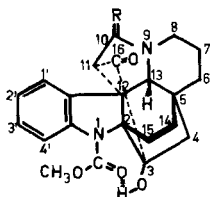


58. Über die Struktur des Kopsins

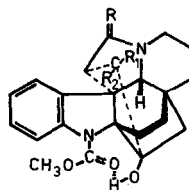
von T. R. Govindachari, B. R. Pai, S. Rajappa, N. Viswanathan, W. G. Kump,
K. Nagarajan und H. Schmid

(17. I. 63)

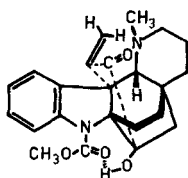
In einer früheren, vorläufigen Mitteilung¹⁾ haben wir die Versuche und Argumente aufgeführt, die zur Ableitung der Formel I für Kopsin, dem Hauptalkaloid aus *Kopsia fruticosa* (*Apocynaceae*), führten. In einer weiteren Publikation wurden in ausführlicher Weise Umlagerungsreaktionen des Kopsins beschrieben²⁾. Die vorliegende Arbeit enthält nun die Beschreibung der der ersten Mitteilung¹⁾ zugrunde liegenden Experimente. Auf eine Wiederholung der Diskussion dieser Experimente wird verzichtet.



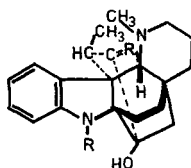
I R = H₂
VI R = O



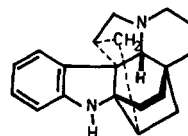
II R = H₂; R₁ = OH; R₂ = H
III R = H₂; R₁ = OCOCH₃; R₂ = H
IV R = H₂; R₁ = H; R₂ = OH
V R = H₂; R₁ = H; R₂ = OCOCH₃
VII R = O; R₁ = H; R₂ = OH



VIII



IX R = COOCH₃; R₁ = O
X R = COOCH₃; R₁ = H, OH
XI R = COOC₂H₅; R₁ = H, OH



XII

Wir danken Herrn Prof. C. DJERASSI (Stanford) für das Massenspektrum von Kopsin und Herrn Dr. J. DEVRUP (Zürich) für die Aufnahme einiger NMR.-Spektren. N. V. dankt der indischen Regierung für ein C. S. I. R. Senior Research Fellowship, W. G. K. dankt der Firma SANDOZ AG. (Basel) und K. N. der Firma CIBA AG. (Basel) für ein Stipendium.

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

²⁾ T. R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **46**, 433 (1963).

Experimenteller Teil³⁾

Kopsin (I): Das rohe Alkaloid wurde nach der Vorschrift von BHATTACHARYA *et al.*⁴⁾ aus den Blättern von *Kopsia fruticosa* (*Apocynaceae*) isoliert und nach den zwei folgenden Arten weiter gereinigt: a) *durch Gegenstromverteilung*: 2 g Roh-Kopsin wurden zwischen 0,5N Salzsäure und Chloroform einer 25stufigen Gegenstromverteilung unterworfen. Die Gefässe Nr. 4–10 enthielten 0,9 g Kopsin, das nach dem Umlösen aus Alkohol und Methanol bei 215° (*Zers.*) schmolz. Aus den Röhren Nr. 16–25 erhielt man 0,2 g Fruticosin, das nach Kristallisation aus Alkohol bei 221–223° (*Zers.*) schmolz. – b) *durch Chromatographie*: 1 g Rohalkaloid wurde in Chloroformlösung an Aluminiumoxid (MERCK, nach BROCKMANN) chromatographiert, wobei man 0,55 g Kopsin erhielt. Elution mit Chloroform-1% Äthanol gab ca. 30 mg Fruticosin.

Kopsin gab folgende Analyse:

$C_{22}H_{24}O_4N_2$ (380,43)	Ber. C 69,45 Gef. „ 69,71; 69,32	H 6,36 „ 6,05; 6,32	N 7,36 „ 7,53	1 OCH ₃ 8,16 „ 8,33	1 aktiv. H 0,26% „ „ 0,35%
----------------------------------	-------------------------------------	------------------------	------------------	-----------------------------------	-------------------------------

Mol.-Gew. Gef. 380 (massenspektrometrisch); $pK_{MCS}^* = 4,45$; Äquiv.-Gew. Gef. 371. Die Substanz gab nur Spuren ($< 0,5\%$) CH₃(N) und CH₃(C). $[\alpha]_D^{27} = -14,3^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,00$; CHCl₃). Rotationsdispersion siehe ²⁾. – UV.-Spektrum: λ_{max} : 240 (4,08), 278 (3,37), 285–6 (3,35); λ_{min} : 224 (3,95), 265 (3,12), 282 (3,28). IR.-Spektrum: 3268 (intramolekular cheliertes OH), 1763 (Fünfring-Carbonyl), 1679 (cheliertes N-COOCH₃); in $3,1 \times 10^{-4}M$ CCl₄: breite Bande bei 3350. NMR.-Spektrum: Aromatenmultiplett von 415–470 Hz + OH-Singlett bei 433 Hz (5 H); Singlett bei 236 Hz (3 H; N-COOCH₃).

Kopsin reagierte nicht mit Pyridin-Essigsäureanhydrid bei 100° und bildete keine Hydroxymethylverbindung und kein Benzylidenderivat. Die Verseifung des Kopsins und die Identifizierung der erhaltenen Produkte ist in einer andern Arbeit²⁾ dieser Serie beschrieben worden.

Deuteriumaustausch-Studien am Kopsin: 83 mg Kopsin wurden in 2 ml wasserfreiem Dioxan und 1 ml Deuteriumoxid unter Wasserausschluss 8 Std. auf 80° erwärmt. Anschliessend wurde unter Ausschluss von Feuchtigkeit eingedampft und der Prozess mit frischem Dioxan und Deuteriumoxid noch zweimal wiederholt. Schliesslich wurde das Kopsin im Hochvakuum bei 70° getrocknet. Das NMR.-Spektrum (CDCl₃) dieser Probe war identisch mit demjenigen des unbehandelten Kopsins mit der Ausnahme, dass die Aromatenregion nur die Signale von 4 Protonen zeigte und das OH-Singlett bei 433 Hz fehlte.

Das aus der Aufnahme des NMR.-Spektrums zurückgewonnene deuterierte Kopsin wurde, wie oben angeführt, mehrmals mit Dioxan-Wasser behandelt. Man erhielt schliesslich 60 mg Kopsin zurück, das kein D mehr enthielt und im NMR. in der Aromatenregion 5 Protonen mit Singlett bei 433 Hz zeigte.

O-Carbäthoxy-N(a)-decarbomethoxy-kopsin oder -isokopsin (vgl. ²⁾): Die Lösung von 100 mg Decarbomethoxy-isokopsin in einer Mischung aus 10 ml Aceton und 10 ml Chloroform wurde mit 0,25 g Kaliumhydroxid in wenigen Tropfen Wasser und 0,8 ml Chlorameisensäure-äthylester unter starkem Schütteln 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach Zugabe von Eis wurde mit Chloroform extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Produkt mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Smp. der farblosen Prismen 217° (*Zers.*).

$C_{23}H_{26}O_4N_2$ (394,45)	Ber. C 70,03	H 6,64%	Gef. C 70,00	H 6,27%
-------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

UV.-Spektrum: λ_{max} 245 (3,85), 300 (3,50); in 5N Salzsäure erhielt man Indoliniumabsorption. IR.-Spektrum: 1765 (Fünfring-Keton), 1748 (O-COOC₂H₅). NMR.-Spektrum: Aromatenmultiplett (4 H); Quartett zentriert bei 249 Hz ($J \sim 7$ Hz, 2 H; O-CO-CH₂-CH₃); Triplet zentriert bei 78 Hz ($J \sim 7$ Hz; O-CO-CH₂-CH₃).

³⁾ Die Smp. wurden auf einem MASON-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Die mit «K» bezeichneten Smp. wurden auf dem KOFLER-Block gemessen und sind korrigiert. In der Regel wurde der Apparat bis etwa 15–20° unter den Smp. vorgeheizt. UV.-Spektren wurden in 95-proz. Feinsprit und IR.-Spektren, soweit nicht besonders angegeben, in CHCl₃-Lösung gemessen. Angaben bei UV.-Spektren in $m\mu$ ($\log \epsilon$), bei IR.-Spektren in cm^{-1} . Die NMR.-Spektren wurden in CDCl₃ bei 60 MHz (VARIAN-A-60-Gerät) aufgenommen. Chemische Verschiebungen in Hz relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard.

⁴⁾ A. BHATTACHARYA, A. CHATTERJEE & P. K. BOSE, J. Amer. chem. Soc. 71, 3370 (1949).

Dihydrokopsin A (II): Eine Lösung von 0,26 g Kopsin in 25 ml Methanol liess man mit einem Überschuss von Natriumborhydrid bei 20° über Nacht stehen. Anschliessend wurde eingedampft und der Rückstand mit Wasser und Chloroform behandelt. Der eingedampfte Chloroformauszug gab ein Rohprodukt (0,25 g), das zur Hauptsache aus Dihydrokopsin A neben wenig Dihydrokopsin B bestand (Dünnschichtchromatographie an Silicagel mit Chloroform – 7% Methanol). Das Gemisch wurde nun an 30 g neutralem Aluminiumoxid (MERCK, nach BROCKMANN, mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und 6 Std. bei 120° getrocknet) in Chloroformlösung chromatographiert. Am Anfang wurde zunächst ein Gemisch eluiert. Die späteren Fraktionen gaben ca. 0,17 g reines Dihydrokopsin A, das aus Chloroform-Methanol mehrmals umkristallisiert wurde. Smp. 248–250° (Zers. K.).

$C_{22}H_{26}O_4N_2$ (382,44) Ber. C 69,09 H 6,85 1 OCH_3 8,11% Gef. C 68,74 H 6,63 OCH_3 6,94%
 Rotationsdispersion siehe 2); $pK_{MCS}^* = 6,1$. – UV.-Spektrum: λ_{max} 241 (4,19), 276 (3,42), 284 (3,39); λ_{min} 220 (3,78), 262 (3,21), 282 (3,35). IR.-Spektrum ($CHCl_3$): 1672 (cheliertes N-COOCH₃) (in KBr: 1677).

Die Verbindung liess sich mit Platinoxid in Essigsäure bei 3,5 Atm. Wasserstoffdruck nicht weiterhydrieren.

Die *Monoacetylverbindung III* wurde durch 5stdg. Erhitzen von 100 mg II mit 3 ml Essigsäureanhydrid und 1 ml Pyridin auf 100° bereitet. Nach Stehen über Nacht wurde auf Eis gegossen, mit Ammoniak versetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde die Acetylverbindung zweimal aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Smp. 170–171° (Zers.).

$C_{24}H_{28}O_5N_2$ (424,48) Ber. C 67,90 H 6,65% Gef. C 67,64 H 6,33%

NMR.-Spektrum: Aromatenmultiplett ca. 415–465 Hz mit OH-Singlett bei 430 Hz (5 H); Feinstruktur zeigendes Dublett bei 298 Hz ($J \sim 8-9$ Hz; 1 H an C-16); Singlett bei 237 Hz (3 H; N-COOCH₃); Singlett bei 129 Hz (~ 3 H; O-COCH₃).

Dihydrokopsin B (IV): 200 mg Kopsin in 20 ml Eisessig hat man mit 50 mg Platinoxid unter 3 Atm. Wasserstoffdruck 2 Std. bei 30° geschüttelt. Anschliessend wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand nach der Zugabe von wässrigem Ammoniak (Kühlung) mit Chloroform ausgeschüttelt. Den eingeeengten Chloroformauszug hat man an säuregewaschenem Aluminiumoxid (MERCK) adsorbiert und mit Chloroform – 0,5% Alkohol eluiert. Die ersten Fraktionen gaben nach dem Eindampfen aus Methanol 50 mg Dihydrokopsin A vom Smp. 248–250° (Zers.). Die späteren Fraktionen lieferten nach dem Eindampfen und dreimaliger Umkristallisation aus Benzol-Petroläther 70 mg Dihydrokopsin B vom Smp. 214–215° (Zers.). Die Verbindung erwies sich dünnschichtchromatographisch (Kieselgel; Chloroform-5% Methanol) als einheitlich.

$C_{22}H_{26}O_4N_2$ (382,44) Ber. C 69,09 H 6,85% Gef. C 68,58 H 7,14%

UV.-Spektrum: λ_{max} 245 (4,16), 280 (3,50), 287 (3,48); λ_{min} 226 (3,89), 266 (3,11), 284 (3,42). IR.-Spektrum: 1669 cm^{-1} (N-COOCH₃).

Die in üblicher Weise bereitete *O-Acetylverbindung V* schmolz nach dem Umlösen aus Methanol bei 210–212° (Zers.). IR.-Spektrum (KBr): 3330 (OH), 1739 (O-COCH₃), 1667 (N-COOCH₃).

$C_{34}H_{28}O_5N_2$ (424,48) Ber. C 67,90 H 6,65% Gef. 67,55 H 6,52%

Kopsin-äthylenketal: 150 mg Kopsin in 30 ml Benzol wurden in einem Wasserabscheidungsapparat 10 Std. mit 2 ml Äthylenglykol und 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure gekocht. Die Lösung wurde anschliessend mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab aus Chloroform-Methanol Prismen vom Smp. 209° (Zers.). UV.-Spektrum: λ_{max} 245 (4,22), 280 (3,52). IR.-Spektrum: 1668 cm^{-1} (N-COOCH₃).

$C_{24}H_{28}O_5N_2$ (424,48) Ber. C 67,90 H 6,65% Gef. C 68,26 H 6,54%

Lactam A (VI). – a) durch *Osmiumtetroxid-Oxydation*: 0,45 g Kopsin in 15 ml Dioxan wurden mit 750 mg Osmiumtetroxid und einer Spur Pyridin bis zur Lösung erwärmt und dann 17 Tage bei Zimmertemperatur stengelassen. Nun wurde Schwefelwasserstoff eingeleitet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der nicht basische Rückstand wurde aus wässrigem Methanol umkristallisiert (300 mg): Smp. 234–235° (Zers.).

$C_{22}H_{22}O_3N_2$ (394,41) Ber. C 66,99 H 5,62% Gef. C 67,14 H 5,37%

UV.-Spektrum: λ_{max} 240 (4,16), 285 (3,36). IR.-Spektrum: 3280 (OH), 1770 (Fünfring-Keton), 1683 (breit) (N-COOCH₃ und Fünfring-Lactam). NMR.-Spektrum: Aromatenmultiplett mit OH-Singlett bei 430 Hz; bereits bei ca. 255 Hz zentriertes Dublett ($J \sim 12$ Hz; 1 H, Proton an C-8); Singlett bei 237 Hz (3 H; N-COOCH₃); Dublett bei 225 Hz ($J \sim 1$ Hz; 1 H an C-13 (?)); Singlett bei 169 Hz (~ 1 H; Proton an C-11).

b) durch Chromtrioxid-Oxydation: 0,2 g Kopsin in 2 ml Pyridin wurde bei 5° zu einem aus 70 mg Chromtrioxid und 2 ml Pyridin bereiteten Komplex hinzugefügt. Man liess die Reaktionsmischung bei Zimmertemperatur über Nacht stehen, verdünnte hierauf mit Wasser und extrahierte mit Chloroform. Der Chloroformauszug wurde mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und in üblicher Weise weiter aufgearbeitet. Der in Chloroform gelöste Rückstand wurde hierauf an Aluminiumoxid (MERCK, nach BROCKMANN) chromatographiert. Elution mit Chloroform-1% Äthanol gab nach Umlösen aus wässrigem Methanol 40 mg Lactam A vom Smp. und Misch-Smp. 233–234°.

c) aus Dihydrokopsin A: 50 mg Dihydrokopsin A in 2 ml Pyridin liess man mit dem aus 60 mg Chromtrioxid und 2 ml Pyridin bereiteten Komplex über Nacht bei 20° stehen. Nach der wie unter b) beschriebenen Aufarbeitung erhielt man das Lactam A vom Smp. und Misch-Smp. 233–234°. Auch die IR.-Spektren beider Verbindungen waren identisch.

Lactam B (VII): 150 mg Dihydrokopsin B in 2 ml Pyridin wurden mit dem Komplex aus 150 mg Chromtrioxid und 4 ml Pyridin über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung und Umlösen aus Methanol erhielt man 25 mg Lactam B vom Smp. 223–224° (Zers.).

$C_{22}H_{24}O_5N_2$ (396,43) Ber. C 66,65 H 6,10% Gef. C 66,56 H 6,10%

UV.-Spektrum: λ_{max} 245 (4,17), 280 (3,39). IR.-Spektrum: 3623 (freies OH), 3300 (cheliertes OH), 1692 breit (N-COOCH₃ und Lactam). NMR.-Spektrum: breites, bei 254 Hz zentriertes Dublett ($J = 11$ Hz; 1 H an C-8); Singlett bei 235 Hz (3 H; N-COOCH₃); Dublett bei 210 Hz ($J \sim 1,5$ Hz; 1 H an C-13 (?)); schlecht aufgelöstes Dublett bei 158 Hz ($J \sim 1$ Hz; 1 H an C-11).

Lactam A aus Dihydrokopsin B: 50 mg Dihydrokopsin B wurden mit dem aus 120 mg Chromtrioxid und 3 ml Pyridin hergestellten Komplex wie oben oxydiert. Drei derartige Ansätze wurden vereinigt und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde in Chloroformlösung an Aluminiumoxid chromatographiert. Chloroform eluierte 20 mg des Lactams A, das nach Umlösen aus wässrigem Methanol bei 233–235° (Zers.) schmolz. Mischprobe ohne Erniedrigung; auch die IR.-Spektren waren identisch. Elution mit äthanolhaltigem Chloroform gab 10 mg Lactam B, das durch Smp. und Misch-Smp. sowie durch IR.-Spektren identifiziert wurde.

Lactam C: 120 mg Lactam A wurden während 1½ Std. mit 25 ml 0,1N Natronlauge unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, der Extrakt mit Wasser gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Durch Kristallisation aus Benzol erhielt man schliesslich 20 mg des Lactams C vom Smp. 278–280°, bei dem es sich um das Fünfring-lactam des Decarbomethoxy-kopsins oder Decarbomethoxy-isokopsins (vgl. 2)) handelt.

$C_{20}H_{20}O_3N_2$ (336,38) Ber. C 71,41 H 5,99% Gef. C 71,16 H 5,90%

UV.-Spektrum: λ_{max} 240 (3,91), 295 (3,51). IR.-Spektrum: 3571 (OH), 3436 (NH), 1765 (Fünfring-Carbonyl), 1686 (Fünfring-Lactam).

Kopsin-methojodid: 0,35 g Kopsin in 5 ml Chloroform und 2 ml Methyljodid hat man unter Stickstoff im Bombenrohr 6 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand aus Methanol umkristallisiert (250 mg); Smp. 194–196° (Zers.).

$C_{23}H_{27}O_4N_2J$, 3H₂O (576,43) Ber. C 47,92 H 5,77% Gef. C 47,54 H 5,81%

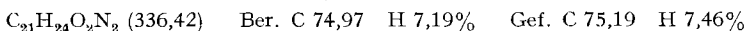
Kopsin-methin (VIII): 1,25 g Kopsin-methojodid wurden in Wasser gelöst und in der Kälte mit gesättigter wäss. Sodalösung behandelt, bis die sofort auftretende Fällung komplett war. Nun wurde mit Chloroform ausgeschüttelt und das schliesslich erhaltene Rohprodukt aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 400 mg; Smp. 252–254° (Zers.).

$C_{23}H_{26}O_4N_2$ (394,45) Ber. C 70,03 H 6,64 N 7,10% Gef. C 69,93 H 6,71 N 7,05%

IR.-Spektrum: 3279 (Schulter 3472) (OH), 1748 (α, β -unges. Fünfring-Keton), 1680 (N-COOCH₃), 1629 (konjugierte Doppelbindung), 1603 (Indolin), 945 und 920 (CH₂ = C< in konjugierter Anordnung). NMR.-Spektrum: Aromatenmultiplett mit OH Singlett bei 424 Hz (5 H); Singlett bei 378 Hz (1 H; zur Carbonylgruppe cis-ständiges H an C-10); Singlett bei 304 Hz

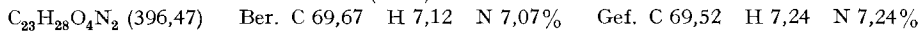
(1 H; zur Carbonylgruppe *trans*-ständiges H an C-10); Singlett bei 231 Hz (3 H; N-COOCH₃), Singlett bei 146 Hz (3 H; N-CH₃).

Alkalische Hydrolyse des Kopsin-methins gab eine aus Benzol-Petroläther kristallisierende, bei 214–216° schmelzende Decarbomethoxy-Verbindung.



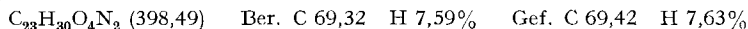
UV.-Spektrum: λ_{max} 250 (3,98), 298 (3,60); λ_{min} 226 (3,73), 276 (3,41). IR.-Spektrum: 3534 und breit bei ca. 3333 (OH, NH), 1745 (α,β -ungesättigtes Fünfring-Keton), 1634 (konjugierte Doppelbindung), 1603 (Indolin).

Dihydrokopsin-methin (IX): 0,45 g Kopsin-methin in 50 ml Alkohol wurde bei 2,3 Atm. Wasserstoffdruck mit 0,15 g Platinoxid bei 30° 4 Std. geschüttelt. Anschliessend wurde filtriert und die Lösung auf 10 ml eingedampft, wobei sich 0,25 g Dihydroverbindung ausschied. Smp. nach dem Umlösen aus Alkohol 244° (Zers.).



Die Verbindung zeigte im IR. die Cyclopentanonbande bei 1766 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: Aromatenmultiplett mit OH Singlett bei 413 Hz (5 H); Singlett bei 232 Hz (\sim 3 H; N-COOCH₃); bei 222 Hz zentriertes Quartett (1 H; $J = 7,5$ Hz; Proton an C-11); Singlett bei 142 Hz (N-CH₃); Dublett bei 35 Hz ($J = 7,5$ Hz; Methylgruppe an C-11).

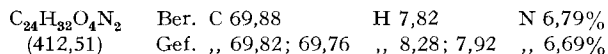
Tetrahydrokopsin-methin (X): 60 mg Dihydrokopsin-methin in 3 ml Methanol wurden mit 0,12 g Natriumborhydrid 4 Std. bei 20° stehengelassen. Anschliessend wurde im Vakuum eingedampft, mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Der eingedampfte Ätherextrakt gab aus wässrigem Methanol farblose Kristalle vom Smp. 163–164,5° (K.); das Produkt war dünnschichtchromatographisch einheitlich.



UV.-Spektrum: λ_{max} 248 (4,13), 280 (3,34), 288 (3,31); λ_{min} 226 (3,57), 269 (3,19), 286 (3,27). IR.-Spektrum: 3215 (cheliertes OH), 1667 (N-COOCH₃), 1592 (Indolin). NMR.-Spektrum: Aromatenmultiplett mit OH-Singlett bei 450 Hz; Singlett bei 233 Hz (N-COOCH₃); Singlett bei 141 Hz (N-CH₃); Methyl-dublett bei 29 Hz ($J = 7,5$ Hz).

30 mg des Tetrahydrokopsin-methins in 1,5 ml Dioxan liess man mit 50 mg Natriummetaperjodat in 1,5 ml Wasser 40 Std. bei 20° stehen. Durch Zugabe von wenig Natriumhydrogencarbonat wurde die Reaktionsmischung auf pH 7–8 gebracht, worauf man weitere 16 Std. stehen liess. Im Vakuum wurde nun eingeeengt, die Lösung schwach alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Das erhaltene Rohprodukt (28 mg) zeigte im IR. breite, nicht aufgelöste Carbonylabsorption bei 1745, 1727 und 1713. Dünnschichtchromatographie zeigte, dass das Produkt aus zwei Hauptkomponenten bestand. Eine weitere Untersuchung verbot sich aus Materialmangel.

des-*N-Carbomethoxy-N-carbäthoxy-tetrahydrokopsin-methin* (XI): 50 mg Kopsin-methin wurden in 3 ml warmem Äthanol gelöst; zur erkalteten Lösung setzte man 0,1 g Natriumborhydrid zu. Nach 3 Std. bei 20° wurde im Vakuum stark eingeeengt, mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Das Rohprodukt gab aus wässrigem Alkohol 35 mg Kristalle vom Smp. 157–161°. Aus der Mutterlauge schieden sich nach längerem Stehen weitere Kristalle aus, die nach dem Umlösen aus Äther-Hexan bei 214–240° schmolzen und nicht näher untersucht wurden. Die ersten 35 mg Kristalle wurden nochmals aus Alkohol-Wasser umgelöst und schmolzen dann bei 162–163° (K).



UV.-Spektrum: λ_{max} 248 (4,13), 280 (3,34), 288 (3,31); λ_{min} 224 (3,54), 269 (3,18), 286 (3,26). IR.-Spektrum: 3185 (cheliertes OH), 1672 (N-COOC₂H₅), 1597 (Indolin). NMR.-Spektrum: Quartett zentriert bei 259 Hz ($J \sim 7$ Hz; N-COO-CH₂-CH₃); Singlett bei 141 Hz (N-CH₃); bei 83 Hz zentriertes Triplett ($J \sim 7$ Hz; -N-COOCH₂-CH₃); Methyl-dublett bei 30 Hz ($J = 7$ Hz).

Kopsan (XII) aus *Kopsin* (I): 210 mg Kopsin hat man mit 210 mg rotem Phosphor und 10 ml Jodwasserstoffsäure ($d = 1,96$) zwei Wochen im Bombenrohr auf 150° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit Wasser verdünnt und unter Kühlung mit Ammoniak alkalisch gestellt. Durch Ausschütteln mit Äther wurde ein Substanzgemisch erhalten, aus dem sich durch mehrmalige Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform-Methanol 10:1 Kopsan gewinnen liess. Die Verbindung wurde aus Pentan unter Druck (Kapillare) umkristallisiert und bei 100° (Luft-

bad) unter 0,001 Torr sublimiert. Ausbeute ca. 2 mg; Smp. 154°. Mischprobe mit authentischem Kopsan aus Pleiocarpin: 153–155°. Die Identität folgte auch aus dem dünnstschichtchromatographischen Vergleich und übereinstimmenden IR.-Spektren (CCl₄).

ZUSAMMENFASSUNG

Die Experimente, die zur Ableitung der Formel I für Kopsin, dem Hauptalkaloid aus *Kopsia fruticosa*, führten, werden beschrieben.

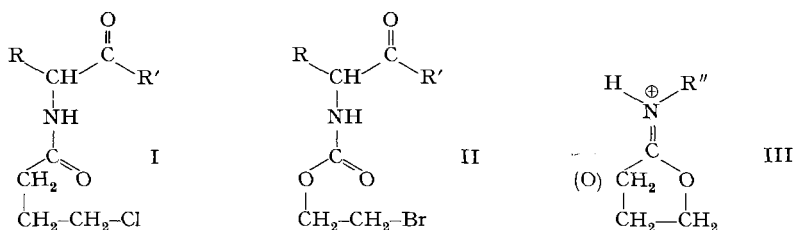
Department of Chemistry, Presidency College, Madras, und
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

59. Notiz über eine Darstellungsmethode für N-Methyl-aminosäuren

von H. Peter¹⁾, M. Brugger, J. Schreiber und A. Eschenmoser

(18. I. 63)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen an N-(γ -Chlorbutyryl)- und N-(β -Bromäthoxy-carbonyl)-Derivaten (I, II) von Aminosäuren und Peptiden haben wir uns beiläufig mit einer einfachen Möglichkeit der spezifischen, unter milden Bedingungen und in hohen Ausbeuten verlaufenden N-Monomethylierung von primären Aminogruppen beschäftigt. In der vorliegenden Notiz möchten wir mit dem Beispiel der Darstellung von (+)-N _{α} -Methyl-L-tryptophan [(+)-Abrin] aus (–)-L-Tryptophan kurz auf diese Möglichkeit hinweisen, da dieselbe eine unter Umständen nützliche Ergänzung der bisher benützten Methoden²⁾ zur Monomethylierung von optisch aktiven α -Aminosäuren und von primären Aminen sein dürfte^{2a)}.



N-acylierte Aminosäure- bzw. Peptid-Derivate der Formel I und II interessieren im Hinblick auf ihre Möglichkeit, unter geeigneten Reaktionsbedingungen durch eine unter Beteiligung der Amidgruppe verlaufende Substitutionsreaktion bekannten Typus³⁾ in entsprechende cyclische Immoniumsalze der Formel III überzugehen. Die entsprechenden freien Iminolactone sind als tertiäre Basen spezifischen Monoalkylierungs- und Acylierungs-Reaktionen zugänglich, wobei sowohl die protonisierten

¹⁾ Vgl. H. PETER, Diss. ETH Zürich, 1961.

²⁾ Vgl. J. P. GREENSTEIN & M. WINITZ, "Chemistry of the Amino Acids", J. Wiley 1961, S. 2750.

^{2a)} Anmerkung bei der Korrektur: Vgl. auch P. QUITT, J. HELLERBACH & K. VOGLER, *Helv.* **46**, 327 (1963).

³⁾ S. WINSTEIN & R. BOSCHAN, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 4669 (1950); vgl. besonders die zusammenfassende Darstellung von B. WITKOP, "Nonenzymatic Methods for the preferential and selective Cleavage and Modification of Proteins" in "Advances in Protein Chemistry" **16**, 221 (1961).