

269. Die Struktur der Alkaloide Fruticosin und Fruticosamin und ihre Synthese aus Kopsin

von A. Guggisberg, M. Hesse, W. von Philipsborn, K. Nagarajan und H. Schmid

(3. IX. 66)

Die zwei im Titel genannten isomeren Alkaloide sind aus Blättern von *Kopsia fruticosa* (KER.) A.DC. isoliert worden ([1] bis [5]). Die bisher von BATTERSBY & GREGORY [5] und von uns [4] an Fruticosin (**1**) und Fruticosamin (**2**) erhobenen Befunde lassen sich wie folgt zusammenfassen: Beide Basen der Molekularformel $C_{22}H_{24}O_4N_2$ sind tertiär und enthalten den N-Carbomethoxy-indolin-Chromophor. Das dritte O-Atom liegt auf Grund der IR.-Frequenz 1730 cm^{-1} in einem Sechsring-Keton vor. Vinylprotonen und $CH_3(N,C)$ -Gruppen fehlen. Fruticosin besitzt eine sekundäre, acetylierbare Hydroxylfunktion in der Gruppierung $>CHOH-CH<$. Im IR. (ca. $10^{-3}M$ CCl_4 -Lösung) absorbiert die OH-Gruppe bei 3580 cm^{-1} . Fruticosamin andererseits weist eine nicht acetylierbare, mit der $>N-COOCH_3$ - schwach chelierte OH-Gruppe auf (IR.-Maximum bei 3458 cm^{-1})¹⁾. Beim Behandeln mit Ammoniak, Lauge oder Säuren bei $20-100^\circ$ wird **2** in **1** umgewandelt. Beim Erhitzen auf ca. 220° in Glycerin hingegen resultiert ein aus ca. 75% **1** und ca. 25% **2** zusammengesetztes Gleichgewichtsgemisch. Die beiden auf Grund der angegebenen Daten sehr wahrscheinlich heptacyclischen Alkaloide sind isomer mit Kopsin (**15**) [6] und Isokopsin (**14**) [7], mit denen sie, wie in dieser Arbeit gezeigt wird, in nahem Zusammenhang stehen.

Auf Grund der nachfolgenden Beobachtungen ist dem Fruticosin die Struktur **1**, dem Fruticosamin die Struktur **2** zuzuordnen.

1) Oxydation von **1** mit CrO_3 /Pyridin liefert ein Fünfring-Lactam **4** (vgl. [6]) mit intensiver infraroter Carbonylabsorption zwischen 1698 und 1684 cm^{-1} . Das NMR.-Spektrum (siehe später) bestätigt die 10-Stellung der Oxo-Gruppe.

2) Während **1** und **2** gegenüber CrO_3 /Eisessig stabil sind, werden sie mit Dimethylsulfoxid/Essigsäureanhydrid [8] zum selben krist. Diketon **5**, $C_{22}H_{22}O_4N_2$, oxydiert, das im IR. Carbonylabsorptionen bei 1762 , 1724 und 1715 cm^{-1} zeigt. Reduktion dieses Diketons mit $NaBH_4$ gab zur Hauptsache Fruticosin (**1**), neben Fruticosamin (**2**) und wenig Dihydrofruticosamin (**6**). Diese Experimente beweisen, dass **1** und **2** dasselbe heterocyclische Gerüst besitzen und in diesem dieselben C-Atome durch Sauerstoff substituiert sind.

Leicht verlaufende Ringöffnungen zeigen die 1,3-Diketonatur von **5** auf: durch Hydrolyse entstand die (nicht näher charakterisierte) Säure **7**, die sich mit methanolischer Salzsäure in den krist. *chano*-Fruticosin-methylester (**8**), $C_{23}H_{26}O_5N_2$, umwandeln liess; der Ester **8** bildete sich auch direkt aus **5** mit methanolischer Salzsäure; im UV. zeigt er N-Acylindolin-Absorption und im IR. ($CHCl_3$) Banden bei 1742 cm^{-1}

¹⁾ In der infraroten Absorption der Carbomethoxygruppe macht sich die relativ schwache Chelierung im Vergleich zur Absorption der Gruppierung in **1** nicht bemerkbar.

(Sechsring-Keton), 1727 cm^{-1} (>C-COOCH_3) und 1715 cm^{-1} (>N-COOCH_3). Mit methanolischem Ammoniak resultierte aus **5** das Säureamid **9**²⁾.

Die Struktur von **8** ergibt sich aus seiner Bildung aus Isokopsin (**14**) durch Perjodsäureoxydation und nachfolgender Veresterung des Oxydationsproduktes mit methanolischer Salzsäure. Der aus **1** und **2** bereitete *chano*-Fruticosin-methylester erwies sich in jeder Hinsicht – auch der spez. Drehung – als identisch mit dem Spaltprodukt aus Isokopsin. Isokopsin ist schon früher aus Kopsin (**15**) bereitet worden [7]. In der Zwischenzeit hat man das Kopsin mit dem in seiner absoluten Konfiguration bekannten (–)-Minovincin [9] chemisch korreliert [10]. Die in dieser Arbeit aufgezzeichneten Formeln repräsentieren somit die absoluten Konfigurationen. Aus der Struktur des *chano*-Fruticosin-methylesters (**8**) ergibt sich sofort diejenige (**5**) für das Diketon. Auf Grund der in der Einleitung aufgeführten spektroskopischen Evidenzen ist für Fruticosamin die Formel **2** mit α -ständiger Hydroxylgruppe an C(3) zu schreiben. Die der Hydroxylgruppe gegenüberliegende Methylengruppe C(21) verhindert aus sterischen Gründen ihre Acetylierung. Für Fruticosin bleiben dann nur die Formel **1** oder eine alternative mit OH an C(22) und der Oxogruppe an C(3) übrig. Nun wissen wir [10], dass in allen N-Carbomethoxy-aspidofraktin-In-Derivaten mit 3-ständiger Oxogruppe die infrarote Carbonylabsorption des Carbaminsäureester-Restes bei $1706\text{--}1715\text{ cm}^{-1}$ auftritt, im Diketon **5** bei 1715 cm^{-1} . Fruticosin zeigt die entsprechende Bande bei 1680 cm^{-1} , so dass die erwähnte Alternative zu **1** ausgeschlossen werden darf. Dies ergibt sich auch aus den NMR.-Spektren (Fig. 1a, 1b). In Fruticosin ist die N-Carbomethoxygruppe in CDCl_3 -Lösung nicht konformativ fixiert³⁾, da das Signal des aromatisch gebundenen Protons an C(17) zwar deutlich nach tieferen Feldstärken verschoben ist, jedoch nach Form und Linienbreite (siehe Fig. 1a), welche von den Messbedingungen abhängig sind, auf einen Austausch zwischen den zwei energetisch bevorzugten (planaren) Konformationen hinweist (siehe auch später). Mit Formel **1** für Fruticosin steht die Acetylierbarkeit der Hydroxylgruppe im Einklang; diese schirmt aber die Ketogruppe an C(22) ab: **1** lässt sich nämlich mit NaBH_4 bei Gegenwart von CaCl_2 nicht reduzieren, während **2** damit in Dihydrofruticosamin (**6**) umgewandelt wird. Die krist. Verbindung zeigt das erwartete Elektronenspektrum und im IR. (KBr) die Absorption des >N-COOCH_3 -Restes bei 1675 cm^{-1} .

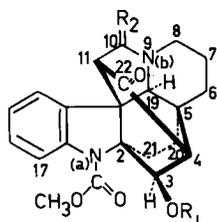
Die Stellung der Hydroxylgruppe in **1** und **2** an C(3) wird durch eine NMR.-spektroskopische Analyse bestätigt (siehe später).

Die geringere Stabilität von **2** relativ zu **1** ist zur Hauptsache auf die bereits erwähnte sterische Wechselwirkung zwischen der in **2** α -ständigen OH-Gruppe und der Methylengruppe C(21) zurückzuführen.

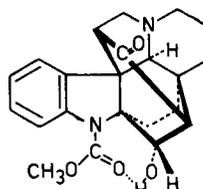
Die chemische Korrelation von Fruticosin (**1**) und Fruticosamin (**2**) mit Isokopsin (**14**) hat zu Versuchen Anlass gegeben, die beiden erstgenannten Alkaloide aus dem letzteren partialsynthetisch zu gewinnen: Reduktion von **14** mit Natriumborhydrid gab das bekannte [7] Dihydroisokopsin (**10**). Es reagierte mit Perjodsäure selbst unter verschiedenen Bedingungen recht uneinheitlich. Mit Bleitetraacetat in Pyridin [11] hingegen entstand in 75-proz. Ausbeute der krist. Ketoaldehyd **16** mit intensiven

²⁾ Auch mit Hydrazin bildet sich aus **5** ein krist. Produkt $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_4$, das aber nicht näher untersucht wurde (vgl. exper. Teil).

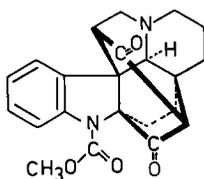
³⁾ Die Ausbildung einer H-Brücke zwischen der 3- β -OH- und der Carbomethoxy-Gruppe würde ein Herausdrehen der letzteren aus der Aryl-N(a)-Ebene notwendig machen.



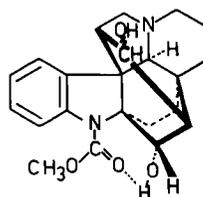
- 1 $R_1 = H; R_2 = H_2$ (Fruticosin)
 3 $R_1 = COCH_3; R_2 = H_2$
 4 $R_1 = H; R_2 = O$
 20 $R_1 = H; R_2 = H_2; >N^{+(b)}-CH_3, X^-$



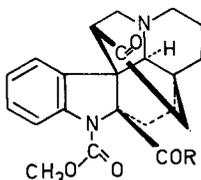
2 (Fruticosamin)



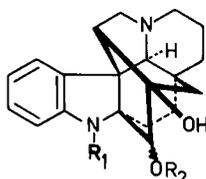
5



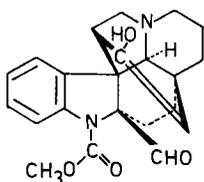
6



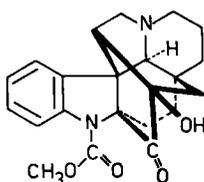
- 7 $R = OH$
 8 $R = OCH_3$
 9 $R = NH_2$
 16 $R = H$



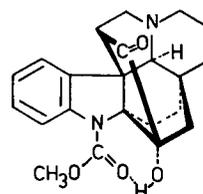
- 10 $R_1 = COOCH_3; R_2 = H$
 11 $R_1 = R_2 = H$
 12 $R_1 = CH_3; R_2 = H$
 13 $R_1 = COOCH_3; R_2 = COCH_3$



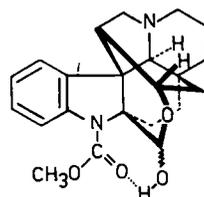
16'



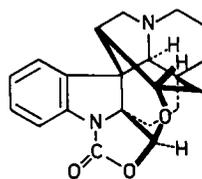
14 (Isokopsin)



15 (Kopsin)



17



18

IR.-Banden (KBr) bei 1741 und 1712 cm^{-1} ; im NMR.-Spektrum wird das Singulett des aldehydischen Protons bei 9,30 ppm beobachtet. Der Ketoaldehyd **16** liess sich mit Natriummethylat in Methanol bei 20° in 86-proz. Ausbeute zum (thermodynamisch stabileren) Fruticosin cyclisieren. Letzteres lässt sich mit Hilfe der in der Einleitung erwähnten thermischen Gleichgewichtsreaktion in Fruticosamin umwandeln.

Die interne Aldolisierung des Ketoaldehyds **16** konnte auch durch kurzzeitiges Erhitzen in Glycerin auf 220° realisiert werden, wobei **1** zu ca. 80% und **2** zu ca. 20% entstand. Auch beim Erhitzen von **16** mit 2N HCl entstand **1** in recht guter Ausbeute. In ca. 0,8N methanolischem Ammoniak bei 20° wandelt sich **2** innerhalb von 24 Std., ohne dass ein Zwischenprodukt nachweisbar wäre, zu ca. 95% in **1** um. Unter diesen Bedingungen bildet zwar der Ketoaldehyd **16** ein (nicht näher untersuchtes) Produkt⁴), aber *kein* Fruticosin. Der Ketoaldehyd **16** stellt somit *nicht* das Zwischenprodukt der durch Basen katalysierten **2** \rightarrow **1** Umwandlung dar; Zwischenprodukt muss das Enol **16'** bzw. sein Ion sein, das offenbar wesentlich rascher realdolisiert als ketonisiert wird. Damit im Einklang steht auch die Beobachtung, dass bei der im System D₂O/Tetrahydrofuran/K₂CO₃ bei 20° durchgeführten Epimerisierung des Zentrums 3 von **2** das resultierende Fruticosin kein Deuterium enthält⁵). Ob die *in vitro* realisierte Umwandlung Kopsin (**15**) \rightarrow Isokopsin (**14**), – das als Decarbomethoxy-isokopsin in *Kopsia fruticosa* angetroffen worden ist [4] [7], – \rightarrow **10** \rightarrow **16** \rightarrow Fruticosin (**1**), Fruticosamin (**2**) für die Biogenese der beiden letztgenannten Alkaloide von Bedeutung ist, lässt sich natürlich nicht sagen.

Im Zusammenhang mit den oben geschilderten Transformationen haben wir noch die Einwirkung von Reduktionsmitteln auf *chano*-Fruticosin-methylester (**8**) studiert. Mit Zink und methanolischer Schwefelsäure bildete sich in guter Ausbeute durch Acyloinkondensation, gefolgt von weiterer Reduktion, Dihydroisokopsin (**10**), das noch durch sein Monoacetylderivat **13**, sein N-Decarbomethoxyderivat **11** und dessen N-Methylierungsprodukt **12** charakterisiert wurde. Reduktion von **8** mit Natriumborhydrid führte zum octacyclischen Lactolderivat **18**, C₂₁H₂₂O₃N₂, mit einer intensiven IR.-Bande (CHCl₃) bei 1770 cm^{-1} (Fünfring-Urethan). **18** wurde vom Nebenprodukt **17**, C₂₂H₂₆O₄N₂, begleitet. Im IR. (CHCl₃) zeigte **17** OH-Absorption bei 3636 und 3436 cm^{-1} , sowie eine einzige Carbonylbande bei 1698 cm^{-1} ($>$ N-COOCH₃); Erhitzen der Verbindung auf 100° liess das Lactolderivat **18** entstehen.

Analyse der Protonenresonanzspektren. Das 100-MHz.-Spektrum von *Fruticosin* (**1**) in CDCl₃ ist in Fig. 1a abgebildet. Die relative Integration der deutlich getrennten Signalgruppen ergibt 24 Protonen. Je vier Protonen finden sich in den Regionen 0,9–1,6 und 1,6–2,2 ppm («rein aliphatische» Protonen), sowie in dem Aromatengebiet von 6,8–8,0 ppm. Die restlichen 12 Protonen liegen zwischen 2,2 und 4,8 ppm und können vollständig zugeordnet werden. Ausser der $>$ N-COOCH₃-Gruppe bei 3,91 ppm sind keine weiteren Methylprotonen vorhanden. Die Zuordnungen und wechsel-

⁴) Vermutlich ein Aldehydammoniak-Abkömmling oder dessen Äquivalent.

⁵) Dieses Experiment schliesst **16** als Zwischenprodukt natürlich nicht unbedingt aus. Zum Austausch des 11-ständigen Protons sind energischere Bedingungen notwendig, vgl. [7], [12]. Hier sei noch erwähnt, dass beim Umsatz von Dihydrokopsin-A [6] mit Perjodsäure ein komplexes Reaktionsprodukt entstand, aus dem sich beim Erhitzen mit Glycerin auf 220° *kein* Fruticosin bildete. Dieses Experiment spricht gegen eine Fruticosinformel mit OH an C(22) und Oxo an C(3).

Fig. 1 b. 100-MHz.-Spektrum von Fruticosamin (2)

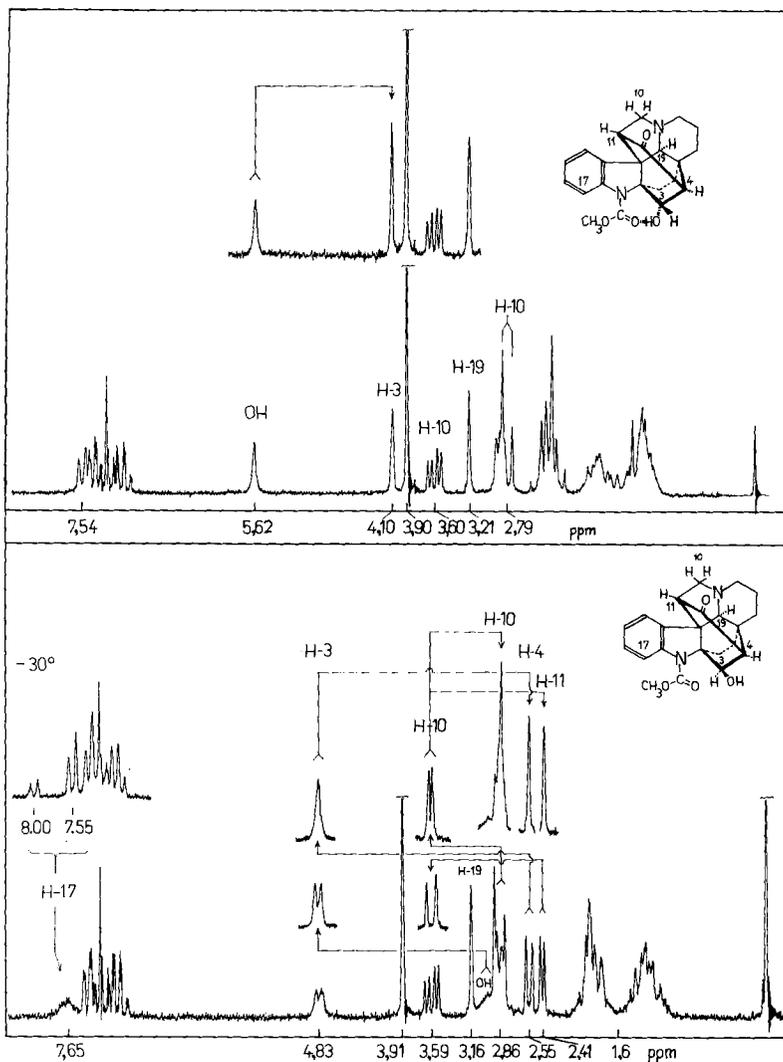


Fig. 1 a. 100-MHz.-Spektrum von Fruticosin (1)

seitigen Kopplungsbeziehungen wurden mit Hilfe von Doppelresonanz-Experimenten (siehe exper. Teil) bewiesen und ergeben sich aus Fig. 1a.

Das bei 4,83 ppm liegende verbreiterte Dublett kann auch bei -10° als gut aufgelöstes Quartett mit $J_1 = 6,5$ und $J_2 = 3,0$ Hz beobachtet werden. Die kleinere Kopplung ist durch Wechselwirkung mit dem OH-Proton bedingt und die Beobachtbarkeit ist stark von den Messbedingungen (T , $[H^+]$) abhängig. Bestrahlung des OH-Protons (breites Signal bei ca. 3,0 ppm) mit $\Delta\nu = +186$ Hz vereinfacht das Signal bei 4,83 ppm zu einem Dublett, welches auch nach der Acetylierung der Hydroxylgruppe im Spektrum von O-Acetyl-fruticosin (3) unter gleichzeitiger Verschiebung

nach 5,70 ppm beobachtet wird. Hierdurch ist die sekundäre Natur der OH-Funktion bewiesen. Die Aufspaltung von 6,5 Hz weist gleichzeitig auf die Anwesenheit eines vicinalen Protons hin, dessen Lage bei 2,55 ppm durch Doppelresonanz ($\Delta\nu = -227$ Hz) festgelegt ist. Der δ -Wert dieses scharfen Dubletts ($J = 6,5$ Hz) steht mit einer α -Stellung des Protons zu einer $>C=O$ -Gruppe in gutem Einklang. Hieraus ergibt sich die erste Sequenz $-\text{CHOH}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-$. Der Bereich von 2,2–3,6 ppm enthält ferner ein 3-Spin-*AMX*-System, das gleichfalls durch Doppelresonanz festgelegt wurde. Der *A*-Teil ist als Quartett bei 3,59 ppm zentriert und durch $J_{AM} = 10,5$ und $J_{AX} = 4,5$ Hz charakterisiert, während der *M*- und *X*-Teil nur je ein Dublett bei 2,86 ppm ($J_{AM} = 10,5$ Hz) und bei 2,41 ppm ($J_{AX} = 4,5$ Hz) liefern, woraus $J_{MX} = 0$ folgt. Die chemische Verschiebung des *X*-Protons (2,41 ppm) ist derjenigen des oben diskutierten $>CH-\text{CO}$ -Methinprotons (2,55 ppm) sehr ähnlich. Diese beiden Signale sind deutlich gegen die rein aliphatischen Protonen bei $\delta < 2,2$ ppm abgegrenzt und ebenso gegen den Bereich von 2,7–3,7 ppm, in welchem Protonen in α -Stellung zu basischen $N_{(b)}$ -Stickstoffatomen normalerweise gefunden werden. Hier liegen auch die *A*- und *M*-Protonen des *AMX*-Systems. Dies erlaubt die Aufstellung einer zweiten Sequenz $-\text{CO}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}_X-\overset{|}{\text{C}}\text{H}_M\text{H}_A-\overset{|}{\text{N}}_{(b)}$, welche auch in gutem Einklang mit den Kopplungskonstanten des *AMX*-Systems steht, wenn dieses in einem Fünfring liegt. Hier wird für vicinale *trans*-ständige Protonen häufig keine Spinkopplung beobachtet [13]. Auch stimmt der relativ grosse $\Delta\delta$ -Wert der geminalen Protonen und die Grösse von $J_{gem} = 10,5$ Hz [14] mit der Nachbarschaft der $-\text{CH}_M\text{H}_A$ -Gruppe zum $N_{(b)}$ -Atom gut überein.

Die Kombination der beiden abgeleiteten Sequenzen und die Bezeichnung entsprechend **1** ergibt somit das Strukturelement $-\overset{(3)}{\text{C}}\text{HOH}-\overset{(4)}{\text{C}}\text{H}-\overset{(22)}{\text{C}}\text{O}-\overset{(11)}{\text{C}}\text{H}-\overset{(10)}{\text{C}}\text{H}_2-\overset{|}{\text{N}}_{(b)}$, welches durch die Spektren von Fruticosinlactam (**4**) und Fruticosamin (**2**) weiter erhärtet wird. Im Spektrum von **4** fehlt das Quartett des *A*-Protons von **1** bei 3,59 ppm, und ein einem Proton entsprechenden Singulett bei 3,72 ppm kann dem Proton an C(11) zugeordnet werden. Hierdurch wird gestützt, dass die Lactambildung an C(10) und nicht an C(8) erfolgte. Aus der erneuten Singulett-Struktur von *H*-C(11) lässt sich schliessen, dass dieses Proton kein unmittelbares Nachbarproton besitzt. Die abgeleitete Protonensequenz wird im folgenden im Rahmen der vollständigen Strukturen **1** und **2** weiter diskutiert.

Das 100-MHz.-Spektrum von *Fruticosamin* (**2**) in CDCl_3 (Fig. 1b) zeigt als wesentlichste Unterschiede zu **1** ein verbreitertes Singulett bei 4,10 ppm, welches dem Proton an C(3) zugeordnet werden muss, da eine Verschärfung durch Bestrahlen der OH-Absorption bei 5,62 ppm ($\Delta\nu = -149$ Hz) erreicht wird. Die nur geringfügige Kopplung der OH- und C(3)-Protonen muss in der Fixierung des $\text{H}-\overset{|}{\text{C}}-\text{O}-\text{H}$ -Systems mit einem ungünstigen Torsionswinkel für die vicinale Kopplung $J(\text{H}-\overset{|}{\text{C}}-\text{O}-\text{H})$ begründet liegen. Dies wird auch durch die Verschiebung des OH-Signals um 2,6 ppm nach tieferen Feldstärken gegenüber *Fruticosin* (**1**) bestätigt, was nur auf eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zur COOCH_3 -Gruppe zurückgeführt werden kann⁶⁾.

Die im Doppelresonanz-Spektrum von **2** bei gleichzeitiger Bestrahlung des OH-Protons resultierende scharfe Singulettstruktur des C(3)-Protons beweist, dass **1** und

⁶⁾ Die Spektren **1** und **2** wurden bei gleicher Konzentration in CDCl_3 gemessen.

2 C(3)-epimere Verbindungen sind. An DREIDING-Modellen lassen sich die Torsionswinkel des H-C(3)-C(4)-H-Systems für beide Epimere zu $\varphi = 40^\circ$ und $\varphi = 80^\circ$ abschätzen. Fruticosin ($J_{3,4} = 6,5$ Hz, $\varphi = 40^\circ$) muss demnach die Struktur mit α -ständigem C(3)-Proton und β -ständiger, freier Hydroxylgruppe besitzen, während Fruticosamin ($J_{3,4} \approx 0$, $\varphi \approx 80^\circ$) eine α -ständige OH-Gruppe aufweist, welche zu einer H-Brücke mit der COOCH₃-Gruppe befähigt ist, ohne dass die energetisch begünstigte planare Konformation der >N-COOCH_3 -Gruppe gestört wird.

Die konformative Fixierung der >N-COOCH_3 -Gruppe in **2** und ihre Beweglichkeit in **1** führt zu charakteristischen Unterschieden in der Absorption des Protons an C(17), welches in **2** ein normales Dublett bei 7,54 ppm zeigt, während in **1** ein breites, temperaturabhängiges Signal bei 7,65 ppm durch einen Austauscheffekt entsteht. Bei -30° werden zwei Dublette unterschiedlicher Intensität bei 8,00 ppm und 7,55 ppm für H(17) beobachtet (siehe Fig. 1a). In dem Diketon **5** erscheint das entsprechende Dublett bei 7,78 ppm, da der «deshielding»-Effekt der C=O-Gruppe der Carbo-methoxyfunktion infolge Abstossung der beiden CO-Dipole sich voll auf das C(17)-H auswirken kann. Aus diesen Messungen folgt, dass in Fruticosin die planare Konformation der >N-COOCH_3 -Gruppe mit der >C=O -Gruppe auf der Seite von C(3) energetisch begünstigt ist.

Der AM-Teil des AMX-Systems in Fruticosin (**1**) ist in dem Spektrum des Fruticosamins (**2**) unverändert erhalten. Aus Modellbetrachtungen lassen sich für die Torsionswinkel φ_1 (H-C(11)-C(10)-H) und φ_2 (H-C(11)-C(10)-H') $10\text{--}20^\circ$ bzw. $85\text{--}95^\circ$ erhalten, welche grössenordnungsmässig mit den vicinalen Kopplungskonstanten des AMX-Systems in **1** und **2**, $J_{AX} = 4,5$ Hz und $J_{BX} \approx 0$, im Einklang sind. Der X-Teil (H-C(11)) ist im komplexen Multipllett bei 2,0–2,6 ppm zu lokalisieren, welches auch das C(4)-Proton enthalten muss. Das Singulett des C(19)-Protons liegt in **1** bei 3,16 ppm und in **2** bei 3,21 ppm. Die Signale zweier weiterer Protonen mit Zentrum bei 2,9 ppm in **1** und **2** können den beiden N_(b) benachbarten Methylenprotonen an C(8) zugeordnet werden.

Die Doppelresonanzspektren von **1** und **2** beweisen, dass in keinem der beiden Isomeren das >CHOH -Methinproton mit dem AMX-System der drei Protonen im Pyrrolidinring gekoppelt ist. Hierdurch werden die denkbaren alternativen Strukturen für **1** und **2** mit der OH-Gruppe an C(22) und der >C=O -Funktion in 3-Stellung ausgeschlossen. In diesem Fall wäre eine Kopplung des >CHOH -Methinprotons mit dem Proton an C(11) mindestens in einem Isomeren zu erwarten ($\varphi_1 \approx 10^\circ$, $\varphi_2 \approx 110^\circ$). Ferner tritt keine Verschiebung der H-C(11)-Resonanz im Diketon **5** ($\delta = 2,36$ ppm) gegenüber **1** (2,41 ppm) auf. Die Lage von Hydroxyl- und Keto-Funktion ist somit durch die NMR.-Spektren eindeutig gesichert. Aus den besprochenen Spektren folgt ferner, dass C(2) und C(5) vollsubstituiert sind. Die Signale der zweimal vier aliphatischen Protonen bei 0,9–1,6 und 1,6–2,2 ppm im Spektrum von **1** können befriedigend den beiden $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ Brücken C(6)-C(7) und C(20)-C(21) zugeordnet werden.

Analyse der Massenspektren. Die Massenspektren (MS.) der meisten Fruticosinderivate sind pikarm; ausser dem Molekular-Ionenpik treten keine oder nur sehr wenige intensive Fragment-Ionenpik auf. Bevorzugt wird der Substituent an C(2) abgespalten, was durch die stabilisierende Wirkung des Elektronenpaares am N_(a)-Atom bewirkt wird. *chano*-Fruticosin-methylester (**8**) verliert die Carbomethoxy-

gruppe und das Säureamid **9** die $-\text{CONH}_2$ -Gruppierung. Das MS. der Verbindung **17** ist von demjenigen des thermisch aus **17** gebildeten Lactolderivates **18** überlagert. Die Bruchstückbildung von **18** (vgl. Fig. 2) geht aus dem folgenden Schema hervor⁷⁾:

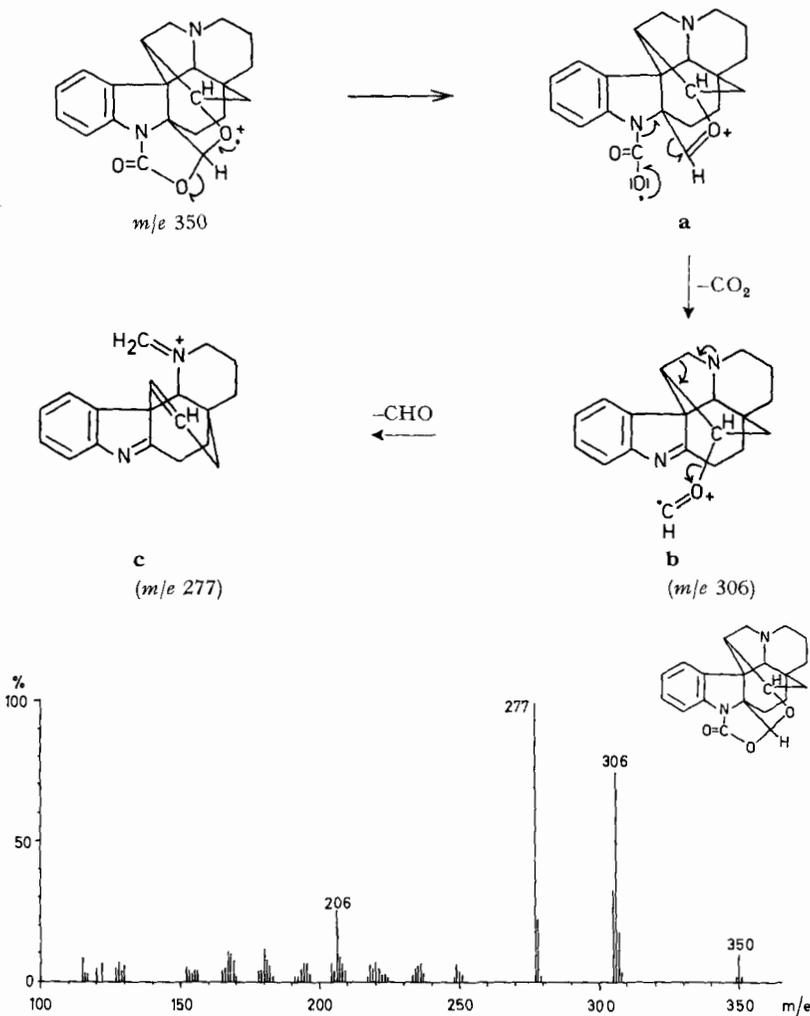


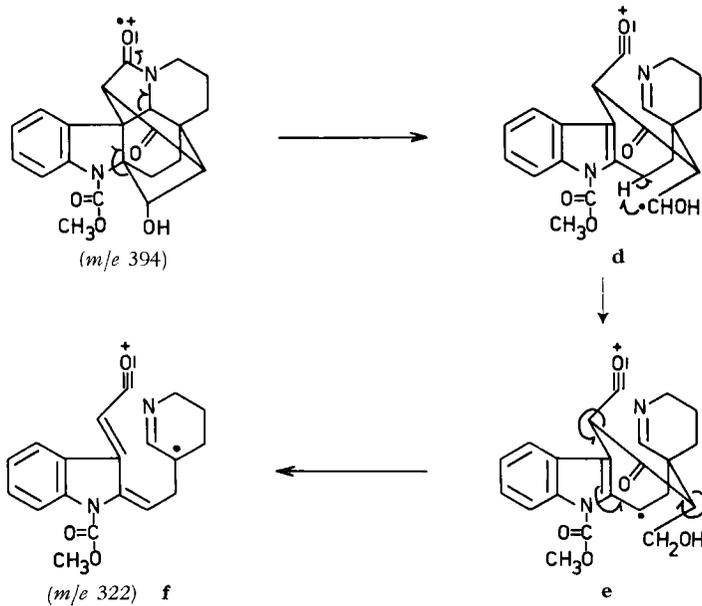
Fig. 2. Massenspektrum vom Lactoderivat **18**

Im Spektrum von Fruticosin (**1**, $M^+ = 380$), welches gegenüber demjenigen von Fruticosamin (**2**) keine wesentlichen Unterschiede zeigt, erkennt man neben intensiven Spitzen bei $M^+ - 28$ (CO) und $M^+ - 29$ (CHO) einen ($M^+ - 32$ (CH_3OH))-Pik, der in den MS. der O-Acetylverbindung **3** und des Diketons **5** fehlt. Abspaltungen von Neutralbruchstücken wurden auch bei anderen Verbindungen dieser Reihe gefunden: **9**: $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ (m/e 377), $M^+ - \text{CH}_3\text{OH}$ (m/e 363); Fruticosin-methin (**19**): $M^+ -$

⁷⁾ Die angegebene Fragmentierung wird durch metastabile Spitzen gestützt: $\mathbf{a} \rightarrow \mathbf{b}$: m/e 267,9, $\mathbf{b} \rightarrow \mathbf{c}$: m/e 251,0.

CH_3OH (m/e 362) s. u.; **8**: $M^+ - \text{CH}_3\text{OH}$, und wie erwähnt **17**: $M^+ - \text{CH}_3\text{OH}$. Die Methanolabspaltungen können auf Ringschlussreaktion der $>\text{N}-\text{COOCH}_3$ -Gruppe mit benachbarten funktionellen Gruppen zurückgeführt werden.

Interessant ist das MS. des Lactams **4**, das wie folgt gedeutet werden kann:



Ohne Markierung kann über die Genese des Piks m/e 365 ($M^+ - \text{CHO}$) nichts gesagt werden. Ähnliches gilt für das massenspektrometrische Verhalten des Diketons **5**.

Übersichtlich ist das MS. von Fruticosin-methin (**19**)⁸, in dem die Bindung zwischen N(b) und C(10) gelöst ist. Es wird beim Erhitzen von Fruticosin-methoxyfluorid

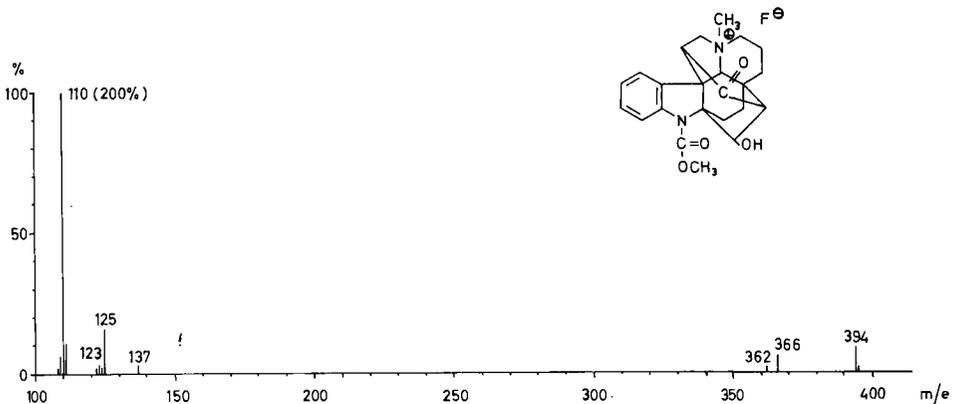
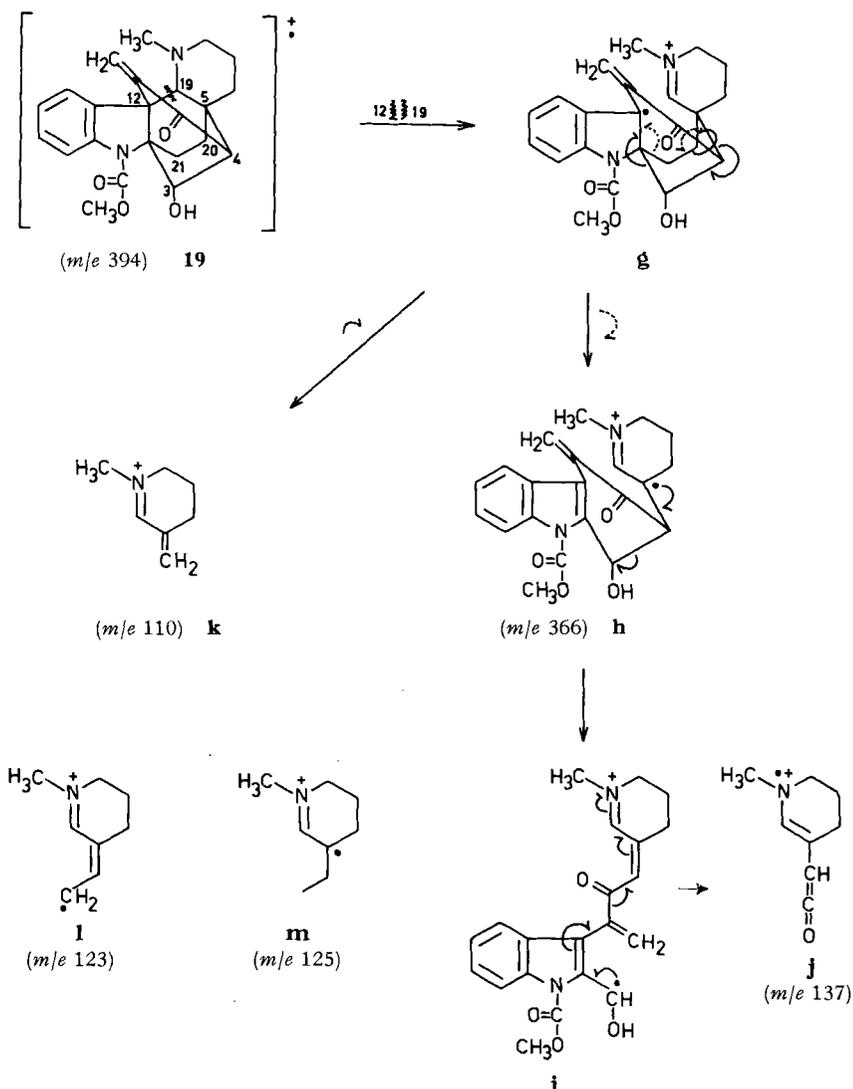


Fig. 3. Massenspektrum von Fruticosin-methoxyfluorid (**20**, X = F)

⁸) Die Verbindung **19** ist auch durch Behandlung von Fruticosin-methoxyjodid mit Na_2CO_3 erhalten worden [17].

(**20**, X = F) – neben HF – im Massenspektrometer nachweisbar (Fig. 3) [15] [16]. Der Zerfall wird durch Bruch der C(12)-C(19)-Bindung in **19** eingeleitet. Das dabei resultierende Ion **g** kann sich auf zwei Weisen weiter fragmentieren. Elimination der C-Atome 20 und 21 als Äthylen liefert **h** (m/e 366), das schliesslich in **j** (m/e 137)



übergeht. Durch einen analogen Bruch zwischen C(2) und C(3) sowie zwischen C(4) und C(5), bei dem also die «substituierte Brücke» beteiligt ist, resultiert neben einem neutralen Teil mit 274 u das Fragment-Ion **k** (m/e 110). Durch kompliziertere Prozesse lassen sich die Bildung von **l** (m/e 123) und **m** (m/e 125) erklären.

Bei den hochcyclisierten Verbindungen der Kopsin [18]-Fruticosin-Reihe sind die MS. für Strukturbestimmungen relativ wenig aufschlussreich. Günstiger sind Derivate,

in denen mindestens ein Ring geöffnet ist. Neben dem Paar Fruticosin (**1**)/Fruticosin-methin (**19**) seien hier noch z. B. die Paare Strychnin [19]/WIELAND-GUMLICH-Aldehyd [20], Schizozogin/Schizozogin-methin [16], Kopsanon/Kopsanon-methin [12] [16] aufgeführt.

Unabhängig von uns ist auch Professor A. R. BATTERSBY (Liverpool) mit seinen Mitarbeitern zu denselben Konstitutionsformeln **1** und **2** für Fruticosin bzw. Fruticosamin gelangt [17].

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS sehr für die Unterstützung dieser Arbeit. Zu danken haben wir ferner Dr. J. SEIBL (ETH, Zürich) und N. BILD für Massenspektren, H. FROHOFER für Analysen und der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel, für die Erlaubnis zur Aufnahme von Massenspektren auf ihrem MS-9-Gerät, sowie den Herren Prof. Dr. T. R. GOVINDACHARI und Dr. S. RAJAPPA, CIBA Research Centre Bombay, für die freundliche Überlassung von Fruticosin.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: Smp. auf dem KOFLER-Block; Abdampfoperationen bei 50° Badtemperatur/12–14 Torr im Rotationsverdampfer. Chromatogramme an Kieselgel (MERCK; 0,05 bis 0,2 mm); Dünnschichtchromatogramme an Kieselgel G (MERCK). Cer(IV)-sulfat-Reaktionen (CR.): Helv. 33, 512 (1950), und Kaliumjodoplatinat-Reaktionen (KPR.): Helv. 35, 29 (1952). UV.-Spektren in 95-proz. Äthanol, Angaben in nm ($\log \epsilon$); IR.-Maxima in cm^{-1} (CHCl_3 , wenn nicht anders angegeben). NMR.-Spektren in CDCl_3 bei 60 und 100 MHz; chem. Verschiebungen in ppm relativ zu internem Tetramethylsilan. Die Entkopplungsexperimente wurden nach der zweifachen Seitenbandenmodulationsmethode unter «field-sweep»-Bedingungen ausgeführt. Die Differenz der Modulationsfrequenzen $\Delta\nu$ wird positiv gezählt, wenn das durch H_2 bestrahlte Proton bei höheren Feldstärken als das beobachtete Signal liegt. S = Singulett, D = Dublett, Q = Quartett. Massenspektren (MS.) auf A.E.I.-Gerät MS 9 und ATLAS CH 4, Direkteinlass, 70 eV. Nachstehend ist noch eine Tabelle mit relativen R_{Fr} -Werten bei Dünnschichtchromatogrammen aufgeführt.

Relative R_{Fr} -Werte auf Kieselgel G (MERCK) mit Aceton/Hexan (1/1)⁹⁾

Fruticosin (1)	1,00	Ketoaldehyd 16	1,00 + 1,26
13	1,51	Dihydroisokopsin (10)	1,19
Fruticosamin (2)	1,42	N-Methyl-dihydroisokopsin (12)	1,07
18	1,39	Säureamid 9	0,79
17	1,35	Dihydrofruticosamin (6)	0,69
Diketon 5	1,29	Decarbomethoxy-dihydroisokopsin (11)	0,67
chano-Fruticosin-methylester (8)	1,27	Lactam 4	0,67

1. *Fruticosin* (**1**): NMR.-Spektrum: siehe theoret. Teil. – MS.: m/e 380 (M^+ , 100%), 352 (25%), 351 (48%), 348 (67%), 282 (24%), 243 (24%), 230 (51%), 124 (31%), 122 (41%), 115 (24%), 109 (36%).

Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum:

Gef.	Ber.	Summenformel
380,1736 \pm 0,0019	380,1736	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$
352,1773 \pm 0,0018	352,1787	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$
351,1702 \pm 0,0018	351,1709	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_2$
348,1462 \pm 0,0017	348,1474	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$
282,1378 \pm 0,0014	282,1368	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$

2. *Oxofruticosin* (**4**): 100 mg Fruticosin (**1**) in 2 ml trockenem Pyridin liess man mit dem Komplex von 100 mg CrO_3 und 3 ml Pyridin 2 $\frac{1}{2}$ Tage bei 20° stehen. Anschliessend wurde mit Wasser verdünnt, erschöpfend mit Chloroform ausgezogen und der Chloroformauszug mit 1N HCl und Wasser gewaschen. Die Chloroformlösung wurde nach dem Trocknen eingedampft und der Rück-

⁹⁾ Vgl. [7]. R_{Fr} -Werte = Laufstrecke der Substanz/Laufstrecke des Fruticosins; $t = 22^\circ$.

stand an 5 g Silicagel mit Chloroform chromatographiert. Nach Abtrennung einer Spur Fruticosin wurden 80 mg des gewünschten Lactams eluiert, das nach Umkristallisieren aus Methanol/Äther bei 215–218° (Zers.) schmolz. Ausbeute 60 mg. – UV.: λ_{max} 244 (4,21), 284 (3,41), 292 (3,41); λ_{min} 222 (3,80), 269 (3,14), 288–290 (3,40). – IR.: 3521 (OH), 1748 (Sechsring-Keton), 1698 und 1684 (schlecht aufgelöste Doppelbande, $>N-COOCH_3$ und Fünfring-Lactam), 1603 (Acylindolin). – NMR.: 3,90 (S; 3H; $>N-COOCH_3$), 4,88 (Q; 1H; H-C(3)), 3,72 (S; 1H) und 3,09 (S; 1H) (H-C(11) und H-C(19)). – MS.: *m/e* 394 (100%), 365 (63%), 350 (7%), 322 (64%). – CR. und KPR.: *nil.*

Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum:

Gef.	Ber.	Summenformel
394,1530 \pm 0,0020	394,1528	C ₂₂ H ₂₂ O ₅ N ₂
365,1492 \pm 0,0018	365,1501	C ₂₁ H ₂₁ O ₄ N ₂
350,1644 \pm 0,0018	350,1630	C ₂₁ H ₂₂ O ₃ N ₂
322,1327 \pm 0,0016	322,1317	C ₁₉ H ₁₈ O ₃ N ₂

3. *Diketon 5*: 134 mg Fruticosin (**1**) liess man mit 4 ml über Molekularsieben getrocknetem Dimethylsulfoxid und 2,6 ml Acetanhydrid 40 Std. bei 20° stehen. Anschliessend wurde im Hochvakuum eingedampft, der Rückstand in wenig kaltem Wasser gelöst und die Lösung sofort mit Äther extrahiert. Der getrocknete Ätherauszug hinterliess nach dem Eindampfen einen farblosen Lack, aus dem man durch Kristallisation mit Äther 100 mg des Diketons **5** erhielt. Nach nochmaligem Umlösen aus Äther und Hochvakuumsublimation (130–150°/10⁻⁴ Torr) schmolz die Verbindung bei 203–205°. – UV.: λ_{max} 242 (4,15), 280 (3,42), 286 (3,39); λ_{min} 222 (3,80), 264 (3,17), 284 (3,39). – IR.: keine OH-Bande, 1762 (C(3)=O (?)), 1724 (Schulter C(22)=O (?)), 1715 (uncheilertes $>N-COOCH_3$), 1603 (Acylindolin). – NMR.: 3,36 (S; 1H; H-C(19)), 3,63 (Q; 1H; H-C(10)), 3,82 (S; 3H; $>N-COOCH_3$), 7,78 (D; 1H; H-C(17)). – MS. (über 10%): *m/e* 378 (M⁺, 100%), 350 (25%), 349 (28%), 323 (12%), 322 (29%), 321 (12%), 307 (10%), 295 (13%), 294 (15%), 293 (18%), 291 (21%), 281 (25%), 280 (27%), 279 (17%), 267 (39%), 265 (12%), 264 (13%), 263 (32%), 253 (15%), 238 (37%), 206 (15%), 194 (17%), 180 (19%), 168 (17%), 167 (17%), 115 (13%), 109 (16%). – CR.: *nil.*; KPR.: braun. – Das Diketon **5** erleidet unter dem Einfluss von Säuren und Basen eine Hydrolyse, siehe 5. Exp.

Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum:

Gef.	Ber.	Summenformel	
378,1584 \pm 0,0018	378,1579	C ₂₂ H ₂₂ O ₄ N ₂	
350,1614 \pm 0,0017	350,1630	C ₂₁ H ₂₂ O ₃ N ₂	
349,1536 \pm 0,0017	349,1552	C ₂₁ H ₂₁ O ₃ N ₂	
322,1678 \pm 0,0016	322,1681	C ₂₀ H ₂₂ O ₂ N ₂	ca. 70%
322,1315 \pm 0,0016	322,1317	C ₁₉ H ₁₈ O ₃ N ₂	ca. 30%
307,1442 \pm 0,0015	307,1446	C ₁₉ H ₁₉ O ₂ N ₂	
293,1286 \pm 0,0015	293,1290	C ₁₈ H ₁₇ O ₂ N ₂	
291,1484 \pm 0,0015	291,1470	C ₁₆ H ₂₁ O ₄ N	
280,1201 \pm 0,0014	280,1212	C ₁₇ H ₁₆ O ₂ N ₂	
267,1143 \pm 0,0014	267,1133	C ₁₆ H ₁₅ O ₂ N ₂	
263,1534 \pm 0,0013	263,1521	C ₁₅ H ₂₁ O ₃ N	
238,0860 \pm 0,0012	238,0868	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ N	

Eine Probe des Diketons gab nach 3stdg. Kochen mit Äthanol/Hydrazinhydrat 1/1, Eindampfen des Rückstandes und Umkristallisation aus Aceton ein Produkt vom Smp. 220–223° mit braunoranger CR. – UV.: λ_{max} 244 (3,91), 300 (3,49); λ_{min} 228 (3,83), 272 (3,06). – IR.: NH(OH)-Absorption bei 3344, breite Absorption bei 1642 (Amid oder Iminoäther). – MS.: *m/e* 352 (M⁺, 8%), 293 (100%).

Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum:

Gef.	Ber.	Summenformel
352,1905 \pm 0,0018	352,1899	C ₂₀ H ₂₄ O ₂ N ₄
293,1651 \pm 0,0015	293,1654	C ₁₉ H ₂₁ ON ₂

Es handelt sich bei dieser Verbindung um ein *Cyclotautomeres des am N_(a) decarbomethoxylierten Ketosäurehydrazids*.

22 mg des Diketons **5** liess man mit überschüssigem, wässrigem, methanolischem Ammoniak 30 Min. bei 20° stehen. Anschliessend wurde eingedampft und der Rückstand an Silicagel mit Aceton/Hexan 1/1 chromatographiert. Das Hauptprodukt wurde mehrmals aus Aceton/Äther umkristallisiert (Säureamid **9**, 18 mg). Beim Erhitzen allmähliches «Schmelzen» (Entweichen von Kristalllösungsmittel) zwischen 90 und 100° unter Bildung eines Schaumes. CR.: *nil.* – IR.: Intensive Absorption bei 3372 (–NH₂), breite intensive, nicht aufgelöste Carbonylabsorption bei 1690, 1591 (Acylindolin). – MS.: *m/e* 395 (M⁺, 10%), 377 (4%), 363 (7%), 351 (100%), 282 (27%).

Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum:

Gef.	Ber.	Summenformel
395,1828 ± 0,0020	395,1845	C ₂₂ H ₂₅ O ₄ N ₃
377,1756 ± 0,0038	377,1739	C ₂₂ H ₂₃ O ₃ N ₃
363,1562 ± 0,0025	363,1583	C ₂₁ H ₂₁ O ₃ N ₃
351,1701 ± 0,0018	351,1709	C ₂₁ H ₂₃ O ₃ N ₂
282,1357 ± 0,0014	282,1368	C ₁₇ H ₁₈ O ₂ N ₂

4. *Natriumborhydrid-Reduktion des Diketons 5*: 22 mg des Diketons in 10 ml wässrigem Methanol liess man mit überschüssigem Natriumborhydrid während 1 Std. bei 20° stehen. Nach Neutralisation mit verdünnter Salzsäure wurde im Vakuum stark eingengt, der Rückstand mit Natriumhydrogencarbonat versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Durch Chromatographie an Kieselgel mit Aceton/Hexan 1/1 erhielt man 3 mg *Fruticosamin* (**2**), gefolgt von 17 mg reinem *Fruticosin* (**1**). Die Präparate wurden durch Kristallisation gereinigt und durch Mischprobe, IR.-Spektren und Dünnschichtchromatogramme identifiziert. In einer kleinen Menge (ca. 5%) entstand noch *Dihydrofruticosamin* (**6**) (dünnschichtchromatographischer Nachweis).

5. *chano-Fruticosin-methylester (8)*: Das aus 119 mg *Fruticosin* (**1**) erhaltene rohe Diketon **5** löste man in 30 ml abs. Methanol und leitete bis zur Sättigung trockenes HCl ein. Nach 1stdg. Kochen unter Rückfluss wurde eingedampft und der Rückstand mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat aufgearbeitet. Man erhielt aus Äther/Hexan 105,3 mg (82%) farblose Kristalle. Nach mehrmaligem Umlösen der Substanz wurden beim Erhitzen folgende Veränderungen wahrgenommen: Von 100–120° teilweises Schmelzen im Kristalllösungsmittel, dann allmähliches Schmelzen bis 135°. Nach dem Umkristallisieren des Esters aus Methanol schmolz die Substanz teilweise unter Entweichen von Kristallmethanol bei 140–143°; dann trat allmähliches Schmelzen bis 168° ein.

Der Stoff lässt sich bei 160°/0,001 Torr als farbloser Lack unzersetzt destillieren. [α]_D²⁵ = +98,3° ± 3° (*c* = 0,871; CHCl₃). – UV.: λ_{max} 238 (4,07), 276 (3,51); λ_{min} 222 (3,98), 266 (3,48); Schultern 278 (3,51), ca. 284 (3,44). – IR.: 1742 (Sechsring-Keton), Schulter 1727 (>C–COOCH₃), 1715 (uncheliertes >N–COOCH₃), 1600 (Acylindolin). – MS.: *m/e* 410 (M⁺, 8%), 378 (2%), 351 (100%), 319 (3%), 291 (8%). M⁺: Gef. 410,1836 ± 0,0020, ber. 410,1842 für C₂₃H₂₆O₅N₂.

chano-Fruticosin-methylester (8) liess sich auch wie folgt über die freie Säure bereiten: Das aus 50 mg *Fruticosin* (**1**) erhaltene rohe Diketon **5** liess man mit wenig Dimethylsulfoxid und wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung stehen. Aus dieser Lösung war mit Äther praktisch nichts extrahierbar. Die wässrige Phase wurde mit verdünnter Salzsäure neutralisiert, eingedampft und der trockene Rückstand mit verdünntem Ammoniak abgedampft. Der die *Aminosäure 7* enthaltende Rückstand wurde wie oben beschrieben mit methanolischer Salzsäure behandelt. Die Aufarbeitung ergab 45 mg *chano-Fruticosin-methylester* (übliche Identifikation).

6. *Reduktion von chano-Fruticosin-methylester (8) mit Natriumborhydrid*: 22 mg des Esters **8** in 10 ml 90-proz. Methanol liess man mit überschüssigem Natriumborhydrid 1 Std. bei 20° stehen. Nach Aufarbeitung wie im Versuch 4 wurde das Rohprodukt (22 mg) an 2 g Silicagel mit Chloroform + 1% Methanol chromatographiert. Zunächst wurden 15,3 mg des Lactolderivates **18** und anschliessend 3 mg der Verbindung **17** eluiert. Das Hauptprodukt **18** wurde aus Aceton/Äther/Hexan umgelöst. Smp.: von 225–227° Schmelzen im Kristalllösungsmittel, dann allmählich Schmelzen bis 238°. CR.: *nil.* – UV.: λ_{max} 232 (3,92), 276 (3,31); λ_{min} 260 (3,03); Schulter 280 (3,28). – IR.: kein OH, 1770 (Fünfring-Urethan), 1608, 1592 (Acylindolin). – MS.: siehe Fig. 2.

Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum:

Gef.	Ber.	Summenformel
350,1618 ± 0,0018	350,1630	C ₂₁ H ₂₂ O ₃ N ₂
306,1733 ± 0,0015	306,1732	C ₂₀ H ₂₂ ON ₂
277,1701 ± 0,0014	277,1705	C ₁₉ H ₂₁ N ₂
206,0974 ± 0,0010	206,0970	C ₁₅ H ₁₂ N

Das Nebenprodukt **17** wurde aus wenig Äther umkristallisiert. Smp. 175–179°. CR.: *nil.* – IR.: 3636, 3436 (OH frei und gebunden), 1698 (>N-COOCH₃), 1595 (Acylindolin). – MS.: *m/e* 382 (M⁺, 8%), 381 (6%), 350 (8%), 306 (75%), 305 (27%), 282 (26%), 277 (100%), 206 (21%). – Hochaufgelöster Molekular-Ionenpik: Gef. 382,1878 ± 0,0019, ber. 382,1892, Summenformel C₂₂H₂₆O₄N₂.

Die Verbindung **18** entstand in ca. 95-proz. Ausbeute beim Erhitzen des Carbaminsäurederivates **17** während 1/2 Std. auf 160°/Hochvakuum (dünn-schichtchromatographischer Nachweis).

7. Reduktion von chano-Fruticosin-methylester (**8**) mit Zn und Säure zu Dihydroisokopsin (**10**): 50 mg Ester hat man in 10 ml eines Gemisches aus Methanol/konz. H₂SO₄ 9/1 gelöst und mit ca. 2 g Zinkstaub 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde filtriert, mit Methanol nachgewaschen, das Filtrat mit Wasser verdünnt, im Vakuum vom Methanol befreit und mit Ammoniak bis zur Lösung des zunächst ausgefallenen Zinkhydroxids versetzt. Ätherextraktion dieser Lösung ergab 49 mg einheitliches Rohprodukt, das nach zweimaligem Umlösen aus Äther bei 173° schmolz. Es handelt sich um **10**. CR.: *nil.* – UV.: λ_{max} 244 (4,09), 282 (3,43), 290 (3,40); λ_{min} 222 (3,79), 266 (3,16), 286 (3,36). – IR.: 3521 (OH), 1675 (>N-COOCH₃), 1600, 1592 (Acylindolin). – MS.: *m/e* 382 (M⁺, 100%), 381 (73%). Hochaufgelöster Molekular-Ionenpik: Gef. 382,1885 ± 0,0019, ber. 382,1892, Summenformel C₂₂H₂₆O₄N₂. – Auf Grund von Dünn-schichtchromatogrammen und IR.-Spektren ist das Reduktionsprodukt identisch mit Dihydroisokopsin [7].

Die Verbindung **10** wurde aus **8** auch unter CLEMMENSEN-Bedingungen erhalten. Sie wurde mit NaBH₄ nicht verändert.

10 mg **10** wurden mit 0,5N NaOH in 50-proz. Methanol 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man Decarbomethoxy-dihydroisokopsin (**11**). CR.: Braunorange. – IR.: 3367 (OH, NH), keine Carbonylabsorption, 1605 (Indolin). – MS.: *m/e* 324 (M⁺, 100%), 323 (47%). Hochaufgelöster Molekular-Ionenpik: Gef. 324,1825 ± 0,0016, ber. 324,1838, Summenformel C₂₀H₂₄O₃N₂. – Die Identifikation mit der authentischen Probe erfolgte wiederum anhand von Dünn-schichtchromatogrammen und IR.-Spektren.

Das mit Pyridin/Essigsäureanhydrid (4 Std.; 100°) aus **10** bereitete Mono-O-acetylderivat **13** erwies sich auf Grund von Dünn-schichtchromatogrammen und der IR.- und NMR.-Spektren als identisch mit O-Acetyl-dihydroisokopsin. – NMR.: 2,02 (S; 3H; -OCOCH₃), 3,90 (S; 3H; >N-COOCH₃), 4,1 (breit; 1H; OH), 5,15 (breit; 1H; H-C(3)).

20 mg **10** in 10 ml Tetrahydrofuran wurden mit überschüssigem LiAlH₄ 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde mit ges. Natrium-kalium-tartrat-Lösung und Äther aufgearbeitet. Der Rückstand wurde an 2 g Silicagel mit Aceton/Hexan 1/1 chromatographiert. Zunächst wurden 9 mg N-Methyl-decarbomethoxy-dihydroisokopsin (**12**) eluiert. Smp. nach Umlösen aus Äther-Hexan: 158–160°. CR.: kirschrot. – IR.: 3413 (OH), 1605 (Indolin). – MS.: *m/e* 338 (M⁺, 100%). Hochaufgelöster Molekular-Ionenpik: Gef. 338,1984 ± 0,0017, ber. 338,1994, Summenformel C₂₁H₂₆O₂N₂.

Als langsamer wandernde Fraktion wurde eine sehr geringe Menge des Verseifungsproduktes **11** isoliert und dünn-schichtchromatographisch identifiziert.

8. Isokopsin (**14**): Die Verbindung wurde auf bekannte Weise [7] hergestellt, hingegen hat man das Rohprodukt an Silicagel mit Benzol/Essigester-2/3-Gemisch, dem 1% Methanol zugesetzt worden war, chromatographiert. Aus 465 mg Kopsin wurden auf diese Weise 227 mg reines Isokopsin, 60 mg Gemisch und schliesslich 173 mg Kopsin erhalten.

9. Umwandlung von Isokopsin (**14**) zu chano-Fruticosin-methylester (**8**): 54 mg Isokopsin in 10 ml 2N H₂SO₄ liess man mit 45 mg KJO₄ 2 Std. bei 20° stehen. Anschliessend wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand löste man in 1N HCl, setzte Ammoniak zu und dampfte wieder ein. Nach dem wiederholten Eindampfen mit Benzol wurde der staubtrockene Rückstand erschöpfend mit Chloroform ausgekocht. Der eingedampfte Chloroformauszug (45 mg) wurde, wie unter **5** beschrieben, mit methanolischer Salzsäure verestert. Man erhielt aus Äther-Hexan 22 mg eines reinen Produktes, das sich in allen

Eigenschaften als identisch mit dem *chano*-Fruticosin-methylester (**8**) erwies. $[\alpha]_D^{26} = +96,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,849$; CHCl_3); die Identifizierung erfolgte weiter durch übereinstimmende Rf-Werte, UV-, IR.- und MS.-Spektren.

10. *Fruticosamin* (**2**): NMR.-Spektrum: siehe theoret. Teil. MS.-Spektrum: m/e 380 (M^+ , 100%), 352 (56%), 351 (43%), 348 (44%), 282 (37%), 243 (79%), 230 (30%), 122 (74%), 115 (22%), 109 (35%).

Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum:

Gef.	Ber.	Summenformel
380,1740 \pm 0,0019	380,1736	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$
352,1794 \pm 0,0018	352,1787	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$
351,1715 \pm 0,0018	351,1709	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_2$
348,1483 \pm 0,0017	348,1474	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$
282,1354 \pm 0,0014	282,1368	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$
243,1124 \pm 0,0012	243,1133	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_2$
122,0972 \pm 0,0006	122,0970	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}$

Das Alkaloid lässt sich bei 260° (Metallbad)/ 10^{-3} Torr unverändert destillieren (keine Bildung von Fruticosin).

11. *Dihydrofruticosamin* (**6**): Eine Lösung von 50 mg Fruticosamin in 2 ml Tetrahydrofuran liess man unter Rühren während 2 Std. zu einer auf $50\text{--}55^\circ$ erwärmten Lösung von 5 ml Tetrahydrofuran, 15 mg wasserfreiem CaCl_2 und 50 mg NaBH_4 tropfen. Innerhalb der nächsten 2 Std. wurden portionenweise nochmals 150 mg NaBH_4 zugefügt. Anschliessend wurde Eis und eiskalte, verd. HCl zugesetzt und die Mischung im Vakuum vom Tetrahydrofuran befreit. Nach Neutralisation mit NaHCO_3 wurde mit Chloroform extrahiert und der Chloroformauszug (50 mg) an 1,5 g Silicagel chromatographiert. Chloroform eluierte ein Gemisch aus Fruticosamin und Fruticosin (ca. 1/1), Chloroform + 5% Methanol 20 mg rohes Dihydrofruticosamin (**6**). Umkristallisation aus Aceton/Wasser gab farblose Kristalle vom Smp. 245° (Zers.). CR.: nil. KPR.: intensiv blau. – UV.: λ_{max} 244 (4,17), 278 (3,44), 286 (3,41); λ_{min} 222 (3,71), 266 (3,25), 284 (3,37). – IR. (KBr): 3367 (OH), 1675 ($>\text{N-COOCH}_3$), 1603, 1595 (Acylindolin). – MS.: m/e 382 (M^+ , 100%, gef. 382,1881 \pm 0,0019, $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$), 381 (60%), 363 (7%).

12. *Umwandlung von Fruticosamin* (**2**) in *chano*-Fruticosin-methylester (**8**): 17 mg Fruticosamin in 1,5 ml Dimethylsulfoxid und 1 ml Acetanhydrid liess man 41 Std. bei 20° stehen. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter 3 beschrieben. Das Rohprodukt erwies sich dünnschichtchromatographisch als identisch mit dem Diketon **5**. Es wurde wie unter 5 beschrieben mit methanolischer Salzsäure umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 14 mg krist. *chano*-Fruticosin-methylester. Die Identifizierung erfolgte anhand des Schmelzverhaltens, der Dünnschichtchromatogramme und des IR.-Spektrums.

13. *Oxydation von Dihydroisokopsin* (**10**) mit Bleitetraacetat zu **16**: 92 mg **10** in 10 ml absolutem Pyridin versetzte man mit einer Lösung von 200 mg Bleitetraacetat in 15 ml Pyridin. Nach $2\frac{1}{2}$ Std. bei 20° setzte man einige Tropfen H_2O und überschüssige Oxalsäure zu. Nach Entfärbung wurde im Vakuum eingedampft, Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugesetzt und mit Äther extrahiert. Das Rohprodukt (81 mg) wurde an 2,5 g Silicagel mit Chloroform chromatographiert und die krist. Hauptmenge mehrmals aus Methanol umgelöst (67 mg). Es handelt sich um den Ketoaldehyd **16**. Smp. $196\text{--}202^\circ$. – IR. (KBr): 2710 (aldehyd. CH), 1741, 1712 (sehr intensiv) ($-\text{CHO}$, $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{N-COOCH}_3$), 1600 (Acylindolin); (in CHCl_3): 2695, 1742, 1709, 1597. – NMR.: 3,85 (S; 3H; $>\text{N-COOCH}_3$), 9,30 (S; 1H; $>\text{C-CHO}$). – MS.: m/e 380 (M^+ , 30%), 351 (100%), 348 (19%).

Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum:

Gef.	Ber.	Summenformel
380,1752 \pm 0,0019	380,1736	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$
351,1704 \pm 0,0017	351,1709	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_2$
348,1479 \pm 0,0017	348,1474	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$

Auf Grund der oben angegebenen Daten handelt es sich beim Ketoaldehyd **16** um eine einheitliche Verbindung. In Dünnschichtchromatogrammen (Kieselgel G; Chloroform mit 2% Methanol)

werden aber zwei Flecke beobachtet, ein rasch wandernder, Streifen nachziehender (vermutlich der eigentliche Ketoaldehyd) und ein langsam wandernder (vermutlich ein Methanol- oder Wasser-Anlagerungsprodukt).

Bei der Destillation im Hochvakuum bei 180° (Metallbad) wurde die Verbindung nicht verändert.

14. *Cyclisierung von 16 zu Fruticosin (1)*. 14.1. Zu einer Lösung von 150 mg Natrium in 10 ml absolutem Methanol liess man eine Lösung von 20 mg des Ketoaldehyds **16** in 5 ml Methanol tropfen. Unter Wasserausschluss hielt man die Mischung 30 Std. bei 20°. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung in eiskalte verd. HCl (geringer Überschuss) getropft. Im Vakuum wurde vom Methanol befreit und mit Natriumhydrogencarbonat und Äther aufgearbeitet. Der eingedampfte Ätherextrakt (20 mg) enthielt neben wenig Decarbomethoxy-fruticosin und Decarbomethoxy-fruticosamin (positive Cer(IV)-sulfat-Reaktion) zur Hauptsache Fruticosin (**1**). Nach Chromatographie an 2 g Silicagel mit Chloroform/Benzol 4/1 erhielt man schliesslich 17,3 mg (86%) einer krist. Base, die nach dem Umlösen aus Methanol (13 mg) bei 221–223° schmolz. Mischprobe, IR.-Spektrum (KBr) und Dünnschichtchromatogramme zeigten deren Identität mit **1** an.

14.2. Eine Probe des Ketoaldehyds **16** wurde mit 2N Salzsäure im zugeschmolzenen Rohr 3 Std. auf 100° erhitzt. Eine dünnschichtchromatographische Analyse des Reaktionsproduktes zeigte neben wenig Ausgangsmaterial und Decarbomethoxy-fruticosin zur Hauptsache (ca. 90%) Fruticosin (**1**) an.

14.3. 6,1 mg Ketoaldehyd **16** in 2 ml Glycerin wurden 1½ Min. auf 220° erhitzt. Nach Verdünnen mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hat man mit Chloroform extrahiert und das Reaktionsprodukt durch Dünnschichtchromatographie (Kieselgel HF 254 (MERCK); Chloroform + 2% Methanol) in 1 mg Fruticosamin (**2**) und 5 mg Fruticosin (**1**) aufgetrennt. Die Identifikation erfolgte anhand der Rf-Werte und IR.-Spektren (CHCl₃).

15. *Fruticosin-methoffluorid (20, X = F)*: MS.: siehe Fig. 3. Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum:

Gef.	Ber.	Summenformel
394,1875 ± 0,0020	394,1892	C ₂₃ H ₂₆ O ₄ N ₂
366,1584 ± 0,0019	366,1579	C ₂₁ H ₂₂ O ₄ N ₂
362,1623 ± 0,0018	362,1630	C ₂₂ H ₂₂ O ₃ N ₂
137,0838 ± 0,0007	137,0841	C ₈ H ₁₁ ON
125,1200 ± 0,0007	125,1204	C ₈ H ₁₅ N
123,1052 ± 0,0006	123,1048	C ₈ H ₁₃ N
110,0976 ± 0,0006	110,0970	C ₇ H ₁₂ N

16. *O-Acetyl-fruticosin (3) [4]*: MS.: *m/e* 422 (M⁺, 100%), 379 (68%), 363 (20%), 361 (16%), 351 (11%), 335 (11%), 334 (14%), 124 (81%), 122 (31%), 109 (17%).

Hochaufgelöste Pike im Massenspektrum:

Gef.	Ber.	Summenformel
422,1831 ± 0,0021	422,1842	C ₂₄ H ₂₆ O ₅ N ₂
379,1668 ± 0,0019	379,1658	C ₂₂ H ₂₃ O ₄ N ₂
124,1126 ± 0,0006	124,1126	C ₈ H ₁₄ N

ZUSAMMENFASSUNG

Die Strukturen **1** und **2** für die *Kapsia*-Alkaloide Fruticosin bzw. Fruticosamin hat man durch Korrelation mit dem Alkaloid Kopsin (**15**) über die «Relais»-Substanz *chano*-Fruticosin-methylester (**8**), sowie aus spektroskopischen Daten hergeleitet. Die beiden Alkaloide wurden ferner synthetisch aus Kopsin (**15**) *via* Isokopsin (**14**), Dihydroisokopsin (**10**) und dem Ketoaldehyd **16** gewonnen. Reduktionsprodukte von **8**, nämlich **17** und **18**, wurden untersucht.

100-MHz.-Protonen-Doppelresonanz-Spektren von **1** und **2** erlauben eine Identifizierung aller für die heptacyclischen Strukturen und ihre Stereochemie charakteristischen Wasserstoffatome.

Abschliessend werden Massenspektren von Fruticosin und seinen Derivaten kurz diskutiert.

Organisch-Chemisches Institut
der Universität Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. BHATTACHARYA, D. Sc. Thesis, University of Calcutta, 1956; A. CHATTERJEE & A. DEB, *Sci. Culture* **28**, 195 (1962).
- [2] T. R. GOVINDACHARI, S. RAJAPPA & N. VISWANATHAN, *J. sci. ind. Res. (India)* **20 B**, 557 (1961).
- [3] T. R. GOVINDACHARI, B. R. PAI, S. RAJAPPA, N. VISWANATHAN, W. G. KUMP, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **46**, 572 (1963).
- [4] A. GUGGISBERG, T. R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **46**, 679 (1963).
- [5] A. R. BATTERSBY & H. GREGORY, *J. chem. Soc.* **1963**, 22.
- [6] T. R. GOVINDACHARI, B. R. PAI, S. RAJAPPA, N. VISWANATHAN, W. G. KUMP, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **45**, 1146 (1962); **46**, 572 (1963).
- [7] T. R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **46**, 433 (1963).
- [8] J. D. ALBRIGHT & L. GOLDMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 4214 (1965).
- [9] D. SCHUMANN, B. W. BYCROFT & H. SCHMID, *Experientia* **20**, 202 (1964); W. KLYNE, R. J. SWAN, B. W. BYCROFT, D. SCHUMANN & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 443 (1965).
- [10] A. GUGGISBERG, A. A. GORMAN & H. SCHMID, in Vorbereitung; vgl. H. SCHMID, Vortrag, gehalten am Symposium über Chemie und Stereochemie der Steroid- und Indol-Alkaloide, Smoleniče (ČSSR), 14.–18. Sept. 1965.
- [11] H. R. GOLDSCHMID & A. S. PERLIN, *Canad. J. Chemistry* **38**, 2280 (1960).
- [12] CH. KUMP, J. J. DUGAN & H. SCHMID, *Helv.* **49**, 1237 (1966).
- [13] M. HESSE, H. HILTEBRAND, CH. WEISSMANN, W. VON PHILIPSBORN, K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **44**, 2211 (1961).
- [14] A. A. BOTHNER-BY in «Advances in Magnetic Resonance», Vol. 1, S. 218, Academic Press 1965.
- [15] M. HESSE, W. VETTER & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 674 (1965).
- [16] M. HESSE & U. RENNER, *Helv.* **49**, 1875 (1966).
- [17] A. R. BATTERSBY, Privatmitteilung.
- [18] G. SPITELLER, A. CHATTERJEE, A. BHATTACHARYA & A. DEB, *Mh. Chem.* **93**, 1220 (1962).
- [19] K. BIEMANN, «Mass Spectrometry», McGraw Hill, New York 1962, S. 332.
- [20] H. MÜLLER, M. HESSE, P. WASER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **48**, 320 (1965).

270. Synthese und pharmakologische Wirkung einiger 4,6-Dioxo-hexahydro-pyrimidin-Derivate

von J. Büchi, H. Braunschweiger, M. Kira und H. Lauener

(8. VIII. 65)

1. Einleitung und Problemstellung. – Mysoline® (ICI), das 5-Phenyl-5-äthyl-Derivat Ia von 2,6-Dioxo-hexahydro-pyrimidin, erwies sich als wirksames Antiepilepticum [1]. Dies gab Anlass zur einlässlichen chemischen Bearbeitung dieser Verbindungsklasse und zu ihrer pharmakologischen Überprüfung. Es wurden meist in Stellung 5 substituierte Derivate hergestellt; einige wenige besitzen Alkylreste in 1- und/oder 3-Stellung (s. Tab.).