

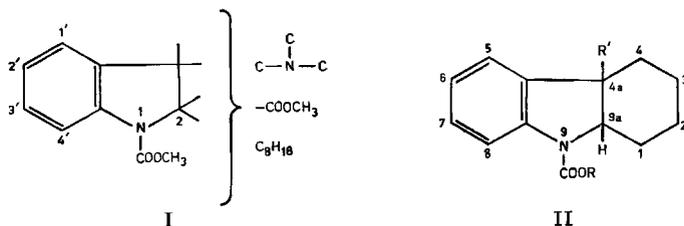
100. Die Struktur von Pleiocarpin, Pleiocarpinin und Kopsinin

(Vorläufige Mitteilung)

von W. G. Kump, D. J. Le Count, A. R. Battersby und H. Schmid

(6. III. 62)

Frühere Untersuchungen¹⁾²⁾ am Hauptalkaloid Pleiocarpin, $C_{23}H_{28}O_4N_2$, aus *Pleio-carpa mutica* BENTH. führten zur Partialformel I. Das Alkaloid enthält ausser dem aromatischen Ring noch 5 weitere, gesättigte Ringe; olefinische Doppelbindungen und C-Methylgruppen fehlen.



Das NMR.-Spektrum von Pleiocarpin (I) (alle Spektren in $CDCl_3$ bei 60 Mc/s) zeigt total 28 Protonen und die folgenden wichtigen Signale: Dublett mit Feinstruktur bei 463 c/s ($J = 7$ c/s; 1 H), das dem Proton an C-4' zugeschrieben wird; ein bei 430 c/s (3 H) zentriertes Multipllett, das von den übrigen aromatischen Protonen herrührt; ein Singlett bei 229 c/s (3 H der Urethangruppe) und ein weiteres Singlett bei 223 c/s (3 H der Methylester-Gruppierung). Ferner findet man starke Absorption bei ca. 180 c/s, wo Aspidospermin und verwandte Alkaloide charakteristisch absorbieren³⁾. Signale von C-Methylgruppen, olefinischen Protonen oder eines Protons am C-2 des Acylindolin-Systems³⁾ fehlen. Die Stellung 2 im Pleiocarpin ist daher voll substituiert, was auch aus den NMR.-Spektren von Modellverbindungen folgt: das Urethan II ($R = C_2H_5$, $R' = H$) zeigt nämlich ein Multipllett bei ca. 260 c/s (3 H; Proton an C-9a und Methylenprotonen der Estergruppierung) und ein Dublett bei 464 c/s ($J = 7$ c/s, Proton an C-8). Das Urethan II ($R = R' = CH_3$) wurde bei 56,4 Mc/s untersucht und liess ein bei 6,00 τ zentriertes Quartett und ein bei 2,28 τ gelegenes Dublett ($J = 7,9$ c/s) erkennen; diese Signale entsprechen den in der analogen Verbindung II ($R = C_2H_5$, $R' = H$) diskutierten Protonen.

Einen Einblick in das Skelett des Pleiocarpins vermittelte die Zinkstaubdestillation des Alkaloids, wobei man in der Fraktion der starken Basen 3,5-Diäthylpyridin (identifiziert als Pikrat) und in der Fraktion der schwachen Basen β -Äthylindol (charakterisiert als Pikrat) isolierte. Aus der letzteren Fraktion wurden ferner Mischkristalle von hauptsächlich 3-Methylcarbazol mit 3-Äthylcarbazol und Carbazol

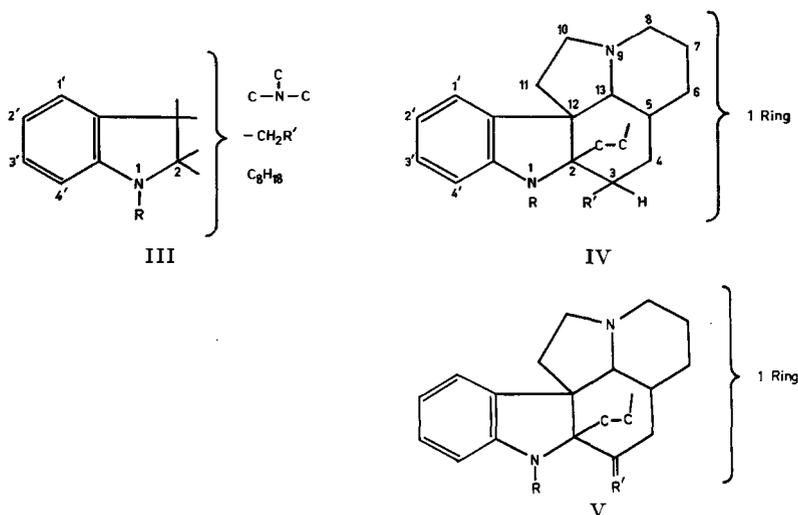
¹⁾ W. G. KUMP & H. SCHMID, *Helv.* 44, 1503 (1961); die vorliegende Publikation gilt als 2. Mitteilung dieser Serie.

²⁾ A. R. BATTERSBY & D. J. LE COUNT, *J. chem. Soc.* 1962, im Druck.

³⁾ C. DJERASSI, A. A. P. G. ARCHER, T. GEORGE, B. GILBERT, J. N. SCHOOLERY & L. F. JOHNSON, *Experientia* 16, 532 (1960).

isoliert. Diese zeigten folgende Eigenschaften: Smp. 190–200°; Gef. C 86,08 H 6,17 N 8,15%, Ber. für $C_{13}H_{11}N$: C 86,15 H 6,12 N 7,73%; typisches Carbazol-UV.-Spektrum mit λ_{max} [in $m\mu$ ($\log \epsilon$) in Alkohol] 235 (4,55); 258 (4,23); 294 (4,16); 326 (4,48), 337 (3,42); IR.-Bande (KBr) bei 3390 cm^{-1} (NH) und die für 3-substituierte Carbazole charakteristischen⁴⁾ Banden bei 805,747 und 726 cm^{-1} . Das NMR.-Spektrum der Mischkristalle zeigte ein Methylsignal bei 151 c/s wie authentisches 3-Methylcarbazol, sowie ein bei 168 c/s zentriertes Methylenquartett und ein bei 79 c/s gelegenes Triplett, die von der Äthylgruppe des 3-Äthylcarbazols stammen.

Milde Oxydation von Pleiocarpin mit Kaliumpermanganat gab eine chromatographisch trennbare Mischung eines 5-gliedrigen Lactams A und eines 6-Ringlactams B. Das Lactam A, $C_{23}H_{26}N_2O_5$, hat die folgenden Eigenschaften: Smp. 190°; UV.-Absorption wie Pleiocarpin¹⁾²⁾; IR.-Maxima (CCl_4): 1752 cm^{-1} (C-COOCH₃), 1727 cm^{-1} (N-COOCH₃), 1712 cm^{-1} (5-Ringlactam), 1605 cm^{-1} (Indolin). Lactam B, $C_{23}H_{26}N_2O_5$, schmolz bei 201–02°, zeigte dieselbe UV.-Absorption wie Lactam A und IR.-Maxima (CCl_4) bei 1757 cm^{-1} (C-COOCH₃), 1730 cm^{-1} (N-COOCH₃), 1672 cm^{-1} (6- oder mehrgliedriges Ringlactam), 1605 cm^{-1} (Indolin). Das Ausbleiben von Skeletumlagerungen während der Oxydation folgt aus der Beobachtung, wonach aus beiden Lactamen mit Lithiumaluminiumhydrid Kopsinylalkohol (III: R = H, R' = OH) und N_(a)-Methyl-kopsinylalkohol (III: R = CH₃, R' = OH) entstehen.



Die bisher erhaltenen und die im nächsten Abschnitt zu beschreibenden Ergebnisse erlauben die Partialformel I zur Formel IV (R = R' = COOCH₃) zu erweitern, in der der (C-2)-C-C-Rest zur Bildung des noch verbleibenden Ringes dient, wobei die C-Atome 8 und 10 als Verknüpfungsstellen wegfallen.

Die Lokalisierung und die Umgebung der C-COOCH₃-Gruppe liessen sich durch die folgenden Experimente abklären. Kopsinylalkohol (III: R = H, R' = OH) gab mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor Kopsinyljodid (III: R = H, R' = J), $C_{20}H_{25}N_2J$, Smp. 162° (Zers.), das bei der Reduktion mit RANEY-Nickel in Äthanol

⁴⁾ R. E. RICHARDS, J. chem. Soc. 1947, 979.

in Kopsinan (III: $R = R' = H$), $C_{20}H_{26}N_2$, Smp. 118° , übergang. Die Verbindung enthält nach KUHN-ROTH eine C-Methylgruppe, die im NMR.-Spektrum als bei 76 c/s ($J = 6$ c/s) zentriertes Dublett erscheint. Somit liegt im Kopsinan die Gruppierung $>CH-CH_3$ vor. Behandlung von Kopsinyljodid mit Kalilauge gab das ölige Kopsinylen (V: $R = H$, $R' = CH_2$), $C_{20}H_{24}N_2$, dessen Pikrat $C_{26}H_{27}N_5O_7$ bei $183-187^\circ$ schmolz (Zers.). IR.- und NMR.-Spektren zeigen die charakteristischen Banden für eine terminale Methylengruppe $>C=CH_2$: IR.-Maximum bei 876 cm^{-1} (CCl_4); im NMR. bei 296 c/s zentriertes Dublett (2 H) mit Feinstruktur, die die Gegenwart von mehr als einem allylischen Proton anzeigt.

OPPENAUER - Oxydation von $N_{(a)}$ -Methyl-kopsinylalkohol (III: $R = CH_3$, $R' = OH$) gab den entsprechenden Aldehyd, $N_{(a)}$ -Methyl-kopsinal (IV: $R = CH_3$, $R' = CHO$), $C_{21}H_{26}N_2O$, Smp. $131-132^\circ$, IR.-Bande bei 1710 cm^{-1} (Nujol), der mit Borhydrid zum Ausgangsalkohol reduziert wurde. WOLFF-KISHNER-Reduktion des Aldehyds gab $N_{(a)}$ -Methyl-kopsinan (III: $R = CH_3$, $R' = H$), $C_{21}H_{28}N_2$, Smp. $112-114^\circ$, NMR.: MethylDublett bei 78 c/s ($J = 6,5$ c/s). $N_{(a)}$ -Methyl-kopsinylalkohol liess sich in ein amorphes Mesylderivat (III: $R = CH_3$, $R' = OSO_2CH_3$) verwandeln, das beim Erhitzen drei Basen lieferte: eine ist $N_{(a)}$ -Methyl-kopsinylen (V: $R = CH_3$, $R' = CH_2$), $C_{21}H_{26}N_2$, Smp. $68-70^\circ$, IR.-Maximum bei 890 cm^{-1} ($CHCl_3$). Im NMR. geben die beiden Vinylprotonen ein bei 300 c/s zentriertes, 2×6 Linien enthaltendes Multiplett, welches als AB-Teil eines ABX_2 -Spektrums mit 3 verschiedenen Kopplungskonstanten analysiert werden kann. Von den beiden möglichen Strukturelementen

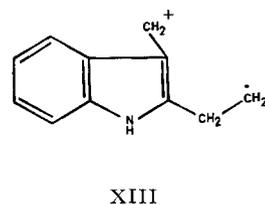
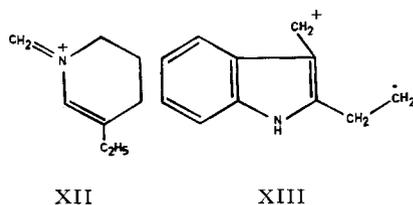
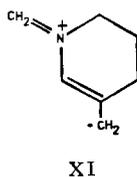
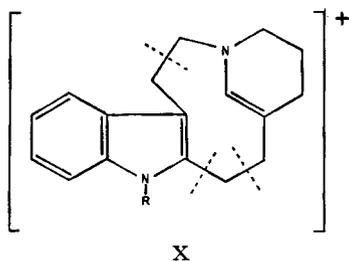
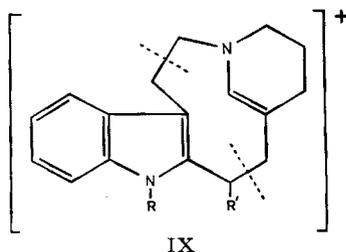
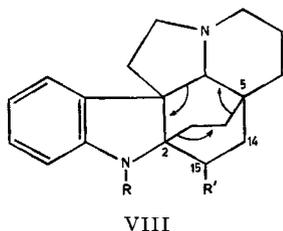
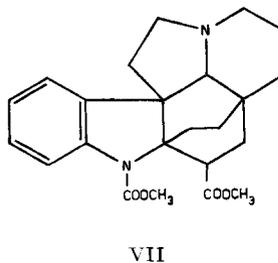
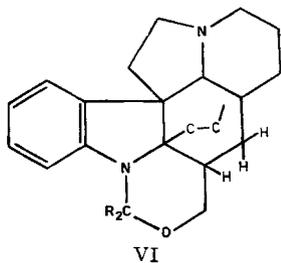


fällt letzteres wegen verschiedener Breite der beiden Sextette ausser Betracht. Katalytische Reduktion der Verbindung, die in sehr guter Ausbeute auch durch Alkaliwirkung auf das Mesylat III ($R = CH_3$, $R' = OSO_2CH_3$) erhalten wurde, lieferte $N_{(a)}$ -Methyl-kopsinan (III: $R = CH_3$, $R' = H$). - Das zweite Produkt der Mesylat-Pyrolyse stellt $N_{(a)}$ -Methyl-isokopsinylen, $C_{21}H_{26}N_2$, Smp. $124-126^\circ$, IR.-Maximum 815 cm^{-1} (Nujol), dar; die Verbindung enthält das System $CH_3-\overset{|}{C}=\overset{|}{C}H$, da sie bei der katalytischen Hydrierung langsam 0,9 Mol. Wasserstoff aufnimmt und im NMR. ein bei 122 c/s zentriertes Methyl-Dublett ($J = 1,5$ c/s) und ein teilweise aufgelöstes Quartett eines Vinylprotons bei 335 c/s enthält. Letzteres besitzt bei 1/3 Signalhöhe eine Bandenbreite, die dreimal der obenerwähnten Kupplungskonstante von 1,5 c/s entspricht. Dies weist darauf hin, dass das Vinylproton nur mit den drei allylischen Protonen der C-Methylengruppe koppelt. - Als dritte Base der Mesylat-Pyrolyse entstand eine Verbindung $C_{21}H_{26}N_2$ vom Smp. $132-133^\circ$, die sich nicht katalytisch hydrieren liess. Ein sehr wahrscheinlich analoges Produkt, $C_{20}H_{24}N_2$, Smp. $155-156^\circ$ wurde neben dem Kopsinylen (V: $R = H$, $R' = CH_2$) bei der Pyrolyse von Kopsinyljodid (III: $R = H$, $R' = J$) gebildet. Diese Base nahm bei der Perhydrierung (2N H_2SO_4 , PtO_2) 3,0 Mol. Wasserstoff auf und zeigte im NMR keine Signale von Vinylprotonen oder C-Methylgruppen.

Die zwei folgenden Experimente bestimmen die Position der C-COOCH₃-Gruppe: Kopsinylalkohol (III: $R = H$, $R' = OH$) reagierte mit Formaldehyd zum Carbinolaminäther VI ($R = H$), $C_{21}H_{26}N_2O$, Smp. $101-103^\circ$, der im NMR. (CCl_4) ein bei 269 c/s

zentriertes Quartett ($J = 7 \text{ c/s}$, 2 H) des AB-Systems in der Gruppierung $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{O}$ zeigte. Die Zuordnung basierte auf NMR.-Spektren geeigneter Modellverbindungen. Säurekatalysierte Hydrolyse des Carbinolaminäthers VI ($\text{R} = \text{H}$) gab Formaldehyd und Kopsinylalkohol (III: $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{OH}$). Der Kopsinylalkohol reagierte ferner mit Chlorameisensäure-benzylester in basischem Milieu zum cyclischen Urethan VI ($\text{R} = \text{O}$), $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$, Smp. 200–201°, mit einem Acylindolin-UV.-Spektrum und einem IR.-Maximum (Nujol) bei 1698 cm^{-1} , das einem sechsgliedrigen, cyclischen Urethan entspricht⁵⁾.

Die Formel VII für Pleiocarpin entspricht am besten den voranstehend diskutierten chemischen und spektroskopischen Befunden. Weitere Abbaustudien sind im Gange.



Die Strukturformel VII für Pleiocarpin erfährt eine Stütze durch massenspektrometrische Studien am Alkaloid und seinen Derivaten, wobei wir uns auf frühere Untersuchungen von BIEMANN⁶⁾ und DJERASSI⁷⁾⁸⁾ und ihren Mitarbeitern stützen

⁵⁾ E. E. VAN TAMELEN, L. J. DOLBY & R. G. LAWTON, *Tetrahedron Letters* 19, 30 (1960).

⁶⁾ K. BIEMANN, M. FRIEDMANN-SPITELLER & G. SPITELLER, *Tetrahedron Letters* 14, 485 (1961); K. BIEMANN & G. SPITELLER, *ibid.* 9, 299 (1961).

⁷⁾ B. GILBERT, J. M. FERREIRA, R. J. OWELLEN, C. E. SWANHOLM, H. BUDZIKIEWICZ, L. J. DURHAM & C. DJERASSI, *Tetrahedron Letters* 59 (1962).

⁸⁾ C. DJERASSI, T. GEORGE, N. FINCH, H. F. LODISH, H. BUDZIKIEWICZ & B. GILBERT, *J. Amer. chem. Soc.* 85 (1962), im Druck.

konnten. Das Massenspektrum (MS) von Kopsinan (VIII: $R = H$, $R' = CH_3$) (Molekulargewichtsspitze bei MZ 294) zeigte eine starke Spitze bei MZ 266. Die Abspaltung von 28 Masseneinheiten wurde in den MS zahlreicher Aspidosperma-Alkaloide gefunden und geht, wie in der Formel VIII ($R = H$, $R' = CH_3$) illustriert, auf den Verlust von Äthylen unter Bildung des Ions IX ($R = H$, $R' = CH_3$) zurück. Alternative Fragmentierung unter Spaltung der Bindungen 2,15 und 5,14 gibt das Ion X ($R = H$). Weitere Fragmentierung dieser Ionen könnte dann Anlass geben zu den beobachteten intensiven Spitzen bei den Massenzahlen 109, 124 und 157, die den Ionen XI, XII und XIII zugeschrieben worden sind. Das MS von Pleiocarpin (VII) zeigt die Molekulargewichtsspitze bei MZ 396, eine starke Spitze bei MZ 396-28 zusammen mit Spitzen bei den MZ 109, 124 und 157. $N_{(a)}$ -Methyl-kopsinylalkohol (VIII: $R = CH_3$, $R' = CH_2OH$) gibt ein ähnliches Spektrum mit der Molekelspitze bei MZ 324, einer starken Spitze bei MZ 324-28 und die MZ 109- und 124-Spitzen; im Spektrum fehlt die intensive Spitze bei MZ 157.

Im Hinblick auf die bekannten Zusammenhänge von Pleiocarpin mit Kopsinin resp. Pleiocarpinin¹⁾ lassen sich für die beiden letztgenannten Alkaloide die Strukturformeln VIII ($R = H$, $R' = COOCH_3$) bzw. VIII ($R = CH_3$, $R' = COOCH_3$) schreiben. Kopsinin (VIII: $R = H$, $R' = COOCH_3$) lässt sich aus Pleiocarpin (VII) durch alkalische Hydrolyse, gefolgt von Veresterung der entstandenen Aminosäure, bereiten. Formylierung von Kopsinin mit heisser Ameisensäure lieferte das $N_{(a)}$ -Formyl-derivat VIII ($R = CHO$, $R' = COOCH_3$), $C_{22}H_{26}N_2O_3$, Smp. 197°, während mit Chlorameisensäure-methylester Pleiocarpin entstand. Die Anwesenheit der Carbonsäureester-Gruppierung in VII findet damit eine Bestätigung.

Während der Abfassung dieses Manuskriptes erfuhren wir von Prof. C. DJERASSI (Stanford), dass er und seine Mitarbeiter für die Alkaloide *Refractin* und *Aspidofractin* unabhängig dasselbe Skelett abgeleitet haben wie wir für Pleiocarpin und seine Verwandten⁸⁾. Ein direkter Vergleich von $N_{(a)}$ -Formylkopsinin (VIII: $R = CHO$, $R' = COOCH_3$) mit Aspidofraktin und von Kopsinylalkohol (VIII: $R = H$, $R' = CH_2OH$) mit dem entsprechenden Reduktionsprodukt aus Desformyl-aspidofraktin zeigte die Identität der beiden Serien auf.

Wir danken Herrn Dr. R. I. REED (Glasgow) für die Aufnahme der Massenspektren, den Herren Drs. W. v. PHILIPSBORN und J. DEYRUP für Aufnahme zahlreicher NMR.-Spektren und wertvolle Diskussionen und den Herren Drs. L. M. JACKMAN (London) und D. SHAW (Liverpool) für Kernresonanzspektren von Modellverbindungen. Herrn Dr. B. WITKOP (Bethesda) sind wir für die Übersendung von 3,5-Diäthylpyridin-hydrochlorid zu Dank verbunden. W. G. K. dankt der Firma SANDOZ AG. (Basel) für die Gewährung eines Stipendiums und D. J. LE C. dem Department of Scientific and Industrial Research für ein Research Studentship.

SUMMARY

Chemical and spectroscopic evidence has led to the derivation of formulas VII, VIII ($R = CH_3$, $R' = COOCH_3$) and VIII ($R = H$, $R' = COOCH_3$) for pleiocarpine, pleiocarpinine and kopsinine, respectively.

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich
Chemistry Department, University of Bristol