 9 und 4 Hz; H–C(3)), 3,87 (S; 3 H; $>\text{N}-\text{COOCH}_3$); Gesamtintegral 24 H. MS.: ($>20\%$): 380 (M^+ , 100%), 335 (40%), 293 (26%), 282 (35%).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (380,45) Ber. C 69,45 H 6,36 1OCH_3 8,16% Gef. C 69,26 H 6,49 OCH_3 8,19%

5. *N(a), 11 α -Di-methoxycarbonyl-3 β -hydroxy-aspido-fraktinin (6)*: 260 mg **4** gelöst in 10 ml wässrigem Methanol liess man mit überschüssigem Natriumborhydrid 30 Min. bei Raumtemperatur stehen. Anschliessend tropfte man die Reaktionslösung in eiskalte, überschüssige verd. HCl. Im Vakuum wurde stark eingeeengt, der Rückstand mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhielt 252 mg eines kristallisierten Produktes, welches mehrmals aus wenig Aceton/Äther umkristallisiert wurde. Smp. 175–177°. CR.: *nil.* KPR.: braun, nach blau verblassend. UV.: $\lambda_{\max}$ 246 (4,13), 280 (3,34); $\lambda_{\min}$ 224 (3,87), 268 (3,19); λ_{infl} 286–288 (3,29). IR.: 3534 (OH chel.), 1733 ($-\text{COOCH}_3$), 1684 (Urethan chel.), 1608 (Acylindolin). NMR.: 7,47 (breites D; 1 H; H–C(17)), 7,34–6,75 (M; 3 arom. H), 5,25–4,66 (M; 2 H), 3,92 (S; 3 H; $>\text{N}-\text{COOCH}_3$), 2,94 (S; 3 H; $-\text{COOCH}_3$); Gesamtintegral 28 H. MS.: ($>20\%$): 412 (M^+ , 100%), 369 (35%), 282 (25%), 265 (69%), 239 (68%), 143 (24%), 116 (32%), 109 (22%).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ Ber. C 66,97 H 6,84 2OCH_3 15,04%
(412,49) Gef. „ 66,93 „ 6,98 „ 15,15%

6. *Lactonisierung von 6 zu 5*: 5 mg **6**, gelöst in wenig abs. Methanol, tropfte man zu 5 ml 0,5 N methanolischer Natriummethylat-Lösung. Nach 48-stdg. Stehen bei Raumtemperatur wurde mit verd. HCl angesäuert und im Vakuum vom Methanol befreit. Nach dem Neutralisieren mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und üblicher Aufarbeitung erhielt man 2,2 mg Kopsin-lacton (**5**), das durch präp. Dünnschichtchromatographie von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial abgetrennt worden war. Die Identifizierung erfolgte durch Dünnschichtchromatographie und durch IR.-Spektren.

7. *CLEMMENSEN-Reduktion von 4*: 106 mg **4**, gelöst in 10 ml wässriger HCl (10/7), tropfte man während 1 Std. zu einer siedenden Mischung von wässriger HCl (10/7) und überschüssigem Zink-Amalgam. Nach einer weiteren Stunde Erhitzen unter Rückfluss wurde filtriert und mit Ammoniak bis zur Lösung des zunächst ausgefallenen Zinkhydroxids versetzt. Chloroformextraktion dieser Lösung ergab 88 mg eines Gemisches, das an 5 g Silicagel mit dem Gemisch Aceton/Hexan 2/3 chromatographiert wurde. Die ersten Fraktionen enthielten 19 mg *N(a), 11 α -Di-methoxycarbonyl-aspido-fraktinin (7)*, gefolgt von Spuren des Reduktionsproduktes **6**; die letzten Fraktionen ergaben 22 mg *N(a), 11 α -Di-methoxycarbonyl-3,4-dehydro-aspido-fraktinin (8)*.

Das zuerst eluierte *N(a), 11 α -Di-methoxycarbonyl-aspido-fraktinin (7)* wurde aus wenig Aceton/Äther umkristallisiert: Smp. 177–179°. CR.: *nil.* KPR.: braun. UV.: $\lambda_{\max}$ 247 (4,09), 281 (3,26), 289 (3,22); $\lambda_{\min}$ 224 (3,77), 268 (3,00), 287 (3,16). IR.: 1727 ($-\text{COOCH}_3$), 1695 (Urethan), 1603 (Acylindolin). NMR.: 7,58 (breites D; 1 H; H–C(17)), 7,41–6,81 (M; 3 arom. H), 3,83 (S; 3 H; $>\text{N}-\text{COOCH}_3$), 3,00 (S; 3 H; $-\text{COOCH}_3$); Gesamtintegral 28 ± 1 H. MS.: ($>10\%$): 396 (M^+ , 99%), 368 (25%), 337 (17%), 309 (16%), 265 (34%), 239 (36%), 143 (19%), 130 (14%), 124 (14%), 116 (100%), 109 (80%), 96 (57%).

Umkristallisation des langsamer wandernden *N(a), 11 α -Di-methoxycarbonyl-3,4-dehydro-aspido-fraktinins (8)* lieferte farblose Kristalle vom Smp. 197–199°. CR.: *nil.* KPR.: braun. UV.: $\lambda_{\max}$ 245 (4,09), 279 (3,34), 287 (3,29); $\lambda_{\min}$ 226 (3,87), 267 (3,19), 284 (3,27). IR.: 1709 (breite, schlecht aufgelöste Bande, $-\text{COOCH}_3$ und Urethan). MS.: 394 (M^+ , 100%), 379 (11%), 335 (18%), 307 (13%), 282 (51%), 115 (15%).

8. *Katalytische Hydrierung von 8 zu 7*: 1,40 mg **8** wurden in 10 ml 99-proz. Äthanol, denen 20% Eisessig zugesetzt waren, mit 30 mg Platinoxid (HERAEUS) und Wasserstoff hydriert. Nach 24 Min. war die Wasserstoff-Aufnahme konstant und betrug 0,097 ml (Ber. für 1 Mol.-Äqu.: 0,089 ml). Nach weiteren 30 Min. Hydrieren wurde vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Behandeln des Rückstandes mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat und Äther ergab ca. 1 mg eines ein-

heitlichen Produktes, welches sich dünnschichtchromatographisch (mehrere Systeme) mit N(a), 11 α -Di-methoxycarbonyl-aspidofraktinin (**7**) als identisch erwies.

9. *N(a), 11-Di-methoxycarbonyl-3-oxo-10, 11-dehydro-aspidofraktinin (9)*: 200 mg **3** oder **4**, gelöst in 2 ml abs. Pyridin, versetzte man mit dem Komplex aus 70 mg Chromtrioxid in 3 ml Pyridin. Nach 48 Std. Stehen bei Raumtemperatur wurde mit Wasser verdünnt und mit Chloroform erschöpfend ausgezogen. Der Chloroformauszug wurde hierauf zweimal mit 1N Salzsäure behandelt und anschliessend mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Chloroform-extraktes erhielt man 190 mg eines braunen Lackes, den man an einer Säule von 7 g Silicagel mit Chloroform/Benzol 6/4 chromatographierte. Die kristallisierte Hauptmenge (140 mg) wurde aus Methanol/Äther umkristallisiert und ergab farblose Kristalle vom Smp. 266–268°. CR.: *nil*. KPR.: *nil*. UV.: $\lambda_{\max}$ 239 (4,13), 316 (4,16); $\lambda_{\min}$ 224 (4,02), 272 (3,67); λ_{sch} ca. 290 (3,9). IR.: 1748 (Sechsring-Keton), 1706 (Urethan frei), 1658 ($\text{>N}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{COOCH}_3$), 1605 (Acylindolin), 1580 ($\text{>N}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{COOCH}_3$). NMR.: 7,74 (breites D; 1 H; $J = 9$ Hz; H-C(17)), 7,34–6,88 (4 H; in dieser Region erkennt man ein Singulett bei 7,09; 1 H; H-C(10)), 3,90 (D; 1 H; $J = 1$ –2 Hz; H-C(19)), 3,86 (S; 3 H; $\text{>N}-\text{COOCH}_3$), 3,58 (breites D; 1 H; $J = 15$ Hz; H β -C(8)), 3,36 (S; 3 H; C-COOCH₃), 3,22 (breites sextettartiges M mit grösster $J \approx 15$ Hz; 1 H; H α -C(8)), 2,95 (Q; 1 H; $J_1 = 19$ Hz; $J_2 = 3$ Hz; H β -C(4)), 2,49 (breites M; 1 H), 2,10–1,30 (8 H; in dieser Region erkennt man bei 1,93 ein Q; 1 H; $J_1 = 19$ Hz; $J_2 = 1$ –2 Hz; H α -C(4)); Gesamtintegral = 24 H. MS.: 408 (M^+ , 100%), 377 (10%), 320 (39%), 261 (14%).

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (408,44) Ber. C 67,63 H 5,92% Gef. C 67,55 H 5,93%

10. *Reduktion von 9 mit Zink und Salzsäure zu 4 und 7*: 10 mg **9** löste man in einem Gemisch von 10 ml 6N Salzsäure und 10 ml Methanol und versetzte mit überschüssigem Zinkstaub. Nach 30-min. Stehen bei 20° wurde vom Zinkstaub abfiltriert und das Filtrat in Vakuum vom Methanol befreit. Nach Versetzen mit überschüssigem wässrigem Ammoniak und Ätherextraktion konnten 9 mg eines Gemisches isoliert werden, das durch präp. Dünnschichtchromatographie in 7 mg **4** und 1 mg **7** getrennt werden konnte. Die Identifikation erfolgte dünnschichtchromatographisch und durch IR.-Spektren.

11. *N(a)-Methoxycarbonyl-3-oxo-10, 11-dehydro-aspidofraktinin (10)*: 267 mg **9**, in 4 ml peroxidfreiem Dioxan gelöst, versetzte man mit 12 ml 2N Salzsäure. Die Mischung wurde in einem Pyrex-Bombenrohr unter Hochvakuum eingeschmolzen und 1 Std. auf 90° erhitzt. Anschliessend befreite man im Vakuum vom Dioxan und erhielt nach Neutralisation mit Natriumhydrogencarbonat und erschöpfendem Ausäthern das sehr instabile Enamin **10** in quantitativer Ausbeute. IR.: 1745 (Sechsring-Keton), 1712 (Urethan frei), 1603 (Acylindolin), 1592 ($\text{>N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}$). Im Massenspektrometer zersetzte sich das Enamin, teilweise unter Bildung «dimerer» Ionen.

12. *N(a)-Methoxycarbonyl-3-oxo-aspidofraktinin (11)*: Frisch bereitetes Enamin **10** (220 mg), gelöst in einem Gemisch bestehend aus 5N wässriger Schwefelsäure und Methanol 1/1, tropfte man während 30 Min. zu einer siedenden Mischung von 20 ml 5N wässriger Schwefelsäure und Methanol 1/1 und überschüssigem Zinkpulver. Nach weiteren 30 Min. Kochen unter Rückfluss wurde vom Zink abfiltriert, dieses mit Methanol gewaschen und das Filtrat durch Einengen vom Methanol befreit. Nach üblichem Aufarbeiten erhielt man 187 mg eines einheitlichen Rohproduktes. Umkristallisation aus Benzol/Äther/Hexan lieferte das N(a)-Methoxycarbonyl-3-oxo-aspidofraktinin in farblosen Kristallen, Smp. 122–123°. CR.: *nil*. KPR.: braun, nach blau verblässend. UV.: $\lambda_{\max}$ 240 (4,12), 280 (3,37), 286–287 (3,33); $\lambda_{\min}$ 222 (3,82), 264 (3,07), 284–285 (3,32). IR.: 1740 (Sechsring-Keton), 1710 (Urethan frei), 1602 (Acylindolin). NMR.: 7,66 (D; 1 H; $J = 8$ Hz; H-C(17)), 7,40–6,90 (M; 3 H; 3 aromat. H), 3,84 (S; 3 H; $\text{>N}-\text{COOCH}_3$), 3,20–1,10 (17 H); Gesamtintegral = 24 H. MS.: 352 (M^+ , 100%), 351 (88%), 267 (24%), 123 (29%), 115 (24%), 109 (26%). Hochaufgelöster Molekularionen-Pik: Gef. $352,1770 \pm 0,0017$; Ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ 352,1787.

Die Verbindung **11** erhielt man auch direkt durch Reduktion von **9**, wie in Versuch 13 beschrieben.

13. *Reduktion von 9 zu 11*: Eine Probe von **9**, gelöst im Gemisch 5N wässriger $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{CH}_3\text{OH}$ 1/1, versetzte man mit Zinkstaub und erhitzte die Mischung 1 Std. unter Rückfluss. Nach Aufarbeitung (wie in Versuch 12 beschrieben) erhielt man in quantitativer Ausbeute ein Produkt, das

durch Dünnschichtchromatogramme und IR.-Spektren als N(a)-Methoxycarbonyl-3-oxo-aspidofraksin (11) identifiziert wurde.

14. 3-Oxo-aspidofraksin (12): 20 mg 11 gelöst in 4 ml Methanol, versetzte man mit dem gleichen Volumen 1N Natronlauge. Nach 3-stdg. Kochen unter Rückfluss in Stickstoff-Atmosphäre wurde mit 1N HCl angesäuert und im Vakuum vom Methanol befreit. Nach Alkalisieren mit Natriumhydrogencarbonat und Chloroformextraktion erhielt man nach dem Eindampfen 16 mg des wenig stabilen Verseifungsproduktes 12. Der dünnsschichtchromatographisch einheitliche, farblose Lack liess sich bei 100–120°/10⁻³ Torr unzersetzt destillieren. IR.: 3401 (NH), 1730 (Sechsring-Keton), 1613 (Indolin). MS.: 294 (M⁺, 100%), 265 (13%), 238 (27%), 237 (27%), 209 (27%), 156 (13%), 143 (13%), 96 (18%).

15. N(a)-Acetyl-3-oxo-aspidofraksin (13): 20 mg 11, gelöst in 4 ml Methanol, versetzte man mit 4 ml 1N Natronlauge. Nach 3-stdg. Kochen unter Rückfluss säuerte man mit verd. HCl an und befreite im Vakuum vom Methanol. Nach üblichem Aufarbeiten erhielt man in quantitativer Ausbeute das Verseifungsprodukt 12. Dieses wurde nun mit je 1 ml Essigsäureanhydrid und Pyridin versetzt und 6 Std. bei 80° gehalten. Die leicht braun gefärbte Lösung dampfte man im Vakuum vollständig zur Trockene ein und chromatographierte den Rückstand an 2 g Silicagel mit Chloroform/Benzol 4/1. Die chromatographisch einheitlichen Fraktionen wogen zusammengefasst 15 mg. Umkristallisation aus Äther/Hexan lieferte 10 mg reines N(a)-Acetyl-3-oxo-aspidofraksin vom Smp. 196–198°. $[\alpha]_D^{25} = -145^\circ \pm 10^\circ$ ($c = 0,045$; Methanol; aus ORD.). CR.: nil. KPR.: braun, nach blau verblassend. UV.: λ_{max} 250–252 (4,09); λ_{min} 228 (3,72); λ_{infl} 276–278 (3,54); λ_{sch} 286 (3,47). IR.: 1736 (Sechsring-Keton), 1661 (>N-COCH₃), 1603 (Acylindolin). MS.: 336 (M⁺, 64%), 294 (100%), 264 (11%), 237 (16%), 208 (19%). Hochaufgelöster Molekularionen-Pik: Gef. 336,1826 $\pm$ 0,0016; Ber. für C₂₁H₂₄N₂O₂ 336,1838. ORD.: siehe Fig. 2.

16. Reduktion von 11 zu N(a)-Methoxycarbonyl-aspidofraksin (14): 54 mg des Ketons 11, gelöst in 5 ml wässriger Salzsäure 10/7, tropfte man während 1 Std. zu einer siedenden Mischung bestehend aus frisch vorbereitetem Zinkamalgam und verd. Salzsäure 10/7; während weiterer 4 Std. wurde unter Rückfluss gekocht, wobei das verbrauchte Amalgam jeweils durch Zugabe von frischem ersetzt wurde. Nach üblichem Aufarbeiten erhielt man in quantitativer Ausbeute ein Rohprodukt, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton/Äther/Pentan reines N(a)-Methoxycarbonyl-aspidofraksin vom Smp. 140–141° lieferte. CR.: nil. KPR.: braun. UV.: λ_{max} 244 (4,15), 280 (3,41), 288 (3,38); λ_{min} 224 (3,80), 266 (3,17), 284–286 (3,37). IR.: 1695 (Urethan), 1605 (Acylindolin). MS.: 338 (M⁺, 53%), 337 (37%), 310 (25%), 124 (28%), 109 (100%). Hochaufgelöster Molekularionen-Pik: Gef. 338,1982 $\pm$ 0,0017; Ber. 338,1994, Summenformel C₂₁H₂₆N₂O₂.

17. (–)-Aspidofraksin (15): 40 mg N(a)-Methoxycarbonyl-aspidofraksin (14) löste man in 2 ml Methanol und versetzte bis zur Trübung mit 2 ml 1N Natronlauge. Nach 16-stdg. Erhitzen unter Rückfluss wurde mit verd. Salzsäure angesäuert und vom Methanol befreit. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 30 mg eines farblosen Lackes, der im wesentlichen aus Aspidofraksin und wenig Ausgangsmaterial bestand. Durch Chromatographie an einer Säule von 2 g Silicagel mit Aceton/Hexan 1/1 erhielt man 20 mg eines farblosen Lackes, der anschliessend bei 110°/10⁻³ Torr destilliert wurde. Das kristallin erstarrte Destillat erwies sich auf Grund der CR., von Dünnschichtchromatogrammen (mehrere Systeme), der ORD.-Kurve, der optischen Drehung: $[\alpha]_D^{22-25} = -23^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,737$; CHCl₃), der IR.-Spektren und des Massenspektrums als identisch mit natürlichem Aspidofraksin.

18. (+)-N(a)-Acetyl-aspidofraksin (16): 4 mg Aspidofraksin (15) (aus Kopsin) liess man mit Pyridin/Essigsäureanhydrid 1/1 während 18 Std. bei 20° im Dunkeln stehen. Nach üblichem Aufarbeiten wurde der Rückstand bei 120–130°/10⁻³ Torr destilliert. Das Destillat erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit natürlichem (+)-N(a)-Acetyl-aspidofraksin. ORD.-Kurve siehe Fig. 1; $[\alpha]_D^{25} = +34^\circ \pm 15^\circ$ ($c = 0,042$; Methanol; aus ORD.).

19. 2-Oxo-aspidofraksin (18) aus (–)-Minovincin (17) (vgl. [14]): 23,1 mg Minovincin erhitze man mit 10 ml 3N Salzsäure im evakuierten Rohr 5 Std. auf 105°. Anschliessend wurde mit Kaliumcarbonat alkaliert, mit Äther extrahiert und der nach dem Abdampfen des Äthers verbliebene Rückstand (18,9 mg) aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Smp. 183–183,5° (Lit.: 176° [15]). CR.: braun. KPR.: braun. IR.: 3350 (NH), 1716 (Sechsring-Keton), 1610 (Indolin). MS.: 294 (M⁺, 97%), 280 (62%), 265 (27%), 251 (94%), 194 (40%), 156 (41%), 144 (30%), 143 (36%), 138 (32%), 124 (34%), 115 (46%), 109 (100%).

20. *N(a)*-Acetyl-20-oxo-aspidofraktinin (**19**): 4 mg **18** aus **17** liess man mit Essigsäureanhydrid/Pyridin 1/1 48 Std. bei 20° stehen. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand an Silicagel mit Chloroform chromatographiert und anschliessend bei 135–145°/10⁻³ Torr destilliert. Man erhielt *N(a)*-Acetyl-20-oxo-aspidofraktinin als farblosen Lack. CR.: *nil*. KPR.: braun. MS.: 336 (*M*⁺, 100%), 294 (26%), 293 (24%), 138 (19%), 124 (20%), 109 (23%).

21. (–)-Aspidofraktinin (**15**) aus 20-Oxo-aspidofraktinin (**18**): 19 mg **18** (aus **17**) wurden mit überschüssigem Zinkstaub in einer Mischung von 9 ml Methanol/1 ml konz. Schwefelsäure 3,5 Std. gekocht. Nach dem Abfiltrieren des Zinkes und Nachwaschen mit Wasser konzentrierte man das Filtrat im Vakuum. Anschliessend wurde mit Wasser verdünnt, mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Das Rohprodukt enthielt ca. 80% Aspidofraktinin (Dünnschicht; 4 Systeme). Chromatographie an Silicagel mit Aceton/Hexan 1/3 lieferte 6,8 mg eines einheitlichen Produktes, das bei 100–120°/10⁻³ Torr destilliert wurde (6,5 mg). Das IR.-Spektrum des Destillates war identisch mit demjenigen von natürlichem (–)-Aspidofraktinin. $[\alpha]_D^{24} = -14^\circ \pm 7^\circ$ (*c* = 0,280; CHCl₃).

22. (+)-*N(a)*-Acetyl-aspidofraktinin (**16**) aus (–)-Minovincin (**17**): 6,5 mg **15** aus **17** wurden wie unter 20 beschrieben acetyliert und aufgearbeitet. Destillation bei 140°/10⁻² Torr (Luftbad) gab 3,6 mg eines einheitlichen Lackes, $[\alpha]_D^{25} = +32^\circ \pm 7^\circ$ (*c* = 0,07; Methanol; aus ORD.), der sich in allen Eigenschaften (Dünnschichtchromatogramme, IR. und ORD. (siehe Fig. 1)) als identisch mit natürlichem (+)-*N(a)*-Acetyl-aspidofraktinin ($[\alpha]_D^{25} = +32^\circ \pm 7^\circ$ (*c* = 0,07; Methanol; aus ORD.)) erwies. MS.: 322 (*M*⁺, 100%), 294 (41%), 279 (18%), 124 (28%), 109 (82%).

23. (–)-*N(a)*-Acetyl-3-oxo-aspidofraktinin (**13**) aus *N(a)*-Acetyl-kopsinylen (**21**): 18 mg **21** löste man in wenig Methanol und versetzte bis zur schwach sauren Reaktion mit verd. Salzsäure. Nach mehrmaligem Abdampfen mit Benzol liess sich das Hydrochlorid als farbloser Lack erhalten. Dieser wurde nun in zwei Hälften aufgeteilt und in zwei Ansätzen wie folgt oxydiert: Je 9 mg des Hydrochlorids löste man in einem Gemisch aus 6 ml Wasser und 6 ml Methanol und versetzte mit 60 mg Natriummetaperjodat. Zu der klaren Lösung wurden 1,5 ml ätherische Osmiumtetroxid-Lösung (enthaltend 25 mg OsO₄) gefügt. Man liess die Lösung 22 Std. bei 20° im Dunkeln stehen. Anschliessend vereinigte man die beiden Ansätze und leitete durch die Lösung SO₂ bis zur vollständigen Ausfällung des Osmiums. Im Vakuum wurde nun vom Methanol befreit, mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt hinterliess nach dem Eindampfen 14 mg eines Gemisches, das hauptsächlich aus **13** und Ausgangsmaterial bestand. Chloroformextraktion der wässrigen Phase lieferte 4 mg eines Gemisches, das zum grössten Teil aus Lactamen bestand. Chromatographie des Ätherextraktes (14 mg) an einer Säule von 2 g Silicagel mit Chloroform/Benzol 4/1 lieferte 4 mg weitgehend reines *N(a)*-Acetyl-3-oxo-aspidofraktinin (**13**). Die restlichen Fraktionen enthielten Ausgangsmaterial (8 mg). Aus einem dritten Ansatz konnten noch weitere 1,7 mg reines Keton **13** isoliert werden. Die vereinigten reinen Keton-Fractionen (5,7 mg) wurden bei 170–180°/10⁻³ Torr destilliert (4,9 mg) und anschliessend aus sehr wenig Äther umkristallisiert (3,1 mg). Smp. 195–197°. $[\alpha]_D^{25} = -151^\circ \pm 15^\circ$ (*c* = 0,04; Methanol; aus ORD.). Auf Grund des Smp. und Misch-Smp. (195–198°), sowie von Dünnschichtchromatogrammen, IR.- und Massenspektren und ORD.-Kurven (siehe Fig. 2) erwies sich die Verbindung aus *N(a)*-Acetyl-kopsinylen (**21**) als identisch mit dem Abbauprodukt **13** aus Kopsin (**1**).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. A. GORMAN, N. J. DASTOOR, M. HESSE, W. V. PHILIPSBORN, U. RENNER & H. SCHMID, *Helv.* **52**, 33 (1969).
- [2] T. R. GOVINDACHARI, B. R. PAI, S. RAJAPPA, N. VISWANATHAN, W. G. KUMP, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **45**, 1146 (1962); **46**, 572 (1963).
- [3] T. R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **46**, 433 (1963).
- [4] W. KLYNE, R. J. SWAN, B. W. BYCROFT, D. SCHUMANN & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 443 (1965).
- [5] W. KLYNE, R. J. SWAN, B. W. BYCROFT & H. SCHMID, *Helv.* **49**, 833 (1966).
- [6] M. HESSE, *Helv.* **50**, 42 (1967).
- [7] A. GUGGISBERG, M. HESSE, W. V. PHILIPSBORN, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **49**, 2321 (1966).
- [8] S. S. MALHOTRA & M. C. WHITING, *J. chem. Soc.* **1960**, 3812.
- [9] N. KUNESCH, B. C. DAS & J. POISSON, *Bull. Soc. chim. France* **1967**, 2155.

- [10] M. HESSE, «Indolalkaloide in Tabellen», S. 45, Springer Verlag, Heidelberg 1964.
- [11] C. DJERASSI, H. BUDZIKIEWICZ, R. T. OWELLEN, J. M. WILSON, W. G. KUMP, D. J. LE COUNT, A. R. BATTERSBY & H. SCHMID, *Helv.* **46**, 742 (1963).
- [12] B. W. BYCROFT, D. SCHUMANN, M. B. PATEL & H. SCHMID, *Helv.* **47**, 1147 (1964).
- [13] S. M. KUPCHAN, S. P. ERIKSEN & M. FRIEDMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 4159 (1962).
- [14] M. PLAT, J. LE MEN, M.-M. JANOT, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON, L. J. DURHAM & C. DJERASSI, *Bull. Soc. chim. France* **1962**, 2237.
- [15] H. K. SCHNOES & K. BIEMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 5693 (1964).
- [16] W. G. KUMP, D. J. LE COUNT, A. R. BATTERSBY & H. SCHMID, *Helv.* **45**, 854 (1962).
- [17] W. G. KUMP & H. SCHMID, *Helv.* **44**, 1503 (1961).
- [18] Z. M. KHAN, M. HESSE & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 1957 (1965).
- [19] D. W. THOMAS, H. ACHENBACH & K. BIEMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 3423 (1966).
- [20] CH. KUMP, J. SEIBL & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 1002 (1965).
- [21] H. H. A. LINDE, *Helv.* **48**, 1822 (1965).
- [22] J. M. FERREIRA FILHO, B. GILBERT, M. KITAGAWA, L. A. PAES LEME & L. J. DURHAM, *J. chem. Soc. (C)* **1966**, 1260.
- [23] W. KLYNE, R. J. SWAN, A. A. GORMAN, A. GUGGISBERG & H. SCHMID, *Helv.* **51**, 1168 (1968).
- [24] B. M. CRAVEN & D. E. ZACHARIAS, im Druck; B. M. CRAVEN, B. GILBERT & L. A. PAES LEME, *Chem. Comm.* **1968**, 955. Wir danken Prof. B. M. CRAVEN für die vorzeitige Zusendung von Kopien (22. Mai 1968).
- [25] B. GILBERT, J. M. FERREIRA, L. J. OWELLEN, C. E. SWANHOLM, H. BUDZIKIEWICZ, L. J. DURHAM & C. DJERASSI, *Tetrahedron Letters* **1962**, 59.
- [26] CH. KUMP & H. SCHMID, *Helv.* **45**, 1090 (1962).
- [27] C. DJERASSI, T. GEORGE, N. FINCH, H. F. LODISH, H. BUDZIKIEWICZ & B. GILBERT, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 1499 (1962).
- [28] B. GILBERT, A. DUARTE, Y. NAKAGAWA, J. A. JOULE, S. E. FLORES, J. AGUAYO BRISSELESE, J. CAMPELLO, E. P. CARRAZZONI, R. J. OWELLEN, E. C. BLOSSEY, K. S. BROWN JR. & C. DJERASSI, *Tetrahedron Letters* **21**, 1141 (1965).
- [29] H. ACHENBACH & K. BIEMANN, *Tetrahedron Letters* **1965**, 3239.
- [30] H. ACHENBACH & K. BIEMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 4944 (1965).
- [31] A. GUGGISBERG, T. R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **46**, 679 (1963).
- [32] C. DJERASSI, R. J. OWELLEN, J. M. FERREIRA & L. D. ANTONACCIO, *Experientia* **18**, 397 (1962).

8. Umbellamin, ein neues «dimeres» Indolalkaloid

130. Mitteilung über Alkaloide [1]

von **Y. Morita**, **M. Hesse** und **H. Schmid**

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(26. XI. 68)

Summary. Umbellamine (I; $C_{41}H_{48}N_4O_4$), a «dimeric» indole-indoline alkaloid, was isolated from the root bark of *Hunteria umbellata* (K. SCHUM.) HALL. F.; it is probably identical with the alkaloid hunterine (structure unknown) of NEUSS & CONE [14]. Thermolysis yielded (+)-eburnamenine (II), whereas a detailed mass spectrometric study of I, of its O-methyl and O-acetyl derivatives, and also of the derived diol V revealed the presence of a phenolic hydroxy-pseudo-oakuammigine group as second part, the benzene nucleus of the latter being linked to the C-14 atom of the eburnamenine component (present in the dihydro form).

The n.m.r. study of umbellamine and of its derivatives showed that the phenolic hydroxy group is either at C-10' or C-11' and that the dihydroeburnamenyl residue is connected to C-11' or C-10' of the pseudo-oakuammigine residue. A choice between these alternatives was possible by investigation of the hydroxylated base IX arising from the latter component, and obtained in small