

45. Umlagerungsreaktionen des Kopsins

von T. R. Govindachari, K. Nagarajan und H. Schmid

(19. XII. 62)

Kürzlich haben wir¹⁾ für Kopsin, das Hauptalkaloid aus *Kopsia fruticosa* (KER.) A. DC. die Konstitution I abgeleitet. Ungefähr zur selben Zeit haben SPITELLER, CHATTERJEE *et al.*²⁾ für das Alkaloid hauptsächlich auf Grund massenspektrometrischer Befunde die Formeln I und II vorgeschlagen, die letztere aber bevorzugt. Diese Formel steht aber mit der Chemie des Kopsins, namentlich den Ergebnissen des HOFFMANN'schen Abbaues, im Widerspruch¹⁾. Nicht verträglich mit II sind auch die am Kopsin und an seinen Derivaten beobachteten Umlagerungen, über die wir nachfolgend berichten.

Bei der Hydrolyse von Kopsin (I) mit heisser verd. Natronlauge entstehen unter CO₂-Abspaltung zwei isomere Verbindungen der Formel C₂₇H₂₂O₂N₂, nämlich Decarbomethoxy-kopsin (IV) und Decarbomethoxy-isokopsin (V). IV, pK_{MCS}^{*} = 5,41, kristallisiert als unscharf schmelzendes Hydrat und gibt eine rotorange Cer(IV)-sulfat-Reaktion. Im IR. zeigt IV neben OH- und NH-Banden eine Fünfringcarbonylbande bei 1757 cm⁻¹. Das UV.-Spektrum ist in Alkohol das eines Indolins, in konz. Salzsäure das eines Indolinium-Ions. Das in den gebräuchlichen Lösungsmitteln schwerer lösliche Isomere V vom Smp. 238–240° mit bräunlich-gelber Cer(IV)-sulfat-Reaktion und einem pK_{MCS}^{*} = 5,36 zeigt im IR. ebenfalls OH- und NH-Banden und Fünfringketon-Absorption bei 1750 cm⁻¹, im UV. typische Indolinabsorption⁴⁾.

In 0,01N Natronlauge in wäss. Dioxan stellt sich zwischen IV und V schon in wenigen Min. bei 20° ein Gleichgewicht ein, in dem IV vorherrscht; in Sodalösung erfolgt die Gleichgewichtseinstellung wesentlich langsamer. In Natriumhydrogencarbonat-Lösung sind IV und V praktisch stabil; dasselbe gilt auch für Lösungen in kalter 2N Salzsäure. Heisse konz. Salzsäure sowie Erhitzen der Verbindungen auf 180° bewirkt wiederum Isomerisierung; auch in diesen Fällen ist IV bevorzugt.

Es ist somit verständlich, dass auch bei der säurekatalysierten Decarbomethoxylierung von Kopsin (I) ein Gemisch aus IV und V resultiert. Teilweise Decarboxymethylierung wird auch beim Erhitzen von Kopsin auf 230–240° beobachtet, wobei sich wiederum IV und V bilden.

1) T. R. GOVINDACHARI, B. R. PAI, S. RAJAPPA, N. VISWANATHAN, W. G. KUMP, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* 45, 1146 (1962).

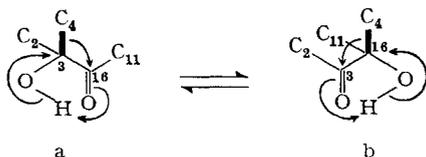
G. SPITELLER, A. CHATTERJEE, A. BHATTACHARYA & A. DEB, *Naturwissenschaften* 49, 279 (1962); *Mh. Chem.* 93, 1220 (1962).

A. CHATTERJEE & A. DEB, *Science and Culture* 28, 195 (1962).

3) Diese Verbindung wurde schon von T. R. GOVINDACHARI, S. RAJAPPA & N. VISWANATHAN,

4) *J. sci. industr. Res.* 20 B, 557 (1961), beschrieben. Die Hydrolyse von Kopsin wurde zuerst von A. BHATTACHARYA, A. CHATTERJEE & P. K. BOSE, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 3370 (1949), und A. BHATTACHARYA, *ibid.* 75, 381 (1953), studiert. Vielleicht ist ihr «Kopsidin» identisch mit Decarbomethoxy-kopsin und das «Kopsidin» = «Isokopsidin» von A. K. BHATTACHARYA, *Science and Culture* 22, 120 (1956), identisch mit Decarbomethoxy-isokopsin.

Wir nehmen an, dass die gegenseitigen Umwandlungen von IV und V auf äusserst glatt verlaufende Acyloin-Umlagerungen zurückzuführen sind:



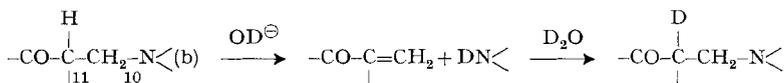
In beiden Fällen ist die wandernde Bindung C(3)-C(4) bzw. C(16)-C(4) ungefähr parallel zu den π -Orbitalen der ursprünglichen und der sich entwickelnden Carbonylgruppe angeordnet. Für derartige Umlagerungen sind zahlreiche Beispiele bekannt⁵⁾ 5a).

Die Eigenschaften von IV und V erlauben keine Aussage, welche den Strukturen a oder b IV oder V zuzuschreiben ist. Versuche, aus IV oder V mit Chlorkohlensäuremethylester und Pyridin oder Natriumhydrogencarbonat Kopsin (I) zu erhalten, waren erfolglos⁶⁾.

Die α -KetoIgruppierung im Kopsin (I) sollte durch Acyloinumlagerung die Bereitung des Isokopsins der Formel III ermöglichen. Alkalikatalysierte Umlagerung erweist sich aber als ungeeignet, da selbst unter Bedingungen, unter denen Kopsin nur teilweise reagiert, das Reaktionsprodukt nur aus IV und V besteht. Erhitzen von Kopsin in Substanz über den Smp. oder Behandlung mit heisser konz. Salzsäure gibt neben IV und V etwas Isokopsin (III). Präparativ lässt sich III durch kurzes Erhitzen von I in Tetralin gefolgt von chromatographischer Reinigung des Reaktionsproduktes an sauren Aluminiumoxidkolonnen bereiten. Das reine, bei 190-192° schmelzende Isokopsin ist wie Kopsin eine schwache Base ($pK_{MCS}^* = 4,44$);

⁵⁾ Für einführende Literaturzitate siehe Y. MAZUR & M. NUSSIM, *Tetrahedron Letters* 22, 817 (1961). – N. L. WENDLER, D. TAUB & R. W. WALKER, *Tetrahedron* 11, 163 (1960). – Beispiele für unter milden basischen Bedingungen verlaufende Umlagerungen: C. W. SHOPPEE & D. A. PRINS, *Helv.* 26, 201 (1943); H. KAKISAWA, M. KURONO, S. TAKAHASHI & Y. HIRATA, *Tetrahedron Letters* 2, 59 (1961); D. G. HARDY, W. RIGBY & D. P. MOODY, *J. chem. Soc.* 1957, 2955; Beispiel für eine durch LEWIS-Säuren katalysierte Umlagerung: R. B. TURNER, M. PERELMAN & K. T. PARK, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 1108 (1957); Beispiel für eine thermische Umlagerung: D. K. FUKUSHIMA, S. DOBRINER, M. S. HEFFLER, T. H. KRITCHEVSKY, F. HERLING & G. ROBERTS, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 6585 (1955).

^{5a)} Bei der Hydrolyse von Kopsin (I) mit 1N NaOD in D₂O-Dioxan bei 20° entsteht ein Gemisch aus monodeuteriertem IV und V. Die massenspektrometrische Untersuchung (siehe experimenteller Teil) zeigt, dass das Deuterium nicht am N(a), sondern wahrscheinlich am C-11 haftet. Diese überraschende Inkorporation von D könnte durch eine reversible Eliminationsreaktion



bewirkt werden. (Vgl. die reversible HOFMANN-Reaktion beim Conessin: H. FAVRE, R. D. HAWORTH, J. MCKENNA, R. G. POWELL & G. H. WHITFIELD, *J. chem. Soc.* 1953, 1115.) Andererseits könnte Deuterium auch über das 11,16-Enolat (oder das 11-Carbanion: U. SCHÖLLKOPF, *Angew. Chem.* 72, 147 (1960)) eingeführt worden sein. Es ist eine strittige Frage, ob die BREDT'sche Regel bei I noch gilt. (Vgl. E. L. ELIEL, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, p. 301-302, New York 1962.)

⁶⁾ GOVINDACHARI *et al.*⁴⁾ erhielten aus V mit Chlorkohlensäure-äthylester in geringer Ausbeute nur die O-Carbäthoxyverbindung.

sein UV.-Spektrum ist demjenigen von I sehr ähnlich. Im IR. findet sich die Bande des Fünfringketons bei 1761 cm^{-1} . Gegenüber dem Spektrum von Kopsin ist die OH-Bande bei 3509 cm^{-1} um 241 cm^{-1} und die N-COOCH_3 -Bande bei 1706 cm^{-1} um 27 cm^{-1} nach grösseren Wellenzahlen verschoben, d. h. eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem H-Atom der Hydroxylgruppe und dem Carbonyl-Sauerstoff der Urethangruppierung besteht nicht mehr. Entsprechend werden in der Aromatenregion des 60 MHz-NMR. -Spektrums⁷⁾ von III nur die Signale von 4 Protonen beobachtet; das im Spektrum von I bei 433 Hz herausstechende Singlett der chelierten Hydroxylgruppe fehlt. Die Aromatenprotonen in III sind in zwei Signalgruppen von je zwei Protonen aufgespalten, die bei ca. 430 und ca. 465 Hz zentriert sind⁸⁾, während das breite Aromatenmultiplett des Kopsins (I) bei ca. 440 Hz zentriert ist. Das N-Carbomethoxysinglett im Spektrum von III ist bei 235 Hz lokalisiert; zwischen 240 und 405 Hz tritt keine Absorption auf. Auf Grund dieser Daten ist dem Isokopsin die Strukturformel III zuzuweisen.

Beim Erhitzen von Isokopsin (III) in Tetralin wird die Base wieder teilweise in Kopsin (I) umgewandelt. Das so erhaltene Kopsin ist dünn-schichtchromatographisch und infrarotspektroskopisch identifiziert worden. Basenkatalysierte Hydrolyse von III führt zum selben Gemisch von IV und V, wie es bei der entsprechenden Hydrolyse von I erhalten wird. Andere Experimente sind daher nötig, um IV und V zu identifizieren, wobei man Kopsinderivate mit reduzierter Ketogruppe zu verwenden hat, die nicht mehr die Acyloin-Umlagerung eingehen können.

Natriumborhydrid-Reduktion von Isokopsin (III) liefert das thermisch weitgehend stabile Dihydro-isokopsin (XII; Smp. $160,5\text{--}162,5^\circ$; UV.: N-Acylindolin), das noch als krist. Pikrat charakterisiert wurde. XII ist deutlich verschieden von Dihydro-kopsin-A (VI) und Dihydro-kopsin-B (IX)¹⁾. Im NMR.-Spektrum von XII erkennt man bei 235 Hz das Singlett der Carbomethoxygruppe (3 H) und bei 252 Hz ein etwas breites Singlett ca. (1 H) des H-Atoms an C-3. Durch Acetylierung von XII erhält man ein chromatographisch einheitliches, amorphes O-Acetat XIV (IR.-Banden bei 3497 (OH), 1730 (OCOCH_3) und 1678 cm^{-1} (N-COOCH_3)), dessen krist. Pikrat $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{O}_{12}\text{N}_5$ bei $186\text{--}187,5^\circ$ unter Zersetzung schmilzt. Das NMR.-Spektrum von XIV enthält die Methylsignale der Carbomethoxy- und der O-Acetylgruppe bei 235 bzw. 121 Hz ; das breite Singlett des Protons an C-3 erscheint jetzt bei 308 Hz ($\Delta = 56\text{ Hz}$)⁹⁾, womit bewiesen ist, dass die sek. Hydroxylgruppe in XII acetyliert wird¹⁰⁾.

Durch Hydrolyse mit verd. Lauge bildet sich aus XII unter CO_2 -Abspaltung das krist. Decarbomethoxy-dihydro-isokopsin (XIII) mit rotoranger Cer(IV)-sulfat-Reaktion und einem Indolin-UV.-Spektrum. Dieselbe Verbindung resultiert – neben

7) Die NMR.-Spektren wurden in CDCl_3 aufgenommen; chemische Verschiebungen relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard.

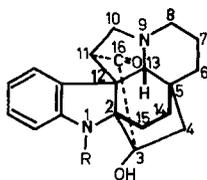
8) Eines der Protonen, nämlich dasjenige an C-4, wird durch die Urethangruppierung nach kleineren Feldstärken verschoben (vgl. 1)). Das zweite bei kleinen Feldstärken auftretende Aromatenproton ist wahrscheinlich dasjenige an C-1'. Vermutlich spielt hier das N(b) eine Rolle, dessen Abstand vom H an C-1' in III deutlich kleiner ist als in I.

9) Vgl. L. M. JACKMAN, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, p. 55, London 1959.

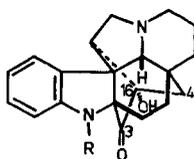
10) Auch im NMR.-Spektrum des krist. Pikrates in Hexadeutero-aceton erscheint das Signal des 3-ständigen Protons als breites Singlett bei 305 Hz .

einer kleineren Menge vermutlich des C-3-Epimeren – bei der Borhydrid-Reduktion von V¹¹⁾, das somit Decarbomethoxy-isokopsin darstellt.

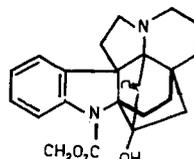
Formelschema



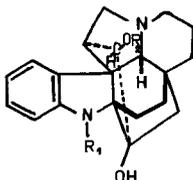
I R = COOCH₃
IV R = H



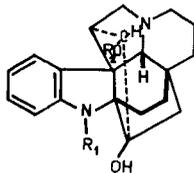
III R = COOCH₃
V R = H



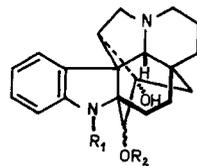
II



VI R₁ = COOCH₃; R₂ = H
VII R₁ = R₂ = H
VIII R₁ = R₂ = COCH₃



IX R₁ = COOCH₃; R₂ = H
X R₁ = R₂ = H
XI R₁ = R₂ = COCH₃



XII R₁ = COOCH₃; R₂ = H
XIII R₁ = R₂ = H
XIV R₁ = COOCH₃; R₂ = COCH₃

Die Verbindung IV muss dann Decarbomethoxy-kopsin repräsentieren. Um dies zu beweisen, hat man zunächst die beiden Epimeren Dihydrokopsin-A (VI)¹²⁾ und Dihydrokopsin-B (IX) durch längeres Erwärmen mit verd. Lauge decarboxymethyliert. Aus dem ersteren bildet sich das kristalline, keinen definierten Smp. zeigende Decarbomethoxy-dihydro-kopsin-A (VII). Auch das schön kristallisierende Hydrochlorid von VII besitzt keinen definierten Smp. Bei der Sublimation von VII tritt zum Teil Epimerisierung zum Decarbomethoxy-dihydro-kopsin-B (X) ein. Mit Pyridin-Essigsäureanhydrid resultiert aus VII eine amorphe N,O-Diacetylverbindung VIII mit IR.-Banden bei 3215 cm⁻¹ (cheliertes Hydroxyl), 1736 cm⁻¹ (O-Acetyl) und 1626 cm⁻¹ (cheliertes N-Acetyl); im NMR.-Spektrum erkennt man die Signale der O-Acetylgruppe bei 129 Hz, der N-Acetylgruppe bei 152 Hz und des Protons an C-16 als Dublett mit nicht aufgelöster Feinstruktur bei 290 Hz (1 H; *J* ~ 7–8 Hz). Die chelierte Hydroxylgruppe an C-3 erscheint als scharfes Singlett bei 466 Hz (1 H). Auch im NMR.-Spektrum von O-Acetyl-dihydro-kopsin-A¹³⁾ wird das Signal des C-16-Protons als Feinstruktur zeigendes Dublett bei 298 Hz (1 H; *J* ~ 8–9 Hz) gefunden; das Signal der chelierten tertiären Hydroxylgruppe wird bei 430 Hz beobachtet.

Das aus Dihydro-kopsin-B (IX) durch Verseifung erhaltene Decarbomethoxy-dihydro-kopsin-B (X) schmilzt bei 178–180° und 190–191° und liefert eine N,O-Diacetylverbindung XI mit einem N-Acylindolin-Chromophor und mit IR.-Banden bei 3175 cm⁻¹ (cheliertes Hydroxyl), 1736 cm⁻¹ (O-Acetyl) und 1627 cm⁻¹ (N-Acetyl).

¹¹⁾ Die Reduktion von V wurde schon von GOVINDACHARI *et al.*⁴⁾ erwähnt.

¹²⁾ Dihydro-kopsin-A ist thermisch stabil; es wird mit Basen wesentlich langsamer hydrolysiert als Kopsin, was offenbar auf die Abwesenheit der 16-ständigen Ketofunktion zurückzuführen ist.

¹³⁾ Siehe GOVINDACHARI *et al.*, zitiert in ⁴⁾.

Das NMR.-Spektrum von XI zeigt die Singlette der beiden Acetylgruppen bei 118 bzw. 150 Hz; das Proton der chelierten Hydroxylgruppe an C-3 erscheint als Singlett bei 477 Hz (1 H); durch mehrstündiges Erhitzen von XI mit D₂O-Dioxan lässt sich dieses Singlett fast zum Verschwinden bringen (vgl.¹⁴). Das Signal des C-16-Protons ist ein Singlett (1 H) bei 288 Hz. Die Beobachtung, dass im Spektrum von VIII dieses Signal, wie schon erwähnt, als Dublett mit $J \sim 7-8$ Hz auftritt, bestätigt die schon früher für die Dihydro-kopsine abgeleitete Stereochemie am Zentrum 16¹). (Erwartete Kupplungskonstanten in VIII ~ 8 Hz, XI ~ 2 Hz¹⁴.)

Bei der Natriumborhydrid-Reduktion von IV entstehen nun die beiden Decarbomethoxy-dihydro-kopsine-A und -B, letzteres in überwiegender Menge. Damit ist gezeigt, dass IV tatsächlich Decarbomethoxykopsin ist.

Nachstehend sind dünn-schichtchromatographisch R_f-Werte der besprochenen Verbindungen zusammengestellt. Im experimentellen Teil finden sich noch Rotationsdispersionskurven einiger Kopsinderivate.

Relative R_f-Werte auf Kieselgel G nach STAHL (MERCK) mit Chloroform-7% Methanol

Kopsin (I)	1
O-Acetyl-dihydro-isokopsin (XIV)	1,03
O, N-Diacetyl-decarbomethoxy-dihydro-kopsin-B (XI)	0,95
Fruticosin	0,86
Isokopsin (III)	0,82
Dihydro-isokopsin (XII)	0,80
Decarbomethoxy-isokopsin (V)	0,75
Decarbomethoxy-kopsin (IV)	0,67
Dihydrokopsin-B (IX)	0,59
Dihydrokopsin-A (VI)	0,48
Decarbomethoxy-dihydro-kopsin-B (X)	0,41
Decarbomethoxy-dihydro-isokopsin (XIII)	0,25
Decarbomethoxy-dihydro-kopsin-A (VII)	0,05

GOVINDACHARI *et al.*⁴) isolierten aus *Kopsia fruticosa* neben Kopsin (I) ein als Fruticosin bezeichnetes Nebenalkaloid¹⁵). Dieses bei 221–223°¹⁶) schmelzende Alkaloid ist entgegen der Ansicht von CHATTERJEE *et al.*³) weder mit Decarbomethoxykopsin (IV) noch mit Decarbomethoxy-isokopsin (V) identisch (vgl. Tabelle 1 und ⁴)). Andererseits haben wir festgestellt, dass sich in einem bei 20° mit reinem Methanol bereiteten Extrakt der getrockneten Blätter von *Kopsia fruticosa* dünn-schichtchromatographisch Decarbomethoxykopsin und Decarbomethoxy-isokopsin nachweisen lassen¹⁷). Das gleichzeitige Vorkommen von N_(a)-unsubstituierten und N_(a)-carbomethoxylierten Indolinalkaloiden ist schon beobachtet worden (vgl. z. B.¹⁸)).

Unser herzlicher Dank gilt Herrn Dr. H. HÜRZELER, CIBA AKTIENGESELLSCHAFT (Basel), für die Aufnahmen der Rotationsdispersionskurven, Herrn Dr. J. SEIBL (Zürich) für die Aufnahme von Massenspektren und Herrn Dr. B. R. PAT (Madras) für die Überlassung von Kopsin. Der eine von uns (K. N.) dankt der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT bestens für ein Stipendium. Die Arbeit

¹⁴) H. CONROY in «Advances in Organic Chemistry», Vol. 2, p. 310 ff, New York 1960; K. L. WILLIAMSON & W. S. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. 83, 4623 (1961).

¹⁵) Ein ebenfalls als Fruticosin bezeichnetes Alkaloid, das sich beim Erhitzen oberhalb 310° ohne zu schmelzen zersetzt, ist nach ³) von A. BHATTACHARYA (D. SC. Thesis, University of Calcutta, 1956) isoliert worden.

¹⁶) Fruticosin schmilzt auf dem KOFLER-Block bei 221–223°; früher wurde Smp. 232° gefunden.

¹⁷) Versuche zur präparativen Isolierung dieser Basen sind im Gange.

¹⁸) W. G. KUMP & H. SCHMID, Helv. 44, 1503 (1961).

wurde in dankenswerter Weise durch den SCHWEIZ. NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG unterstützt.

Experimenteller Teil¹⁹⁾

1.1. *Isokopsin (III)*: 0,30 g Kopsin (I) wurden mit 12 ml frisch über Natrium destilliertem Tetralin 7 Min.^{19a)} unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum eingedampft (Badtemperatur unter 100°). Nach Zugabe von Äther zu dem noch etwas Tetralin enthaltenden Rückstand kristallisierte 0,125 g fast reines Kopsin aus. Dieses wurde abgesaugt, das Filtrat eingedampft und der Rückstand in Chloroformlösung an 40 g (15 × 2 cm) Aluminiumoxid chromatographiert. Das verwendete Aluminiumoxid MERCK (nach BROCKMANN) war gründlich mit 2N Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen und mehrere Std. bei 140° getrocknet worden; eine wäss. Aufschlemmung des Adsorbens zeigte ein pH von 3–4²⁰⁾. Die ersten 20 ml Chloroform eluierten noch vorhandenes Tetralin. Die nächsten 40 ml (26 mg) enthielten neben etwas Kopsin und Isokopsin eine Substanz mit einem etwas höheren Rf-Wert als Kopsin. Die nächsten 200 ml Chloroform eluierten 50 mg Kopsin. 350 ml Chloroform mit 1 und 2% Methanol eluierten 131 mg weitgehend reines Isokopsin. Die folgenden 300 ml Eluat enthielten 20 mg eines aus Isokopsin und Hydrolyseprodukten bestehenden Gemisches.

Das erhaltene Isokopsin wurde in siedendem Äther gelöst. Der dabei abgetrennte unlösliche Teil (15 mg) bestand hauptsächlich aus Isokopsin-hydrochlorid, wie Dünnschichtchromatogramme der freien Base zeigten. Der klare Ätherauszug lieferte nach dem Einengen reines Isokopsin, das nochmals aus Äther umkristallisiert wurde. Smp. 190–192° nach vorhergehendem Sintern. Die Schmelze bestand laut Dünnschichtchromatogrammen aus einem ungefähr gleichteiligen Gemisch von Kopsin und Isokopsin. Das reine Isokopsin wurde zur Analyse mehrere Std. bei 70° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{26} = -82,2 \pm 2^\circ$ ($c = 2,00$; CHCl_3)²¹⁾. – IR.-Spektrum (CHCl_3): 3509 (OH); 1761 (Fünfring-Keton); 1706 (N-COOCH₃) 1600 (Indolin); in CCl_4 ($c = 2,5 \times 10^{-4}$ m): 3509 (freies OH). UV.-Spektrum λ_{max} : 245 (4,11); 282 (3,43); 288 (3,41); λ_{min} : 224 (3,84); 267 (3,20) 286 (3,37). – NMR.-Spektrum: siehe theoretischer Teil.

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$ (380,43) Ber. C 69,45 H 6,36 N 7,36% Gef. C 69,37 H 6,43 N 7,34%
Äquivalentgewicht Gef. 378; $\text{pK}_{\text{MCS}}^* = 4,44$ ²¹⁾.

Dünnschichtchromatographisch nachweisbar entstand Isokopsin neben anderen Produkten beim Schmelzen und Sublimieren von Kopsin, bei einstündiger Einwirkung von konz. Salzsäure auf Kopsin bei 100° und bei der Umsetzung von Decarboxymethoxy-isokopsin mit Chlorkohlensäuremethylester in wäss. Dioxan bei Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat während 3 Std. bei 95°.

1.2. *Isomerisierung von Isokopsin zu Kopsin*: Eine Lösung von 20 mg reinem Isokopsin in Tetralin wurde 7 Min. zum Sieden erhitzt und dann wie vorher beschrieben aufgearbeitet. Nach Chromatographie an säurebehandeltem Aluminiumoxid erhielt man 6 mg Kopsin, 3 mg einer Mischung von Kopsin und Isokopsin und 9 mg rohes Isokopsin. Das Kopsin wurde dünnschichtchromatographisch und durch das IR.-Spektrum (CHCl_3) identifiziert.

1.3. *Vergleichende Hydrolyse von Kopsin und Isokopsin*: Je 20 mg Kopsin und Isokopsin wurden getrennt in je 1 ml Dioxan und 5 ml 2-proz. wäss. Natronlauge gelöst. Nach 2 Std. Stehen bei Raumtemperatur hat man jede der Lösungen mit 2 ml 2N Salzsäure versetzt, im Vakuum eingedampft, die Rückstände mit je 2 ml Wasser versetzt und nochmals zur Trockene gebracht. Anschliessend wurden die Rückstände mit je 5 ml einer gesättigten wäss. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, die Lösungen mit Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformphasen nach dem Trocknen eingedampft. Aus beiden Versuchen erhielt man je 16 mg eines Produktes, das

¹⁹⁾ Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt. Alle Eindampfoperationen wurden bei 40° im Rotationseindampfer bei 14 Torr ausgeführt. Dünnschichtchromatogramme hat man auf Kiesel G (MERCK) mit Chloroform-7% Methanol vorgenommen, präparative Chromatogramme an Kieselgel (MERCK; 0,05–0,2 mm). UV.-Spektr. in 95-proz. Alkohol; Angaben in $\mu\epsilon$ (log ϵ). Farbreaktionen mit Cer(IV)-sulfat (Helv. 29, 1853 (1946); 33, 512 (1950), und Kaliumjodo-platinat-Lösung (Helv. 35, 40 (1952)). N-Acylindoline sprechen nur auf das Kaliumjodo-platinat-Reagens an. IR.-Spektr. in cm^{-1} .

^{19a)} In einem andern Versuch musste die Erhitzungszeit bis auf 70 Min. ausgedehnt werden.

²⁰⁾ Siehe 1.3.

²¹⁾ Kopsin zeigt $\text{pK}_{\text{MCS}}^* = 4,45$ und $[\alpha]_D^{27} = -14,3 \pm 2^\circ$ ($c = 2,00$; CHCl_3).

laut Dünnschichtchromatogrammen und IR.-Spektren (CHCl_3) aus derselben Mischung von Decarbomethoxy-kopsin und Decarbomethoxy-isokopsin bestand.

Kopsin in Chloroform wurde an Aluminiumoxid (MERCCK, nach BROCKMANN) teilweise hydrolysiert, nicht aber an neutralem Aluminiumoxid; an letzterem wurde hingegen Isokopsin teilweise hydrolysiert. In allen Fällen entstand ein Gemisch von Decarbomethoxy-kopsin und Decarbomethoxy-isokopsin.

2.1. *Dihydro-isokopsin (XII)*: 73 mg Isokopsin in 2 ml Methanol liess man mit 30 mg Natriumborhydrid $\frac{1}{2}$ Std. bei 20° stehen; man fügte dann nochmals 20 mg Borhydrid zu. Anschliessend wurde im Vakuum eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Das erhaltene Produkt (67 mg) liess sich nur schwierig aus Äther-Pentan kristallisieren. Smp. nach Trocknen bei 70° im Hochvakuum 160,5–162,5°. Zur Analyse wurde bei 185–195° (Luftbad) unter 0,01 Torr als farbloser Lack destilliert. – IR.-Spektrum (CHCl_3): 3497 (breit; OH); 1678 (NCOOCH_3); 1592 (Indolin). – UV.-Spektrum: λ_{max} : 246 (4,13); 282 (3,48); 290 (3,49); λ_{min} : 222 (3,81); 268 (3,19); 286 (3,41). NMR.-Spektrum siehe theoretischer Teil.

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$ (382,44) Ber. C 69,09 H 6,85 N 7,33% Gef. C 69,24 H 7,14 N 7,22%

Bei längerem Erhitzen auf 190° wurde die Verbindung nicht isomerisiert; einzig eine Spur Hydrolyseprodukt wurde gebildet.

Das in üblicher Weise bereitete Pikrat von Dihydro-isokopsin kristallisierte aus Methanol-Aceton in Nadeln; beim Erhitzen begann es sich oberhalb 260° zu zersetzen.

$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_{11}\text{N}_5$ (611,55) Ber. C 54,99 H 4,78% Gef. C 55,56 H 5,32%

2.2. *O-Acetyl-dihydro-isokopsin (XIV)*: 90 mg Dihydro-isokopsin erwärmte man mit 2 ml Essigsäureanhydrid und 1 ml Pyridin 4 Std. auf 95°. Nach weiteren 12 Std. bei 20° wurde eingedampft und der Rückstand mit wäss. Natriumhydrogencarbonat und Äther behandelt. Den nach dem Verdampfen des Äthers verbliebenen Rückstand hat man an 10 g Kieselgel in Chloroform chromatographiert. 40 ml Chloroform eluierten 75 mg der gewünschten Acetylverbindung; Chloroform-Methanolgemisch eluierten 21 mg eines Gemisches (wahrscheinlich Acetylverbindung und unverändertes Ausgangsmaterial). Die dünnschichtchromatographisch einheitliche Acetylverbindung liess sich nicht kristallisieren. IR.-Spektrum (CHCl_3): 3497 (OH); 1730 (O-COCH_3); 1678 (N-COCH_3); 1600 und 1595 (Indolin). Das NMR.-Spektrum beweist das Vorliegen eines Mono-acetates (siehe theoretischer Teil). Die Acetylverbindung gab ein krist. Pikrat, das nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Methanol bei 186–187,5° (Zers.) schmolz.

$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{O}_{12}\text{N}_5$ (653,59) Ber. C 55,14 H 4,78 N 10,71% Gef. C 55,37 H 5,03 N 10,65%

3. *Decarbomethoxy-dihydro-isokopsin*. – 3.1. *Aus Dihydro-isokopsin*: 20 mg der Verbindung wurden auf dem siedenden Wasserbad mit 1 ml Dioxan und 5 ml 2-proz. wäss. Natronlauge 1 Std. erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 2N Salzsäure angesäuert, im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit ges. wäss. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und solange mit Chloroform extrahiert, bis die wässrige Phase keine Cer(IV)-sulfat-Reaktion mehr zeigte. Die eingedampften Chloroformauszüge (16 mg) hat man an 5 g Silicagel in Chloroform chromatographiert. 130 ml Chloroform und Chloroform-2% Methanol eluierten 3 mg amorphes Produkt. 100 ml Chloroform-10% Methanol eluierten 11,5 mg krist. Decarbomethoxy-dihydro-isokopsin. Die aus Wasser-Alkohol erhaltenen farblosen Nadeln wandelten sich beim Erhitzen bei 220–230° in Würfel um, die bei 248–250° schmolzen. Cer(IV)-sulfat-Reaktion: rot-orange. Misch-Smp. mit dem durch Natriumborhydrid-Reduktion von Decarbomethoxy-isokopsin erhaltenen Produkt ohne Erniedrigung. Auch die IR.-Spektren (KBr) beider Substanzen waren identisch.

3.2. *Aus Decarbomethoxy-isokopsin*: 80 mg dieser Verbindung wurden unter Erwärmen in 1,5 ml Dioxan gelöst. Diese Lösung wurde mit 3,5 ml Methanol und 100 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach 2 Std. bei 20° war die Reduktion beendet (Kontrolle durch Dünnschichtchromatographie). Nun wurden 20 ml Wasser zugesetzt. Das auskristallisierende Produkt (A) wurde nach 10 Min. abfiltriert und mit Wasser gewaschen (72 mg). Das Filtrat lieferte nach Extraktion mit Chloroform 9 mg Substanz (B). Dünnschichtchromatogramme zeigten, dass sowohl A wie B aus einer stark überwiegenden Hauptkomponente und einem Begleitstoff mit einem etwas grösseren Rf-Wert bestand. 62 mg A wurden nun an 12 g Kieselgel in Chloroform adsorbiert. Das Chloroformeluat (100 ml) war leer. 100 ml Chloroform-1% Methanol eluierten eine Begleitsubstanz (~ 3 mg), die nach dem Umlösen aus Äther-Pentan bei 249–252° schmolz und eine bräunlich gelbe

Cer(IV)-sulfat-Reaktion zeigte; vielleicht handelt es sich hier um ein an C(3)-epimeres Decarbomethoxy-dihydro-isokopsin. Das Hauptprodukt mit rot-oranger Cer(IV)-sulfat-Reaktion wurde mit 100 ml Chloroform-8% Methanol eluiert (60 mg). Smp. der aus wäss. Alkohol erhaltenen Nadeln 248–250° (nach Umwandlung in Würfel bei 220–230°). Zur Analyse wurde nochmals wie oben umkristallisiert und bei 15–200° (Luftbad)/0,01 Torr sublimiert. Das Sublimat schmolz teilweise bei 248–250°, wandelte sich aber zum Teil in eine bei 260–261° schmelzende Form um. Die Dünnschichtchromatogramme sublimierter und nicht sublimierter Substanz waren identisch. – IR.-Spektrum (KBr): 3425, 3311 (OH, NH); 1605 (Indolin). – UV.-Spektrum λ_{max} : 248 (3,88); 300 (3,52).

$C_{20}H_{24}O_2N_2$ (324,41) Ber. C 74,04 H 7,46 N 8,64% Gef. C 73,80 H 7,45 N 8,37%

4. *Decarbomethoxy-kopsin (IV) und Decarbomethoxy-isokopsin (V) aus Kopsin (I)*. – 4.1. Eine Suspension von 300 mg Kopsin in 75 ml 0,1N Natronlauge wurde 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dieser Zeit war noch nicht alles Kopsin in Lösung gegangen. Nach Zusatz einiger ml Methanol wurde noch weitere 1½ Std. unter Rückfluss erhitzt. Die nun klare Lösung wurde abgekühlt; beim Reiben schieden sich 207 mg Kristalle ab, die abgesaugt wurden. Das Filtrat hat man mit Chloroform extrahiert, woraus noch weitere 40 mg Substanz resultierten. Gesamtausbeute 247 mg (97%). Das Hydrolyseprodukt bestand zum überwiegenden Teil aus Decarbomethoxy-kopsin (Dünnschichtchromatographie).

4.2. Es wurden 200 mg fein gepulvertes Kopsin mit 50 ml 0,1N Natronlauge zum Sieden erhitzt. Nach 2 Std. erhielt man eine klare Lösung, aus der sich Kristalle auszuscheiden begannen. Nach insgesamt 3 Std. Kochen liess man abkühlen, saugte die Kristalle ab und wusch sie mit Wasser (112 mg). Sie bestanden nach dünn-schichtchromatographischer Abschätzung aus ungefähr 4 Teilen Decarbomethoxy-isokopsin und 1 Teil Decarbomethoxy-kopsin. Das eine starke Cer(IV)-sulfat-Reaktion zeigende Filtrat wurde mit Chloroform extrahiert; dieser Extrakt gab 50 mg Substanz mit einem inversen Decarbomethoxy-isokopsin/Decarbomethoxy-kopsin-Gehalt. Gesamtausbeute 162 mg (96%).

4.3. Zur Reindarstellung der Hydrolyseprodukte hat man 320 mg des nach 4.1 erhaltenen Hydrolysates in Chloroform an 20 g Silicagel adsorbiert. Sobald das Chloroformeluat eine positive Cer(IV)-sulfat-Reaktion zeigte, wurden Fraktionen zu 5 ml aufgefangen. Die Fraktionen 1–7 enthielten im wesentlichen Decarbomethoxy-isokopsin (47 mg), die folgenden Fraktionen (8–47) hauptsächlich Decarbomethoxy-kopsin (246 mg). Methanolhaltiges Chloroform eluierte nur noch sehr wenig Material.

Durch mehrmalige Kristallisation der 246 mg aus wässrigem Methanol erhielt man reines *Decarbomethoxy-kopsin (IV)* in farblosen Nadeln, die unscharf zwischen 100–135° schmolzen (Auflösen in Kristalllösungsmittel). Andere Lösungsmittelsysteme erwiesen sich für die Kristallisation als wenig geeignet. Selbst nach 12 Std. Trocknen bei 65° im Hochvakuum hielt die Substanz noch etwas Wasser zurück (Analyse a); wasserfrei wurde sie erst nach Trocknen zur Gewichtskonstanz bei 105° im Hochvakuum erhalten (Analyse b).

(a) $C_{20}H_{22}O_2N_2$, $\frac{3}{4}H_2O$ (335,9) Ber. C 71,51 H 7,05% Gef. C 71,53 H 7,09%

kein Methoxyl; Äquiv.-Gew.: Gef. 335, $pK_{MCS}^* = 5,41$.

(b) $C_{20}H_{22}O_2N_2$ (322,39) Ber. C 74,51 H 6,88 N 8,69% Gef. C 74,93 H 7,12 N 8,45%

IR.-Spektrum (KBr): a): 3534, 3390, 3344 (OH, NH); 1757 (5-Ring-Keton); 1626, 1608 (Indolin). – UV.-Spektrum: λ_{max} 244 (3,90); 294 (3,60); λ_{min} 228 (3,74); 270 (3,32). UV.-Spektrum in 5N Salzsäure: λ_{max} 261 (2,63); 268 (2,60); λ_{min} 237 (2,29); 265 (2,44). – Rot-orange Cer(IV)-sulfat-Reaktion.

Aus den Fraktionen 1–7 des Chromatogramms erhielt man durch zweimaliges Umlösen aus Methanol 32 mg *Decarbomethoxy-isokopsin (V)* vom Smp. 238–240° (nach Vorheizen auf 210°). Zur Analyse wurde bei 100° im Hochvakuum getrocknet. – IR.-Spektrum (KBr): 3378 (OH, NH); 1750 (Fünfring-Keton), 1605 (Indolin). – UV.-Spektrum: λ_{max} : 244 (3,91), 297 (3,58); λ_{min} : 226 (3,75), 269 (3,17). – UV.-Spektrum in 5N Salzsäure: λ_{max} : 262 (2,73); 268 (2,70); λ_{min} : 237 (2,61); 265 (2,58). – Bräunlich-gelbe Cer(IV)-sulfat-Reaktion.

$C_{20}H_{22}O_2N_2$ (322,39) Ber. C 74,51 H 6,88 N 8,69% Gef. C 74,30 H 6,90 N 8,41%

kein OCH_3 ; Äquiv.-Gew. Gef. 325 $pK_{MCS}^* = 5,36$.

Zur Herstellung von Decarbomethoxy-isokopsin wird am besten das Verfahren 4.2 verwendet.

Decarbomethoxy-kopsin und die entsprechende Isoverbindung in 33-proz. wäss. Dioxanlösung, die 6 Äquivalente Natriumhydroxid als 0,01N Lösung enthielt, gaben bereits nach wenigen Min. bei 20° ein ca. 80–90% Decarbomethoxy-kopsin enthaltendes Gleichgewichtsgemisch (Analyse durch Dünnschichtchromatographie). In einer Mischung aus gesättigter Natriumcarbonatlösung und Dioxan erfolgte die Gleichgewichtseinstellung viel langsamer, bei Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat äusserst langsam. Keine Isomerisierung wurde in kalter 2N Salzsäure, langsame Isomerisierung mit konz. Salzsäure beim Erhitzen auf dem Wasserbad beobachtet. Gegenseitige Umwandlung von Decarbomethoxy-kopsin in Decarbomethoxy-isokopsin wurde auch durch Erhitzen der Verbindungen auf ca. 180° im Hochvakuum bewirkt; auch hier herrschte das Kopsinderivat vor.

Kopsin wurde innerhalb weniger Min. in 0,1N Natronlauge in Dioxan-Wasser 1:1 bei 20° vollständig, in 0,01N Natronlauge nur teilweise hydrolysiert. Unter ähnlichen Bedingungen erfolgte die Hydrolyse mit Sodalösung nur langsam, mit Natriumhydrogencarbonatlösung praktisch nicht mehr. Beim Erhitzen mit methanolischem Ammoniak bildete sich aus Kopsin eine Reihe von Produkten, die nicht näher untersucht wurden. Gegenüber kalter 2N Salzsäure und konz. Salzsäure bei 20° war Kopsin beständig; mit heisser konz. Salzsäure erfolgte relativ langsame Hydrolyse. Beim Erhitzen von Kopsin auf 230–240° während 1 Min. bildete sich neben einer im Dünnschichtchromatogramm rasch wandernden Substanz Kopsin und Isokopsin bereits die Decarbomethoxyverbindungen; bei 160° ist Kopsin praktisch stabil.

4.3. Eine Lösung von 50 mg Kopsin in 3 ml wasserfreiem Dioxan wurde in 10 ml 4-proz. NaOD in D₂O (99,9%) eingetragen. Man liess 2 Std. bei 20–25° stehen, säuerte mit 2N Salzsäure an und dampfte im Vakuum unter 45° ein. Der Rückstand wurde in 10 ml 5N Salzsäure gelöst, mit Wasser verdünnt und wieder eingedampft. Dieser Prozess wurde nochmals wiederholt. Dann wurde überschüssige Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugefügt, mit Chloroform extrahiert und der Extrakt eingedampft. Die so erhaltene Mischung von Decarbomethoxy-kopsin und Decarbomethoxy-isokopsin wurde aus Äther-Pentan umkristallisiert und massenspektrometrisch (AEI-Instrument, Modell MS-2-H bei 70 V Elektronenspannung und Einlasstemperatur 220°) analysiert. Die Molekulargewichtsspitze liegt bei *m/e* 323; die Hauptfragmente entsprechen *m/e* 295, 251 und 224. Die unter gleichen Bedingungen aufgenommenen Massenspektren von Decarbomethoxy-kopsin und Decarbomethoxy-isokopsin sind praktisch identisch; die Molekulargewichtsspitze wird bei *m/e* 322 gefunden und die Hauptfragmente sind *m/e* 294, 250 und 224. Daraus ist zu schliessen, dass im monodeutierten Decarbomethoxykopsin und seinem Isomeren – wie schon aus der Aufarbeitung zu erwarten – das Deuterium nicht am N_(a), sondern sehr wahrscheinlich am C-11 haftet, da die den deuterierten und undeuterierten Verbindungen gemeinsame Spitze bei *m/e* 224 noch den Indolteil enthalten muss.

5.1. Reduktion von Decarbomethoxy-kopsin (IV) mit Natriumborhydrid: 0,185 g IV in 5 ml Methanol liess man mit 0,1 g Natriumborhydrid 1 $\frac{1}{4}$ Std. bei 20° stehen. Anschliessend wurde im Vakuum eingeengt und mit Wasser und Chloroform aufgearbeitet. Das im Chloroform lösliche Produkt wurde in Chloroform an 25 g Silicagel chromatographiert. Chloroform eluierte nur Spuren von Material. 400 ml Chloroform-1% Methanol eluierten 124 mg Decarbomethoxy-dihydrokopsin-B. 200 ml Chloroform-6% Methanol eluierten 13 mg eines Gemisches, weitere 200 ml Chloroform-10–15% Methanol 54 mg Decarbomethoxy-dihydrokopsin-A.

Das Decarbomethoxy-dihydrokopsin-B (X) wurde durch Umlösen aus Äther-Pentan und Hochvakuumsublimation bei 180° (Luftbad) gereinigt. Smp. der farblosen Nadeln 190–191° nach erstem Schmelzen bei 178–180°. Rot-orange Cer(IV)-sulfat-Reaktion. IR.-Spektrum (CHCl₃): 3472, 3300 (OH, NH); 1605 (Indolin). – UV.-Spektrum: λ_{max} 240 (3,84); 288 (3,43); λ_{min} 226 (3,71); 261 (2,54). – NMR.-Spektrum: siehe theoretischer Teil.

C₂₀H₂₄O₂N₂ (324,41) Ber. C 74,04 H 7,46 N 8,64% Gef. C 73,93 H 7,55 N 8,39%

55 mg Decarbomethoxy-dihydrokopsin-B wurden mit 1 ml Pyridin und 2 ml Essigsäureanhydrid 4 Std. auf 95° erhitzt. Nach weiteren 12 Std. bei 20° wurde wie üblich aufgearbeitet. Das aus Äther krist. erhaltene Produkt (37 mg) wurde in Chloroform an 5 g Silicagel adsorbiert; das Hauptprodukt wurde mit Chloroform-1% Methanol eluiert und aus Äther umgelöst. Smp. 223–225°. Keine Cer(IV)-sulfat-Reaktion. – IR.-Spektrum (CHCl₃): 3175 (breit; cheliertes OH),

1736 (O-COCH₃); 1627 (N-COCH₃); 1595 (Indolin). – UV.-Spektrum: λ_{max} 252 (4,09); 282 (3,62), ; 290 (3,58); λ_{min} 230 (3,78); 276 (3,55); 286 (3,57). – NMR.-Spektrum: siehe theoretischer Teil.

C₂₄H₂₈O₄N₂ (408,48) Ber. C 70,56 H 6,91% Gef. C 70,66 H 7,15%

Decarbomethoxy-dihydro-kopsin-A (VII) war dünnschichtchromatographisch einheitlich und liess sich aus Methanol-Äther kristallisieren. Beim Erhitzen schmolz die Substanz teilweise bei 285–290° unter gleichzeitiger Schwarzfärbung. Orange-rote Cer(IV)-sulfat-Reaktion.

5.2. *Decarbomethoxy-dihydro-kopsin-B durch Hydrolyse von Dihydro-kopsin-B*: 25 mg Dihydro-kopsin-B in 2 ml Dioxan wurden mit 4 ml ca. 0,5N Natronlauge 2 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 2N Salzsäure schwach angesäuert, im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und wieder eingedampft. Der Rückstand wurde mit heissem Chloroform erschöpfend ausgezogen und der eingeeengte Chloroformauszug an 4 g Kieselgel adsorbiert. Die reine Verbindung (19 mg) wurde mit Chloroform-2% Methanol eluiert und so wie voranstehend angegeben umkristallisiert und sublimiert. Die beiden Substanzen wurden durch Misch-Smp., Dünnschichtchromatogramme und IR.-Spektren identifiziert.

5.3. *Decarbomethoxy-dihydro-kopsin-A durch Hydrolyse von Dihydro-kopsin-A*: 250 mg Dihydro-kopsin-A in 10 ml Dioxan wurden mit 20 ml ca. 0,5N Natronlauge 3 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die Aufarbeitung geschah wie unter 5.2 beschrieben. Das Rohprodukt wurde in Chloroform an 25 g Kieselgel adsorbiert. Chloroform-1–5% Methanol eluierte kleine Mengen an Nebenprodukten. Das gewünschte Produkt wurde mit Chloroform-10% Methanol eluiert (186 mg) und aus Methanol-Äther umkristallisiert. Schwarzfärbung beim Erhitzen über 260–265°. Eine *rasch* in einem Pyrexrohr bei 215–220° unter 0,01 Torr sublimierte Probe schmolz teilweise bei 285–290° unter Schwarzfärbung; gleich verhielt sich eine Probe der nach 5.1 bereiteten Substanz; auch die IR.-Spektren waren identisch. Die Substanz gab nach 16 Std. Trocknen bei 90° Analysenwerte, die auf eine teilweise hydratisierte Substanz stimmten. Beim *langsamen* Destillieren der Substanz aus Weichglas- oder Pyrexröhren bei ca. 210° im Hochvakuum erhielt man ein Destillat, das auf Grund der dünnschichtchromatographischen Analyse aus einem Gemisch von Decarbomethoxy-dihydro-kopsin-A und -B im Verhältnis ca. 3:2 bestand. Spuren von Decarbomethoxy-kopsin und Decarbomethoxy-isokopsin konnten auch nachgewiesen werden. Ein solches Destillat gab die folgende Analyse:

C₂₀H₂₄O₂N₂ (324,41) Ber. C 74,04 H 7,46 N 8,64% Gef. C 74,20 H 7,66 N 8,71%

Eine nur getrocknete Probe von Decarbomethoxy-dihydro-kopsin-A zeigte folgende Spektren: IR.-Spektrum: 3401, 3289 (OH, NH); 2710, 2618, 1610 (Indolin). UV.-Spektrum (Extinktionswerte auf wasserfreie Form berechnet): λ_{max} : 244 (3,82), 297 (3,40); λ_{min} : 224 (3,42); 267 (2,64).

Decarbomethoxy-dihydro-kopsin-A gab ein aus wäss. Methanol in schönen Nadeln kristallisierendes Monohydrochlorid, das sich ohne Schmelzen ab 270° zersetzte. Zur Analyse wurde das zweimal umgelöste Salz bei 100° im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

C₂₀H₂₅O₂N₂Cl (360,87) Ber. C 66,56 H 6,98 N 7,76% Gef. C 66,75 H 7,06 N 7,53%

Nach 8 Std. Erhitzen von Decarbomethoxy-dihydro-kopsin-A mit Pyridin-Essigsäureanhydrid und der üblichen Aufarbeitung zeigte das Produkt immer noch eine starke rotorange Cer(IV)-

Rotationsdispersionskurven von Kopsin und Kopsin-Derivaten

Kurve I: Kopsin (I)	Kurve V: Decarbomethoxy-isokopsin (V)
II: Decarbomethoxy-dihydro-kopsin-B (X)	VI: Isokopsin (III)
III: Dihydrokopsin-A (VI)	VII: Decarbomethoxy-kopsin (IV)
IV: Dihydro-isokopsin (XII)	VIII: Decarbomethoxy-dihydro-isokopsin (XIII)

Lösungsmittel: Für Kopsin Methanol, für alle anderen Substanzen Feinsprit.

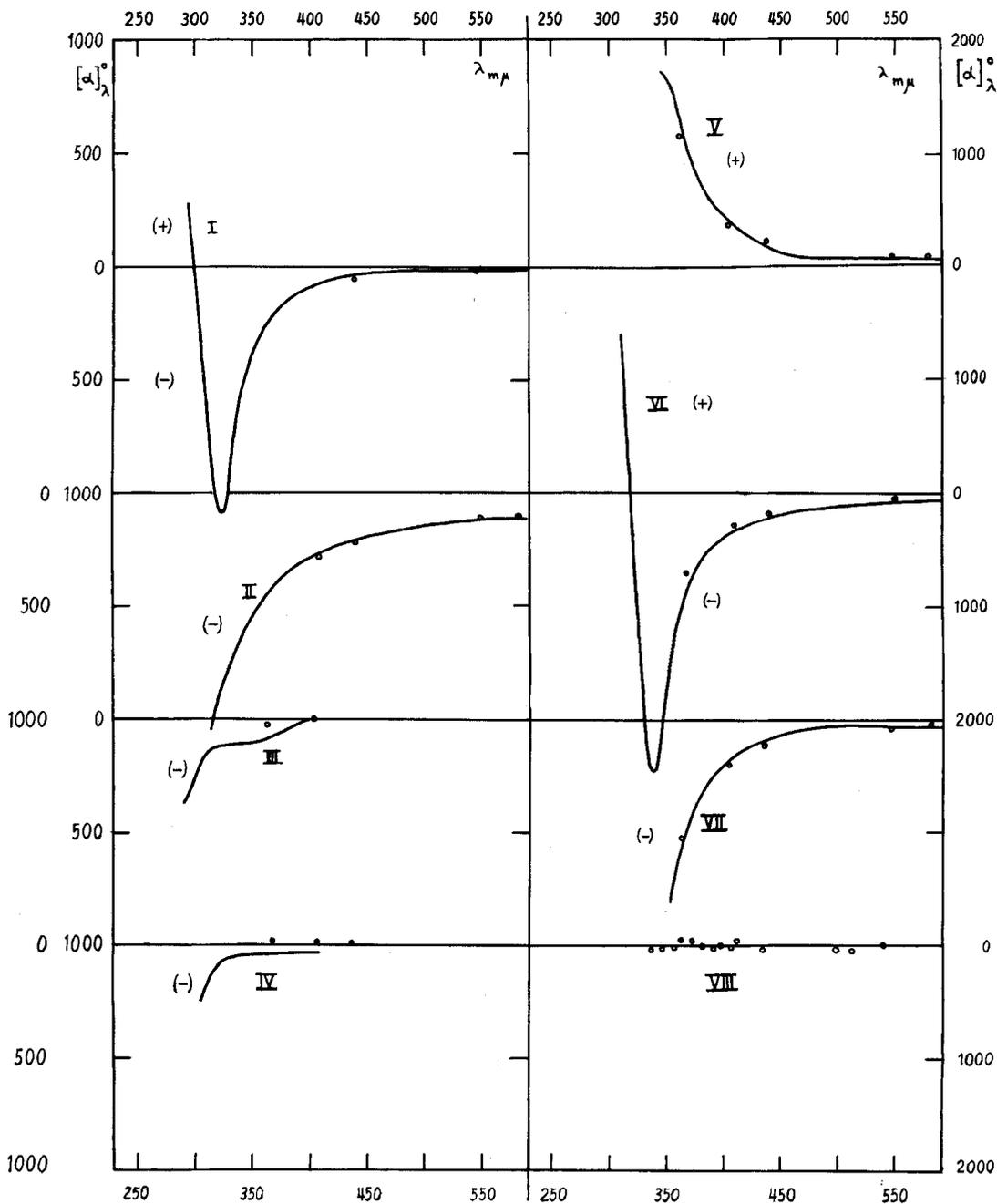
Ausgezogene Kurven: Gemessen mit Spektralphotometer der CIBA AG

Genauigkeit: $\pm 20\text{--}30^\circ$ in $[\alpha]_\lambda$

ooooo Kurven: Gemessen mit lichtelektrischem ZEISS-Polarimeter

Genauigkeit: $\pm 5\text{--}10^\circ$ in $[\alpha]_\lambda$

sulfat-Reaktion. Durch Chromatographie von 35 mg Rohprodukt in Chloroform an 10 g Silicagel erhielt man mit Chloroform als Eluens etwa 15 mg dünn-schichtchromatographisch einheitliche amorphe Substanz, die im IR. (CHCl_3) Banden bei 3215 (cheliertes OH); 1736 (O-COCH_3); 1626



(N-COCH₃) und 1595 (Indolin) zeigten. Auch das NMR.-Spektrum (siehe theoretischer Teil) spricht für eine N, O-Diacetylverbindung. Weder die Base noch ihr Pikrat liessen sich bisher kristallisieren.

6. Die nachstehend aufgeführten Rotationsdispersionskurven einiger in dieser Arbeit erwähnten Verbindungen wurden in Feinsprit aufgenommen, mit Ausnahme des Kopsins, das in Methanol gemessen wurde.

SUMMARY

Kopsine (I) undergoes a reversible acyloin rearrangement to isokopsine (III) under acid catalysis or preferably by the action of heat. On alkaline treatment both bases undergo N-decarbomethoxylation to give the same mixture of decarbomethoxykopsine (IX) and decarbomethoxy-isokopsine (V). IV and V are easily interconvertible by action of acid, base or heat. Reduction of isokopsine (III) by sodium borohydride followed by decarbomethoxylation leads to decarbomethoxy-dihydro-isokopsine (XIII) also obtained by borohydride reduction of V. A similar reduction of IV leads to two epimeric alcohols, VII and X, which are respectively formed by alkaline hydrolysis of dihydrokopsines-A (VI) and B (IX). Indications have been obtained for the occurrence in the dried leaves of *Kopsia fruticosa* of IV and V from both of which fruticosine is different.

Zürich, Organisch-chemisches Institut der Universität, und
Madras, Department of Chemistry, Presidency College

46. Löslichkeitsprodukte von Metalloxiden und -hydroxiden

8. Mitteilung¹⁾

Die Löslichkeit gealterter Eisen(III)-hydroxid-Fällungen

von P. Schindler, W. Michaelis und W. Feitknecht

(27. XII. 62)

Einleitung. – Über die Ermittlung des Löslichkeitsproduktes von gefällttem Eisen(III)-hydroxid wurde bereits in einer früheren Arbeit²⁾ berichtet. Es wurde damals gefunden, dass sich der pH-Wert und die Fe³⁺-Konzentration nach Zugabe der Base rasch ändern, dass aber nach ca. 200 Std. ein stationärer Zustand erreicht wird, entsprechend der Gleichung

$$\log [\text{Fe}^{3+}] [\text{H}^+]^{-3} = \log *K_{s_0} = 3,96 \pm 0,1 \quad [25^\circ; 3 \text{ M } (\text{Na})\text{ClO}_4].$$

Der Bodenkörper besteht nach dieser Alterungszeit aus aktivem amorphem Eisen(III)-hydroxid und geringen Anteilen von feinkristallinem α -FeOOH. Nun ist aber bekannt, dass die Alterung von Eisen(III)-hydroxid-Fällungen bei Zimmertemperatur auch nach 200 Std. noch fortschreitet. Das zunächst aktive amorphe Hydroxid kondensiert sich zum Teil zu einem weniger aktiven Oxidhydroxid wechselnder Zusammensetzung FeO_{n/2} (OH)_(3-n)³⁾ (im folgenden einfachheitshalber als

¹⁾ 7. Mitteilung: L. PINTO, K. EGGER & P. SCHINDLER, *Helv.* **46**, 425 (1963).

²⁾ G. BIEDERMANN & P. SCHINDLER, *Acta chem. scand.* **11**, 731 (1957).

³⁾ O. GLEMSER, *Z. anorg. Chem.* **297**, 175 (1958).