

- [4] Gmelins Handbuch, Kobalt, Bd. 58, Tl A, 475 (1961); Centre d'information du Cobalt, Cobalt Monograph, S. 158, Brüssel 1960.
- [5] B. FISHER & D. S. TANNHAUSER, J. electrochem. Soc. *111*, 1194 (1964).
- [6] H. K. KOHL & B. MARINCEK, Helv. *48*, 1857 (1965).
- [7] H. K. KOHL & H.-J. ENGELL, Arch. Eisenhüttenwes. *34*, 411 (1963).
- [8] B. ILSCHNER, Z. Metallkunde *55*, 153 (1964); H. K. KOHL & B. MARINCEK, Arch. Eisenhüttenwes. *36*, 851 (1965).
- [9] R. HAUL & A. DÜMBGEN, Chem. Ing. Techn. *32*, 349 (1960).

138. Ringschlussreaktionen an *Pleiocarpa*-Alkaloiden

von Christl Kump, J. J. Dugan und H. Schmid

(3. III. 66)

Anlässlich der Untersuchung der *Pleiocarpa*-Alkaloide Pleiocarpin (I), Pleiocarpinin (II) und Kopsinin (III) wurde gefunden, dass die von diesen Alkaloiden abgeleiteten Verbindungen N(a)-Methylkopsinyl-mesylat (VII) und Kopsinyljodid (VIII) bei der Pyrolyse u. a. die heptacyclischen Körper N(a)-Methylkopsan (X) bzw. Kopsan (XI) liefern [1] [2].

Die Base XI liess sich auch durch Reduktion des *Kopsia*-Alkaloides Kopsin (XII) mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor erhalten [2]. Die Strukturformel XII für Kopsin ist inzwischen durch einen neuen, übersichtlichen Abbau und die direkte chemische Korrelation mit Minovincin gesichert worden [3].

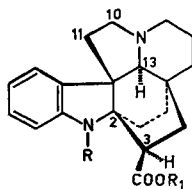
Eine ähnliche pyrolytische Ringschlussreaktion mit der scheinbar nicht aktivierten Methylengruppe 11 haben wir schon vor längerer Zeit auch bei den *Pleiocarpa*-Alkaloiden selbst, bzw. ihren Säuren, beobachtet [4].

Erwärmen von Pleiocarpin (I) mit KOH in wässrigem Dioxan gab die Säure IV (Smp. 216°; Zers.), die beim Erhitzen auf 200° durch Umesterung und Decarboxylierung zur Hauptsache Kopsinin (III) lieferte. Längeres Erhitzen des Alkaloids mit wässrig-alkoholischer Lauge führte zu einem Gemisch der an C-3 epimeren Kopsininsäuren, das direkt zur Pyrolyse eingesetzt werden kann; durch Kristallisation liess sich reine Kopsininsäure (V), Smp. 150–151°, gewinnen, die mit methanolischer Salzsäure Kopsinin zurücklieferte.

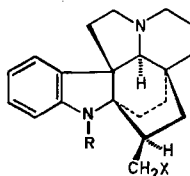
Pyrolyse der Kopsininsäure (V) (15 Min.: 200°; N₂), gefolgt von präparativer Dünnschichtchromatographie, gab in 45-proz. Ausbeute reines Kopsanon (XIII), C₂₀H₂₂ON₂, vom Smp. 159–160° und $[\alpha]_D = -24^\circ$ (CHCl₃). Die als Pikrat charakterisierte Base zeigt im UV. die Absorption eines am N(a) unsubstituierten Indolins, entsprechend eine orange Färbung bei der Cer(IV)-Sulfat-Reaktion (CR.), und im IR. neben der >NH- und der Indolinbande die Absorption eines gesättigten 5-Ring-Ketons bei 1748 cm⁻¹.

Reduktion von XIII mit NaBH₄ oder Zn/HCl führte zu zwei an C-16 epimeren Alkoholen (Analysen; keine infrarote Carbonylabsorption), von denen einer kristallisierte. Die Substanz verhält sich in dieser Hinsicht analog zu Decarbomethoxykopsin (XIV) [2] [5].

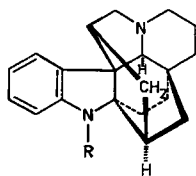
XIII reagierte langsam mit Äthylendithioglykol zu einem Äthylthioketal, das nicht vollständig gereinigt, sondern sofort mit RANEY-Nickel entschwefelt wurde. Dabei resultierte Kopsan (XI), das durch Smp. und Misch-Smp., Rf-Werte, UV.- und IR.-Spektrum identifiziert wurde.



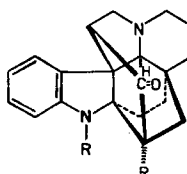
- | | | |
|-----|------------------------|----------------------------------|
| I | R = COOCH ₃ | R ₁ = CH ₃ |
| II | R = CH ₃ | R ₁ = CH ₃ |
| III | R = H | R ₁ = CH ₃ |
| IV | R = COOCH ₃ | R ₁ = H |
| V | R = H | R ₁ = H |
| VI | R = CH ₃ | R ₁ = H |



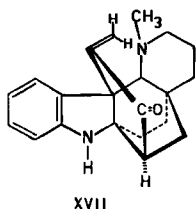
- | | | |
|------|---------------------|--|
| VII | R = CH ₃ | X = OSO ₂ CH ₃ |
| VIII | R = H | X = J |
| IX | R = CH ₃ | X = OSO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ |



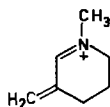
- | | |
|----|---------------------|
| X | R = CH ₃ |
| XI | R = H |



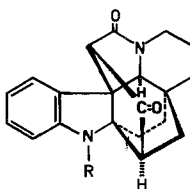
- | | | |
|------|------------------------|---------------------|
| XII | R = COOCH ₃ | R ₁ = OH |
| XIII | R = H | R ₁ = H |
| XIV | R = H | R ₁ = OH |
| XV | R = COCH ₃ | R ₁ = H |
| XVI | R = CH ₃ | R ₁ = H |



XVII



a (m/e 110)



- | | |
|-------|------------------------|
| XVIII | R = COCH ₃ |
| XIX | R = H |
| XX | R = COOCH ₃ |
| XXI | R = CH ₃ |

Die Stellung der Carbonylgruppe in XIII relativ zum N(b)-Atom hat man wie folgt festlegen können: Behandlung von Kopsanon-N(b)-methojodid, C₂₁H₂₅ON₂J, Smp. 287–289°, mit kalter wässriger Kalilauge gab die Methinbase XVII, C₂₁H₂₄ON₂ vom Smp. 216–217°. Während Kopsanon (XIII) im IR. die Carbonylabsorption bei 1748 cm⁻¹ zeigt, wird sie im Methin bei 1733 cm⁻¹ gefunden, was mit der Einführung einer α,β-ständigen Doppelbindung verträglich ist; diese absorbiert bei 1640 cm⁻¹. Im

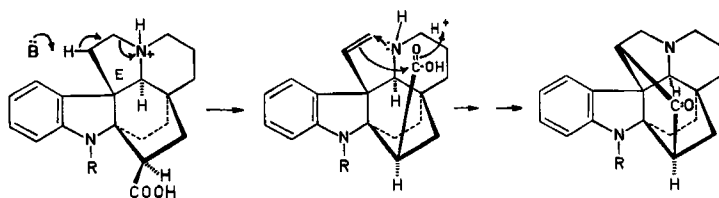
IR. erkennt man neben der NH-Bande (3390 cm^{-1}) und der Indolinbande (1613 cm^{-1}) noch Banden bei 946 und 900 cm^{-1} , die der Absorption einer konjugierten $>\text{C}=\text{CH}_2$ -Gruppe zugeteilt werden können [6]. Im NMR. erkennt man u. a. die Singulette der N(b)- CH_3 -Gruppe ($2,40\text{ ppm}$; 3 H) und der beiden Vinylprotonen an C-10 bei $5,10$ und $6,17\text{ ppm}$. Das Signal mit der grössten chemischen Verschiebung ist dem zur Carbonylgruppe *cis*-ständigen Vinylproton zuzuschreiben. Das Methin XVII dupliziert in seinem spektralen Verhalten Kopsin-methin [2]. Im Massenspektrum von Kopsanon-methin tritt ferner ein Basispik bei m/e 110 auf, der dem Ion **a** zuzuschreiben ist [7].

Durch Acetylierung von Kopsanon erhielt man sein N(a)-Acetylderivat XV, $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$, mit den erwarteten spektralen Eigenschaften, aus dem mit Permanganat in Aceton ein Ketolactam XVIII, $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$, resultierte, das im IR. (CHCl_3) die folgenden Carbonylbanden zeigt: 1757 cm^{-1} (5-Ring-Keton), 1683 (5-Ring-Lactam) und 1667 cm^{-1} (N(a)- COCH_3). Im NMR. fallen die Singulette der N- COCH_3 -Gruppe ($2,36\text{ ppm}$; 3 H), des Protons an C-11 ($2,90\text{ ppm}$; 1 H) und desjenigen an C-13 ($3,76\text{ ppm}$; 1 H) auf. Säurekatalysierte Hydrolyse von XVIII gab das Indolin-lactam XIX vom Smp. $302\text{--}303^\circ$ und $[\alpha]_{\text{D}} = +123^\circ$ (CHCl_3) mit infraroter Carbonylaborption bei 1758 und 1684 cm^{-1} .

Die oben erwähnten Reaktionen können an der Struktur XIII für Kopsanon keinen Zweifel lassen.

In ähnlicher Weise wie Kopsininsäure wird auch ihr N(a)-Methylderivat VI beim Erhitzen auf 200° in das bei $127\text{--}128^\circ$ schmelzende N(a)-Methylkopsanon XVI umgewandelt (Ausbeute 75%). Die Verbindung zeigt im UV.- und IR.-Gebiet die erwarteten Daten (Absorption des 5-Ring-Ketons: 1743 cm^{-1}). Der Stoff XVI entstand in ca. 50% Ausbeute auch bei langem Erhitzen der methanolischen Lösung von Pleiocarpinin (II) auf 200° .

Für die Bildung von Kopsanon (XIII) aus V (bzw. N(a)-Methylkopsanon XVI aus VI) erscheint uns der nachfolgende Mechanismus plausibel, der zuerst eine Öffnung des Ringes E, gefolgt von gleichzeitiger Schliessung des E- und des neuen Ringes vorsieht. Dieser Mechanismus vermag nicht nur die Cyclisierung der Säuren und Ester, sondern auch von N(a)-freien oder -alkylierten Kopsinylderivaten (Mesylat, Jodid, Tosylat (VII, VIII, IX)) zu deuten.



Die angenommene zeitweise Öffnung des Ringes E steht mit der Beobachtung im Einklang, dass Pleiocarpinilam (10-Oxopleiocarpinin) die Pyrolyse-Reaktion nicht eingeht. Die Möglichkeit der Ringöffnung bei diesen Verbindungen wird durch den Einbau eines an C gebundenen D-Atoms beim Behandeln von Kopsanon (XIII) mit KOD in D_2O /Dioxan angezeigt. Die wahrscheinlichste Stellung für das D-Atom ist

das C-11; die Einführung geht auf β -Elimination des N(b), gefolgt von Recyclisierung, zurück. In ganz ähnlicher Weise verhält sich auch Kopsin (XII) [5].

Es ist möglich, dass auch die Pflanze diesen Typus des Ring-Öffnungs- und -Schliessungs-Mechanismus zum Aufbau von Alkaloiden mit Kopsan-Skelett benützt. Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang die kürzlich von A. ACHENBACH & K. BIEMANN [8] in *Pleiocarpa mutica* BENTH. aufgefundenen untereinander korrelierten und in ihrer Struktur bestimmten Kopsan-Alkaloide XIX, XX und XXI. Die Verbindung XIX ist, wie oben erwähnt, von uns aus V erhalten worden. Obwohl die spezifischen Drehungen nicht ganz übereinstimmen, zeigen die anderen physikalischen Daten Identität an. Die amerikanischen Autoren haben als Umwandlungsprodukt von XXI das N(a)-Methylkopsanon (XVI) gewonnen, das in den physikalischen Eigenschaften mit unserem Präparat übereinstimmt. Kopsanon (XIII) selbst ist noch früher von B. GILBERT in *Aspidosperma macrocarpon* und *Duckei* aufgefunden¹⁾ und mit authentischem Kopsanon identifiziert worden. Als wichtigstes Alkaloid mit Kopsan-Skelett ist schliesslich das Kopsin aufzuführen.

Der eine von uns (J. J. D.) dankt dem NATIONAL RESEARCH COUNCIL OF CANADA für ein Stipendium. Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS sei ferner für die Unterstützung der Arbeit gedankt. Wir danken auch den Herren Dr. J. SEIBL und N. BILD für die Aufnahme von Massenspektren und der mikroanalytischen Abteilung (Leitung H. FROHOFER) für Analysen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: Smp. auf dem KOFLER-Block. UV.-Spektren in 95-proz. Alkohol: Angaben in nm (log ϵ). Bei IR.-Spektren Angaben in cm^{-1} ; bei den auf einem VARIAN DP 100 Gerät in CDCl_3 gemessenen NMR.-Spektren chem. Verschiebungen in ppm bezogen auf internes Tetramethylsilan. Massenspektren auf einem ATLAS-CH-4-Gerät bei 70 eV. Dünnschichtchromatogramme auf Kieselgel G (MERCK), präparative Chromatogramme an Kieselgel HF 254. Lösungsmittelsysteme: Chloroform mit 1,5–10 % Methanol, Methanol, Benzol/Äthylacetat/Diäthylamin = 7/2/1.

Pleiocarpinsäure (IV): 1,0 g Pleiocarpin in 100 ml Dioxan wurde mit 70 ml wässriger, 7-proz. Kalilauge 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem schwachen Ansäuern wurde eingedampft, der Rückstand in verd. Ammoniak gelöst, wieder eingedampft und der Rückstand erschöpfend mit Chloroform ausgezogen. Der eingedampfte Chloroformauszug gab nach Kristallisation aus Chloroform-Aceton und Chloroform-Methanol 240 mg farblose Nadeln vom Smp. 216° (Zers.). Die Mutterlaugen (640 mg) lassen sich auf Kopsinsäure verarbeiten. UV.: λ_{max} 290 (3,36), 283 (3,39), 248 (4,05); λ_{min} 270 (3,19), 227 (3,40). IR. (KBr): 3448 (OH), 1712 (breit) (COOH und N-COCH₃), 1600 (Indolin).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$ (382,41) Ber. C 69,09 H 6,85 N 7,33% Gef. C 69,40 H 7,11 N 7,51%

Beim Erhitzen der Säure (200°; $\frac{1}{2}$ Std., Hochvakuum), entstand durch Umesterung zur Hauptsache (\approx 60%) Kopsinin (III) das durch Dünnschichtchromatographie in mehreren Systemen sowie durch die Mischprobe identifiziert wurde.

Kopsinsäure (V): 1,01 g Pleiocarpin in 200 ml 95-proz. Äthanol und 100 ml wässriger 15-proz. Kalilauge wurden unter Stickstoff 24 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach der voranstehend beschriebenen Aufarbeitung erhielt man 900 mg «Kopsinsäure». (Dieses Präparat kann direkt auf Kopsanon weiter verarbeitet werden.) Durch wiederholte Kristallisation aus Chloroform-Aceton fiel eines der Epimeren, die Kopsinsäure, in farblosen Nadeln vom Smp. 150–151° an. UV.: λ_{max} 288 (3,71), 240 (4,11); λ_{min} 266 (3,48), 222 (3,91). IR. (KBr): 3330 (breit) (OH und NH), 1670 (COOH).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$ (324,41) Ber. C 74,04 H 7,46 N 8,64% Gef. C 74,06 H 7,53 N 8,49%

¹⁾ Briefliche Mitteilung von Herrn Dr. B. GILBERT, Rio de Janeiro, vom 15. September 1964.

Eine Probe der Säure gab nach Veresterung mit methanolischer Salzsäure Kopsinin (Dünnschichtchromatogramme; Mischprobe).

Pleiocarpininsäure (VI): 50 mg Pleiocarpinin wurden, wie vorangehend beschrieben, verseift und aufgearbeitet. Die Säure wurde zweimal aus Aceton umkristallisiert und bei 160°/0,01 Torr sublimiert. Smp. 243–246° (Zers.). Ausbeute 32 mg. UV.: λ_{max} 302 (3,45), 256 (3,93); λ_{min} 278 (3,12), 230 (3,42). IR. (KBr): 3472 (breit) (OH), 1682 (breit) (CO₂H), 1608 (Indolin).

$C_{21}H_{26}O_2N_2$ (338,43) Ber. C 74,52 H 7,74 N 8,28% Gef. C 74,31 H 7,95 N 8,19%
MG (massenspektrometrisch): Gef. 338

Eine Probe der Säure bildete bei der Veresterung mit methanolischer Salzsäure Pleiocarpinin zurück.

Kopsanon (XIII): 1,12 g Kopsininsäure wurden in 30 gleichen Teilen 15 Min. unter Stickstoff auf 200° erhitzt. Das Produkt wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel mit Methanol aufgetrennt. Das erhaltene Kopsanon wurde bei 170°/0,005 Torr destilliert und aus Cyclohexan umkristallisiert. Smp. 159–160°. Ausbeute 460 mg. CR.: orange. $[\alpha]_D^{25} = -24,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,88$; CHCl₃). UV.: λ_{max} 296 (3,53) 244 (3,85); λ_{min} 270 (3,22), 228 (3,66). IR. (CCl₄) 3380 (NH), 1748 (5-Ring-Keton), 1615 (Indolin).

$C_{20}H_{22}ON_2$ (306,39) Ber. C 78,40 H 7,24 N 9,14% Gef. C 78,67 H 7,21 N 9,43%
MG (massenspektrometrisch): Gef. 306

Das mit ätherischer Pikrinsäure bereitete *Pikrat von XIII* wurde zweimal aus Methanol umgelöst. Smp. der sechseckigen Blättchen: 233–235° (Zers.).

$C_{25}H_{25}O_8N_5$ (535,50) Ber. C 58,31 H 4,71 N 13,08% Gef. C 58,53 H 5,01 N 12,96%

Reduktion von Kopsanon mit NaBH₄: 10 mg Substanz in 6 ml wässrigem Methanol (10:1) wurden mit überschüssigem NaBH₄ versetzt. Nach 30 Min. bei 20° erhielt man nach üblicher Aufarbeitung ein Produkt, das dünnschichtchromatographisch (Chloroform-Methanol 20:1) aus zwei Komponenten (A und B) bestand. Die langsamer wandernde Substanz A liess sich aus Aceton kristallisieren (5,3 mg) und bei 150°/0,001 Torr destillieren. Smp. 270–275° (Zers.). IR. (CHCl₃): 3610 (OH), 3390 (NH), 1610 (Indolin), keine Carbonylabsorption.

$C_{20}H_{24}ON_2$ (308,40) Ber. C 77,88 H 7,84% Gef. C 77,91 H 7,85%

Durch fraktionierte Destillation bei ca. 125°/0,001 Torr konnte B in amorphem Zustand erhalten werden (2,5 mg). IR. (CCl₄): 3390, 3350, 3280 (OH, NH), 1610 (Indolin).

$C_{22}H_{24}ON_2$ (308,40) Ber. C 77,88 H 7,84% Gef. C 77,48 H 8,34%
MG (massenspektrometrisch): Gef. 308

Die beiden Alkohole A und B wurden auch bei der Reduktion von Kopsanon (10 mg) mit überschüssigem Zinkamalгам in ca. 4N HCl bei 90° während 1 Std. erhalten.

Kopsan (XI) aus Kopsanon (XIII): 10 mg XIII in 30 ml Benzol und 1 ml Äthylendithioglykol wurden mit 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure unter langsamem Abdampfen von Benzol 20 Std. zum Sieden erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierte ein Gemisch aus ca. 60% XIII und 40% des gewünschten Thioketals; letzteres liess sich durch fraktionierte Destillation bei 100–130°/0,01 Torr auf ca. 80% anreichern.

Das Präparat zeigte massenspektrometrisch einen Molekularionenpek bei 382 (Ber. 382). Es wurde mit einem starken Überschuss von frisch bereitetem RANEY-Nickel in alkoholischer Lösung 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Filtration wurde eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Chloroform/Methanol = 10/1 chromatographiert. Man erhielt 3 mg Kopsan (XI), das bei 100°/0,005 Torr destilliert und aus Pentan unter Druck umkristallisiert wurde. Smp. 153–154°; Mischprobe mit einem authentischen Präparat ebenso. Auch die IR.-Spektren ((CCl₄): 3380 (NH), 1610 (Indolin)) und die UV.-Spektren (λ_{max} 298 (3,51), 246 (3,87); λ_{min} 269 (2,92), 228 (3,63)) waren identisch.

Kopsanon-methojodid: 43 mg XIII in 8 ml Benzol und 1 ml Methyljodid wurden im geschlossenen Rohr 1,5 Std. auf 60° erhitzt. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand aus wässrigem Methanol umkristallisiert (49 mg). Smp. 287–289° (Zers.).

$C_{21}H_{25}ON_2J$ (448,3) Ber. C 56,24 H 5,62% Gef. C 55,81 H 5,79%

Kopsanon-methin (XVII): 98 mg Kopsanon-methojodid in 20 ml 7,5-proz. wässriger Kalilauge liess man 30 Min. bei 20° stehen. Nach Verdünnen mit Wasser hat man mit Chloroform aufgearbeitet und das Methin aus Äthylacetat umkristallisiert (86,5 mg). Smp. 216–117°. CR.: orange. UV.: λ_{max} 292 (3,52), 242 (3,91); λ_{min} 268 (3,24), 223 (3,86). IR. (CHCl₃): 3390 (NH), 1733 (α,β - ungesättigtes 5-Ring-Keton), 1640 (konjugierte Doppelbindung) 1613 (Indolin), 946 und 900 (CH₂=C< in konjug. Anordnung). – NMR.: 2,40 Singulett (3 H; N(b)-CH₃), Singulett 5,10 (1 H an C-10, *trans* zur Carbonylgruppe), Singulett 6,17 (1 H an C-10, *cis* zur Carbonylgruppe).

C₂₁H₂₄ON₂ (320,42) Ber. C 78,71 H 7,55% Gef. C 78,54 H 7,76%

MG (massenspektrometrisch): Gef. 320

N-Acetylkopsanon (XV): Das aus 134 mg Kopsanon mit Pyridin-Essigsäureanhydrid in üblicher Weise bereitete Acetylderivat wurde bei 180°/0,005 Torr destilliert und aus Äthylacetat umkristallisiert (112 mg). Smp. 184–185°. CR.: nil. UV.: λ_{max} 281 (3,61), 252 (4,12); λ_{min} 276 (3,59), 230 (3,86). IR. (CHCl₃): 1736 (5-Ring-Keton), 1659 N(a)-COCH₃, 1605 (Indolin). NMR.: Singulett 2,35 (3 H; N-COCH₃).

C₂₂H₂₄O₂N₂ (348,3) Ber. C 75,83 H 6,94% Gef. C 75,95 H 6,67%

N-Acetyl-10-oxo-kopsanon (XVIII): 74 mg N-Acetylkopsanon und 155 mg KMnO₄ in 15 ml Aceton liess man 5,5 Std. bei 20° stehen. Die Lösung wurde in Wasser gegossen, mit Chloroform extrahiert und der eingedampfte Chloroformauszug aus Essigester umkristallisiert (62 mg). Smp. 254–255°. CR.: nil. UV.: λ_{max} 250 (4,14), λ_{min} 226 (3,85). IR. (CHCl₃): 1757 (5-Ring-Keton), 1683 (5-Ring-Lactam), 1667 (N(b)-COCH₃), 1608 (Indolin). NMR.: Singulett 2,90 (1 H an C-11), Singulett 3,76 (1 H an C-13), Singulett 2,36 (3 H, N-COCH₃).

C₂₂H₂₂O₃N₂ (362,4) Ber. C 72,91 H 6,12% Gef. C 73,13 H 6,31%

10-Oxokopsanon (XIX): 155 mg der voranstehend beschriebenen Acetylverbindung in 10 ml 95-proz. Alkohol und 10 ml 6N Salzsäure wurden 3 Std. auf 100° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Präparat aus Äthylacetat und Methanol umkristallisiert (118 mg). Smp. 302–303°. CR.: rotorange. [α]_D²⁰ = +123° ± 3° (*c* = 0,635; CHCl₃). UV.: λ_{max} 296 (3,55), 242 (3,91); λ_{min} 268 (3,24), 226 (3,85). IR. (CHCl₃): 3389 (NH), 1758 (5-Ring-Keton), 1684 (5-Ring-Lactam), 1608 (Indolin); MS.-Spitzen 320 (M⁺), 292, 291, 265, 263, 197, 180, 170, 169, 154, 140, 128, 115, 96.

C₂₀H₂₀ON₂ (320,38) Ber. C 74,97 H 6,29% Gef. C 75,12 H 6,47%

Deuterierung von Kopsanon (XIII): 10 mg XIII in 1,5 ml absolutem Dioxan wurden mit 5 ml 1,3N KOD in D₂O 4 Std. auf 75° erhitzt. Danach wurde mit Wasser verdünnt, mit verd. Salzsäure angesäuert und dann mit Ammoniak versetzt. Der durch Chloroform-Extraktion erhaltene Rückstand wurde mit CH₃OH 1/2 Std. erhitzt und dann durch präparative Dünnschichtchromatographie und Umlösen aus Cyclohexan das reine Kopsanon-D erhalten. MG (massenspektrometrisch): Gef. 307. Das IR.-Spektrum (CCl₄) zeigte die NH-Bande bei 3390 cm⁻¹. Der D-Gehalt (0,99 D) wurde durch den Vergleich des Verhältnisses der M⁺/M-1 Pike in den MS.-Spektren von Kopsanon und der deuterierten Verbindung ermittelt.

N(a)-Methylkopsanon (XVI): 30 mg Pleiocarpininsäure (VI) hat man 1/2 Std. bei 0,01 Torr auf 190–200° erhitzt. Nach Chromatographie (Kieselgel/Chloroform) und Destillation (160°/0,005 Torr) erhielt man aus Pentan derbe, farblose Kristalle (21 mg) vom Smp. 127–128°. CR.: rot. UV.: λ_{max} 298 (3,58), 252 (3,96); λ_{min} 276 (3,38), 231 (3,65). IR. (CCl₄): 1743 (5-Ring-Keton), 1612 (Indolin). NMR.: Aromatenmultiplett 6,3–7,4 (4 H), Singulett 2,60 (> 3 H; N(a)-CH₃).

C₂₁H₂₄ON₂ (320,42) Ber. C 78,71 H 7,55 N 8,74% Gef. C 78,43 H 7,41 N 8,68%

MG (massenspektrometrisch): Gef. 320

N(a)-Methylkopsanon entstand in ca. 50-proz. Ausbeute auch beim Erhitzen einer methanischen Pleiocarpinin-Lösung im Bombenrohr während 5 Std. auf 200°. Vom Ausgangsmaterial wurde durch Chromatographie abgetrennt und das Produkt durch Rf-Wert und IR.-Spektrum identifiziert.

Beim Erhitzen von Pleiocarpinilam während 15 Min. auf 200° entstand kein N(a)-Methyl-10-oxo-kopsanon; es wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückerhalten (Rf-Werte und IR.-Spektrum).

SUMMARY

Alkaloids with the pleiocarpin skeleton have been found to undergo ring closure on pyrolysis to give heptacyclic compounds with the kopsan (XI) carbon skeleton. Kopsinic acid (V), the main example, gave kopsanone (XIII). The structure XIII for kopsanone has been established by physical and chemical methods, degradation to the methine base XVII and reduction to kopsan (XI). A mechanism to explain these cyclizations is discussed.

Org.-Chem. Institut der Universität Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. G. KUMP, D. J. LE COUNT, A. R. BATTERSBY & H. SCHMID, *Helv.* **45**, 854 (1962).
 [2] T. R. GOVINDACHARI *et al.*, *Helv.* **45**, 1146 (1962); **46**, 572 (1963).
 [3] H. SCHMID, Vortrag, gehalten am Symposium über Chemie und Stereochemie der Steroid- und Indol-Alkaloide, Smolenice (ČSSR), 14.-18. September 1965.
 [4] CHRISTINE KUMP, Inaugural-Dissertation, Universität Zürich, 1964.
 [5] T. R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **46**, 433 (1963).
 [6] L. J. BELLAMY, "The Infrared Spectra of Complex Molecules", p. 51, London 1959.
 [7] C. DJERASSI *et al.*, *Helv.* **46**, 743 (1963).
 [8] H. ACHENBACH & K. BIEMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 4944 (1965).

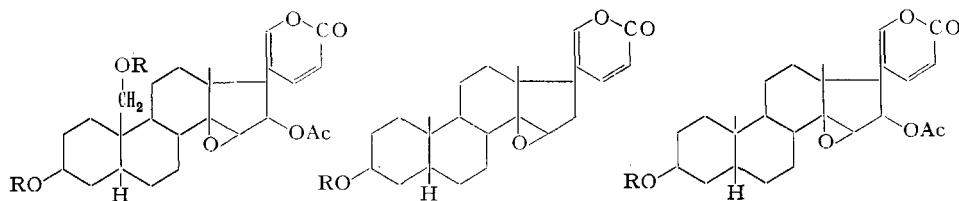
139. Cinobufaginol

Über Krötengifte, 32. Mitteilung¹⁾

von **Horst Linde, Peter Hofer** und **Kuno Meyer**

(4. III. 66)

Vor einigen Jahren isolierten wir aus *Ch'an Su* u. a. ein unbekanntes Bufadienolid $C_{26}H_{34}O_7$ vom Smp. 239-242° und $[\alpha]_D = -2^\circ$ (in Methanol), dem wir die vorläufige Bezeichnung Substanz G gaben [2]. Wie im folgenden ausgeführt wird, handelt es sich um das Monohydroxyderivat **1** des Cinobufagins (**5**); wir geben deshalb der Substanz G nun den Namen Cinobufaginol. **1** und seine Di-acetylverbindung **2** ($C_{30}H_{38}O_9$) zeigen im UV. die für Krötengifte charakteristische Absorption bei 300 nm (Pentadienolid-



- 1** R = H Cinobufaginol F. 239-242° (-2 Me) [2] **3** R = H Resibufogenin F. 113-140°/155-168° (-5) [4] **5** R = H Cinobufagin F. 213-215° (-4) [5]
2 R = Ac F. 205-208° (+9) [2] **4** R = Ac F. 218-230° (-1) [4] **6** R = Ac F. 202-204° (-2) [5]

Ac = CH_3CO- . Die Zahlen in runden Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht an. Ohne nähere Bezeichnung in Chloroform, Me = in Methanol.

¹⁾ 31. Mitt. vgl. E. ISËLI *et al.* [1].