

ensuite l'opération comme indiqué en 2.1.1. On obtient 2,5 g (38%) de VI brut qui, cristallisé dans l'éthanol, se présente comme un solide incolore, F. 180–200° (déc.).

$C_{18}H_9Br_4NNa_2O_8S_2$	Calc. C 27,12	H 1,14	Br 40,10	N 1,76	Na 5,77	S 8,05%
(797,04)	Tr. „ 27,36	„ 1,22	„ 40,23	„ 1,74	„ 5,84	„ 8,19%

3.2.2. *Déshalogénéation réductrice de VI*. A partir de 14,5 g (0,0182 mole) de VI brut, 75 ml de NaOH à 5%, 3,7 g d'alliage Ni-Al et en procédant comme indiqué en 2.1.2., on obtient 5,4 g (62%) de I. F. et F. du mélange 268–273° (déc.).

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] G. PALA, G. COPPI & E. CRESCENZI, Arch. int. Pharmacodyn. 164, 356 (1966).  
 [2] K. THOMAE GMBH, brev. brit. 730243; Chem. Abstr. 50, 6515 (1956).  
 [3] G. PALA, E. CRESCENZI & G. BIETTI, Tetrahedron, à l'impression.

### 133. Optische Rotationsdispersion von Indolinalkaloiden mit Ketogruppen

von W. Klyne [1], R. J. Swan und A. A. Gorman,  
 A. Guggisberg und H. Schmid [2]

Westfield College, University of London und  
 Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(27. III. 68)

*Summary.* The optical rotatory dispersion curves of a series of indolines, N(a)-acetyl-indolines and N(a)-methoxycarbonyl-indolines containing keto groups have been measured. It has been shown that the absolute stereochemistry of N(a)-acetyl-indolines containing keto groups can still be determined from the character of the COTTON Effect due to the aromatic chromophore, the ketone COTTON Effect however being more difficult to interpret. The use of N(a)-methoxycarbonyl-indoline and indoline chromophores is dangerous due to the complex nature of the COTTON Effect of the former and the overlapping of that of the latter with the ketone COTTON Effect.

In einer früheren Arbeit [3] haben wir gezeigt, dass die N(a)-Acetyl-Derivate **5**, **6**, **7**, **8** von (+)-Aspidospermidin (**1**), 14,19-Dihydro-aspidospermatidin (**2**), (–)-7-Äthyl-5-desäthyl-aspidospermidin (**3**) und (–)-Tubifolidin (**4**) in der Region von ca. 280–230 nm einen starken aromatischen COTTON-Effekt zeigen. Dieser COTTON-Effekt kann zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der betreffenden und verwandter Alkaloide verwendet werden, wenn der aliphatische Alkaloid-Teil keine starken Chromophore besitzt.

Betrachtet man die Skelette dieser Alkaloide entlang der Ebene des N(a)-Acylindolin-Systems in der Richtung  $p \rightarrow q$  mit nach unten gerichtetem C(2), so erkennt man, dass der aliphatische Teil von **5** und **6** bzw. **7** und **8** quasi identisch zum aromatischen Chromophor angeordnet ist, dass aber **5** und **6** zu **7** und **8** quasi enantiomer sind (Fig. 1)<sup>1)</sup>. Alkaloide vom Typ **5** und **6** zeigen einen stark negativen, Alkaloide vom Typ **7** und **8** einen stark positiven COTTON-Effekt. Erwartungsgemäss wird somit die Optische Rotationsdispersion (ORD.) der obgenannten N(a)-acetylierten Alka-

<sup>1)</sup> Fig. 1 ist aus der Arbeit [3] zum leichteren Verständnis reproduziert.

loide im wesentlichen durch eine Planarregel beschrieben; die Ebene des N(a)-Acylindolin-Chromophors entspricht einer Knotenebene (vgl. [4]). Empirisch ergibt sich, dass Atome, die auf der rechten Seite der so definierten Ebene angeordnet sind, einen negativen, Atome auf der linken Seite einen positiven Beitrag zu dem COTTON-Effekt liefern.

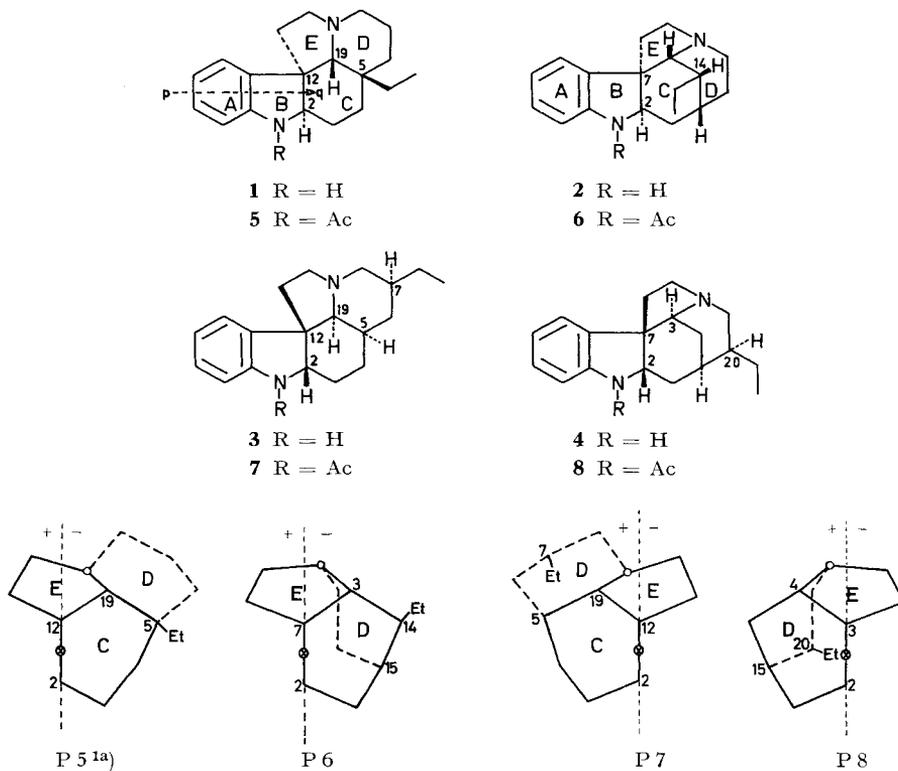


Fig. 1. Skelettale Beziehung der Ringe C, D, E von 5, 6, 7 und 8 zum Chromophor

○ = N(b); ⊗ = Achse p → q

Erratum: Im Schema P 8 lies 3 an Stelle von 4 und 7 an Stelle von 3

Am N(a) nicht acetylierte, freie Indolinalkaloide geben einen relativ schwachen COTTON-Effekt ( $a \times 10^{-2} = (14 \text{ bis } 70)$  in der Region von 300–290 nm, der der langwelligeren Absorptionsbande des Indolinchromophors entspricht. In den wenigen bisher untersuchten Fällen hat er dasselbe Vorzeichen wie der COTTON-Effekt der N(a)-acetylierten Verbindungen<sup>2)</sup> 2a).

<sup>1a)</sup> P = Planardiagramm; O = Oktantendiagramm.

<sup>2)</sup> Für Indoline kann man noch eine zweite, durch N(a) und das hierzu *para*-ständige C-Atom gehende, zur ersten senkrecht angeordneten Knotenebene annehmen. Die sich daraus ergebende Quadranten-Regel entartet aber bei den in Betracht gezogenen Alkaloiden zur Planarregel der N(a)-Acylindoline.

<sup>2a)</sup> Eine Zusammenfassung über die ORD. von aromatischen Verbindungen stammt von CRABBÉ & KLYNE [5].

Die ersten zu diskutierenden Ketone besitzen ein Aspidofraktinin-Skelett (**9**) [6]. Zu diesem kommt man, wenn im Aspidospermidin-Skelett (**1**) die Konfiguration des Zentrums 2 gewechselt und C(21) mit dem C(2) verknüpft wird. Der so gebildete neue Ring F nimmt in geometrischer Hinsicht den Platz des alten Ringes C ein. Die C-Atome 3 und 4 des Ringes C liegen nun annähernd in der Betrachtungsebene, so dass sie auf den aromatischen COTTON-Effekt fast ohne Einfluss sind. Die Geometrie des Restes der Molekel erfährt durch den Aspidospermidin (**1**) → Aspidofraktinin (**9**)-Übergang relativ gesehen praktisch keine Veränderung. Es ergibt sich die Voraussage, dass (-)-N(a)-Acetyl-aspidospermidin ((-)-Demethoxyalasin) (**5**) mit  $\alpha$ -ständiger Tryptaminbrücke [7] eine quasi-enantiomere ORD. besitzt zu (+)-N(a)-Acetyl-aspidofraktinin (**10**) mit  $\beta$ -ständiger Tryptaminbrücke<sup>3</sup>). Aus Fig. 2 lässt sich die Richtigkeit dieser Voraussage ablesen.

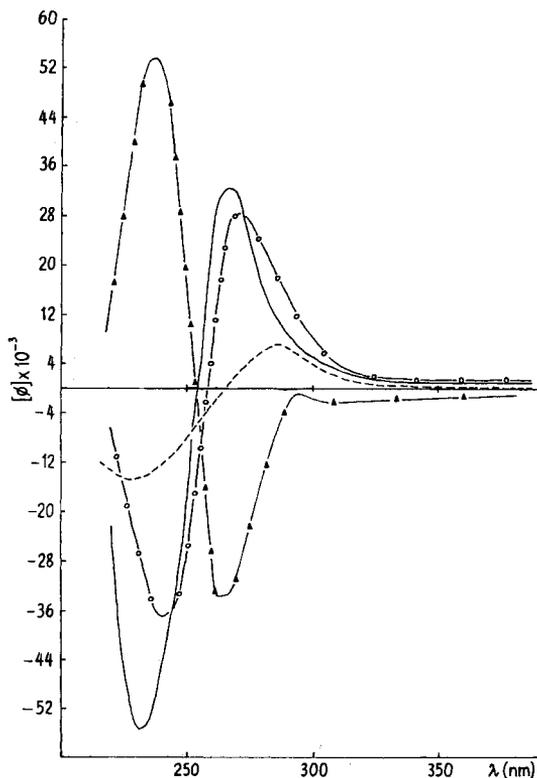


Fig. 2. *Optische Rotationsdispersionskurven in Methanol*

- ▲—▲— (-)-N(a)-Acetyl-aspidospermidin (**5**)
- (+)-N(a)-Acetyl-aspidofraktinin (**10**)
- N(a)-Acetyl-6-keto-aspidofraktinin (**11**)
- 6-Keto-aspidofraktinin (**13**)

<sup>3</sup>) Die absolute Konfiguration von (-)-Aspidofraktinin und seinen Derivaten sowie von (-)-Kopsin und seinen Abkömmlingen wurde, wenn nicht anders angegeben, durch chemische Korrelation mit (-)-Minovincin bestimmt (s. eine später erscheinende Mitteilung).

**Verbindungen mit Ketogruppe** (Zusammenstellung siehe Tabelle 1). – Bei diesen Verbindungen sollten mögliche Interaktionen zwischen dem aromatischen und dem Keto-Chromophor in bezug auf ihre Auswirkung auf die ORD in Abhängigkeit von der Distanz und dem Winkel, den die beiden Chromophore zueinander einnehmen, diskutiert werden. Das zurzeit vorliegende, beschränkte Versuchsmaterial erlaubt noch keine so differenzierte Diskussion. In der vorliegenden Arbeit werden deshalb im Sinne einer ersten Näherung die aromatischen und die Keton-COTTON-Effekte unabhängig voneinander behandelt. (Vgl. die Behandlung der COTTON-Effekte von Ketogruppen enthaltenden Morphinalkaloiden durch RÜLL [8], sowie den Einfluss eines tertiären, basischen Stickstoffs auf die Oktantenregel in cyclischen  $\alpha$ -Aminoketonen [9]).

Tabelle 1. COTTON-Effekte (C.E.) von Indolinalkaloiden mit Ketogruppen (in Methanol)

Ar = aromatischer C.E. bei 270–220 nm; CO = Carbonyl C.E. bei 320–280 nm

Skelett und Lage der Ketogruppe	Formelnummern <sup>a)</sup>	Vorzeichen und Amplitude ( $a \times 10^{-2}$ ) der COTTON-Effekte					
		N(a)Ac		N(a)CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		N(a)H	
		Ar	CO	Ar	CO	Ar	CO
<i>Aspidospermidin</i> 3-Keto-	ent. <b>21</b> <sup>b)</sup> , ..., ..	+ 1158	+ 76	...	...	...	...
<i>Aspidofraktinin</i> 3-Keto-	<b>14, 31, 15</b>	+ 570	...	+ ?	?	? <sup>c)</sup>	– 125 <sup>c)</sup>
6-Keto-	<b>11, ..., 13</b>	+ 650	nil	...	...	+ 220	nil
20-Keto-	<b>16, ..., 17</b>	+ 635	ca. + 500 <sup>d)</sup>	...	...	? <sup>e)</sup>	+ 465 <sup>e)</sup>
<i>Kopsan</i> 22-Keto-	<b>18, 37, {19 20}</b>	+ 280	– 120	?	– 80	?	{ – 555 – 490
<i>Fruticosin</i> 22-Keto-	..., { <b>35 36</b> , ...	...	...	{ ++ + 485	{ nil nil	...	...
<i>Isokopsin</i> 3-Keto-	..., <b>38, 39</b>	...	...	+ 235	– 220 <sup>f)</sup>	?	+ 205 <sup>f)</sup>
<i>Strychanon</i> 3-Keto-	<b>24, ..., 25</b>	+ 813	– 73	...	...	?	– 468 <sup>f)</sup>

a) Die Formeln sind entsprechend ihrer Substitution am N(a) geordnet, wobei die Reihenfolge N(a)Ac, N(a)CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(a)H gilt. Ein Nummernpaar (z. B. **19/20**) zeigt nahe verwandte Verbindungen an.

b) Die in dieser Tabelle aufgeführten Werte gelten für das Enantiomere von **21**, das tatsächlich gemessen wurde (vgl. Tabelle 3).

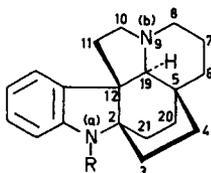
c) Aromatischer und Keton-COTTON-Effekt wahrscheinlich überlagert.

d) Berechnet aus der Differenz zur entsprechenden Desoxo-Verbindung.

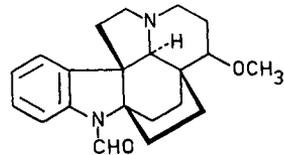
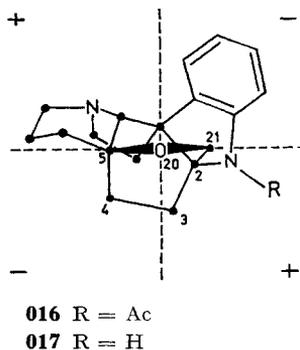
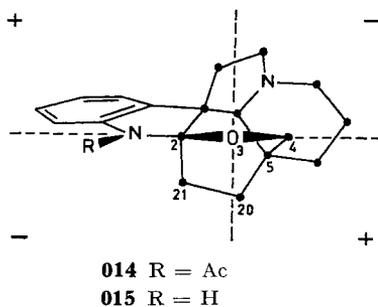
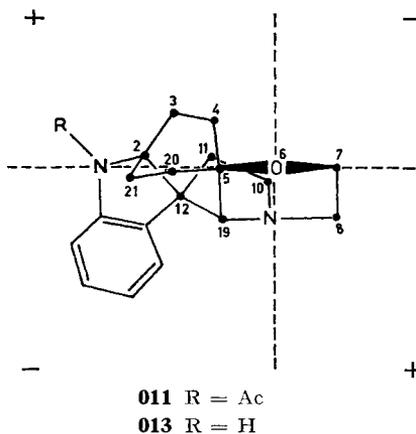
e) Aromatischer und Keton-COTTON-Effekt mit Sicherheit überlagert.

f) Der CO-COTTON-Effekt liegt bei wesentlich grösserer Wellenlänge mit dem ersten Extremum bei 340–300 nm.

1. *N(a)-Acetyl-6-keto-aspidofraktinin (11)* (Fig. 2): In dem aus (–)-Refraktidin (**12**) [10] bereiteten Stoff ist die Ketogruppe vom aromatischen Chromophor weit entfernt. **11** zeigt einen normalen, stark positiven aromatischen COTTON-Effekt, und **11** und **12** besitzen deshalb die angegebene absolute Konfiguration. Ein Keto-COTTON-Effekt ist nicht zu sehen, auch nicht aus der ORD.-Differenzkurve von **11** und **10**; auf Grund der Oktanten-Regel wäre höchstens ein schwacher COTTON-Effekt zu erwarten (vgl. **011**)<sup>1a</sup>). Im Spektrum von 6-Keto-aspidofraktinin (**13**) (Fig. 2) lässt sich ebenfalls nur der hier relativ schwache Indolin-COTTON-Effekt erkennen (vgl. **013**).



- 9** R = H  
**10** R = Ac  
**11** R = Ac, 6-keto  
**13** R = H, 6-keto  
**14** R = Ac; 3-keto  
**15** R = H; 3-keto  
**16** R = Ac; 20-keto  
**17** R = H; 20-keto  
**31** R = COOCH<sub>3</sub>; 3-keto

**12**

2. (–)-*N(a)*-Acetyl-3-keto-aspido-fraktinin (**14**): In dieser Verbindung ist die *N(a)*-Acetylgruppe sehr wahrscheinlich konformativ gleich angeordnet wie der *N(a)*-Methoxycarbonylrest in **31**<sup>3</sup>), d.h. ungefähr in der Ebene des Indolinchromophors und, wegen der CO-Dipolabstossung mit der Amid-carbonyl-Funktion, auf Seite des Benzolkerns [11]. Aus dem Modell folgt ferner, dass der *N(a)*-Acylindolin-Chromophor praktisch in der horizontalen Ebene der Ketogruppe liegt (vgl. **014**). In der ORD. (Fig. 3) zeigt **14** den erwarteten, starken, positiven<sup>3</sup>) *N(a)*-Acetylindolin-COTTON-Effekt. Die ORD.-Kurve zeigt ferner bei 300 nm ein Minimum, das von einem schwa-

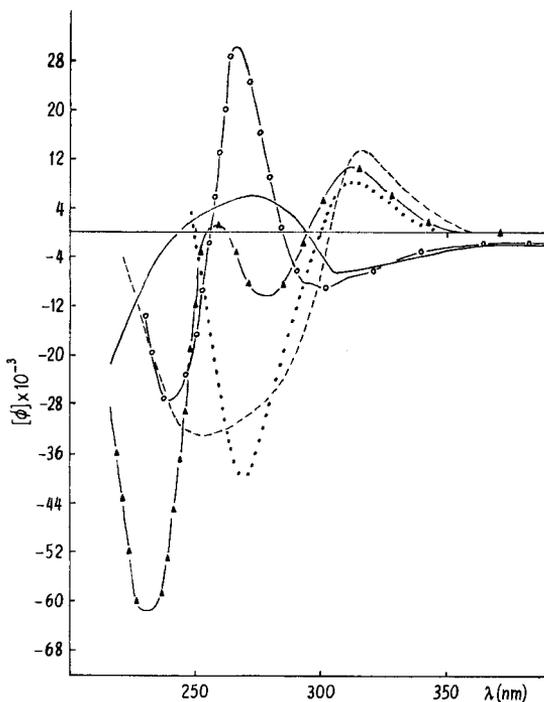


Fig. 3. *Optische Rotationsdispersionskurven in Methanol*

- (–)-*N(a)*-Acetyl-3-keto-aspido-fraktinin (**14**)
- 3-Keto-aspido-fraktinin (**15**)
- ▲—▲— *N(a)*-Acetyl-20-keto-aspido-fraktinin (**16**)
- - - - 20-Keto-aspido-fraktinin (**17**)
- · · · · Differenzkurve der ORD. von **16** und **10**

chen, negativen Keto-COTTON-Effekt herrühren kann. Auch die Differenzkurve **14–10** erlaubt keine sichere Aussage. Das Diagramm **014** lässt erkennen, dass der negative, obere, rechte «back»-Oktant relativ am meisten Atome (inklusive des *N(b)*) enthält. 3-Keto-aspido-fraktinin selbst (**15**) besitzt im Bereich von ca. 350–300 nm eine ähnliche ORD. (Fig. 3) wie **14**. Eine sichere Analyse (Indolin und/oder Keto-COTTON-Effekt) erscheint unmöglich.

3. *N(a)*-Acetyl-20-keto-aspido-fraktinin (**16**)<sup>3</sup>) [12] zeigt wiederum den starken, positiven *N(a)*-Acetylindolin-COTTON-Effekt (Fig. 3). In der 300-nm-Region erkennt

man hier auch einen stark positiven Carbonyl-COTTON-Effekt (Amplitude aus der Differenzkurve  $16-10 = a \times 10^{-2} = +480$ ). Alle Atome von **16** (vgl. **016**) befinden sich in «back»-Oktanten. Die zur Carbonylgruppe nächstliegenden Atome, nämlich die des Piperidinringes (E) liegen in einem positiven Oktanten. Dasselbe gilt für die Amidcarbonylgruppe. Der Benzolkern sollte, da in einem negativen Oktanten liegend, einen stark negativen Beitrag liefern. Dieser wird durch die relativ grosse Entfernung von Benzolring und Ketogruppe abgeschwächt. Der stark positive COTTON-Effekt zeigt, dass die positiv beitragenden Atomgruppierungen den negativen Beitrag des Benzolkerns überspielen. Die Differenzkurve der ORD. von 20-Keto-aspidofraktinin (**17**) (Fig. 3) und (–)-Aspidofraktinin (**9**) lässt einen positiven COTTON-Effekt mit einer Amplitude von  $a \times 10^{-2} = \text{ca. } +450$  erkennen (siehe Tab. 3). Dieser COTTON-Effekt ist als Summation des Indolin-COTTON-Effektes und des Keto-COTTON-Effektes aufzufassen.

4. Anschliessend seien einige *Kopsin-Derivate* diskutiert. N(a)-Acetylkopsanon (**18**) [13] ist räumlich sehr ähnlich wie (–)-Aspidofraktinin (**9**) gebaut; es besitzt nur die zusätzliche Ketobrücke zwischen C(3) und C(11). Die Substanz zeigt (Fig. 4)

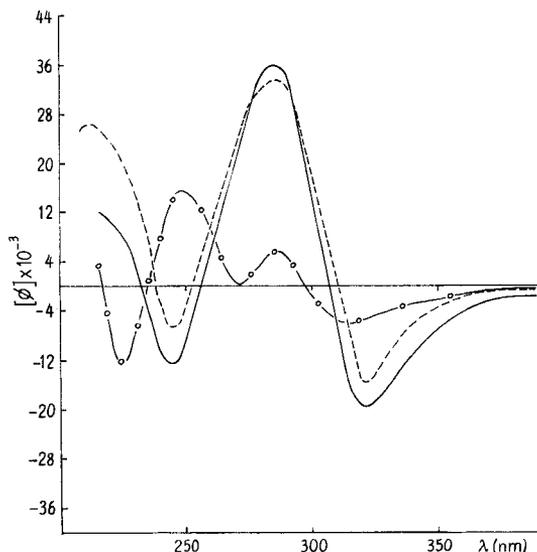


Fig. 4. *Optische Rotationsdispersionskurven in Methanol*

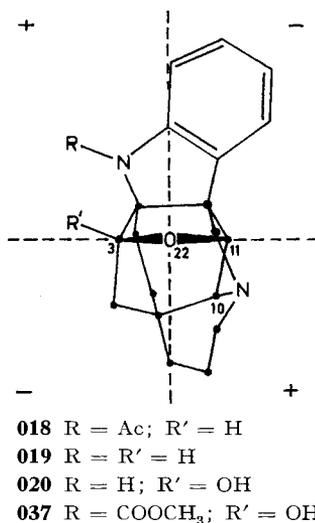
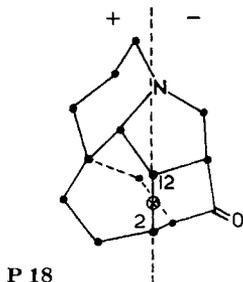
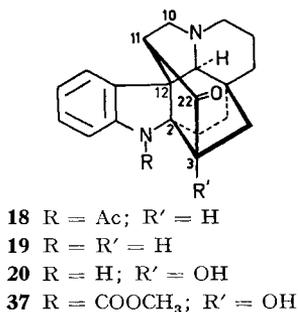
- N(a)-Acetylkopsanon (**18**)
- (–)-Kopsanon (**19**)
- De-methoxycarbonyl-kopsin (**20**)

zwischen 248–224 nm einen positiven Acetylintolin-COTTON-Effekt, was mit der absoluten Konfiguration der Molekel im Einklang steht. Die Amplitude ist allerdings im Vergleich zu derjenigen von **10** sehr deutlich auf  $a \times 10^{-2} = +280$  verkleinert. Die auf der rechten Seite der Acetylintolin-Chromophor-Ebene gelegene Ketogruppe (P 18) übt somit einen stark negativen Beitrag aus ( $\Delta a \times 10^{-2} = -590$ ). Unter der Annahme, dass sich die Ketogruppe in ähnlicher Weise auf einen Indolin-Chromophor

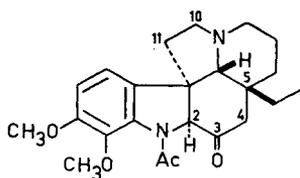
auswirkt, ist für (–)-Kopsanon (**19**) selbst (Fig. 4) in der Region von 300 nm ein starker negativer Indolin-COTTON-Effekt zu erwarten.

Aus dem Oktanten-Diagramm **018** von N(a)-Acetylkopsanon (**18**) lässt sich für die Verbindung ein schwacher Keto-COTTON-Effekt ablesen; er ist, wie aus Fig. 4 hervorgeht, negativ. Im Fall von (–)-Kopsanon (**19**) muss dieser COTTON-Effekt stärker negativ ausfallen, da der Beitrag der N(a)-Acetylgruppe in einem positiven Oktanten wegfällt. Die Überlagerung des Keto- und des Indolin-COTTON-Effektes liefert eine Kurve mit einem einzigen stark negativen, zusammengesetzten COTTON-Effekt ( $a \times 10^{-2} = -555$ ).

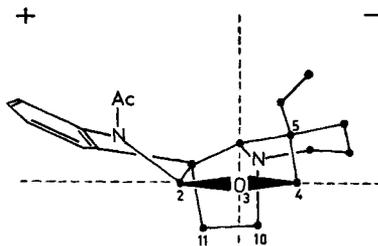
De-methoxycarbonyl-kopsin (**20**) [14] (Fig. 4), das im Vergleich zu **19** in einem positiven Oktanten eine OH-Gruppe besitzt (**020**), sollte einen um  $a \times 10^{-2} \sim 50$  weniger negativen (vgl. [8]) Carbonyl-COTTON-Effekt besitzen. Die Amplitude des gemessenen, überlagerten Effektes beträgt  $a \times 10^{-2} = -485$ ; im übrigen sind die ORD von **19** und **20** sehr ähnlich, was unabhängig von der chemischen Evidenz<sup>3)</sup> auf die gleiche absolute Konfiguration der beiden Basen hinweist.



5. Eine weitere ketonische Base repräsentiert die *Verbindung 21*, die als Umwandlungsprodukt des Alkaloids (+)-Spagazzinidin (**22**) erhalten wurde [15]. Letzteres besitzt auf Grund einer chemischen Korrelation dieselbe absolute Konfiguration wie (–)-Aspidospermin [7]. In der vermutlich günstigsten Konformation von **21** (Ring C in «twist»,- Ring E in Sessel-Konformation) liegt die Ketogruppe etwa in der Ebene des Acetylindolin-Chromophors. Der COTTON-Effekt des letzteren sollte somit von der Carbonylgruppe wenig beeinflusst sein. Tatsächlich besitzt **21** mit den Hauptextrema bei 261 nm ( $[\phi]^\circ \times 10^{-2} = -415$ , T) und 226 nm ( $[\phi]^\circ \times 10^{-2} = +743$ , G) (Fig. 5)



21

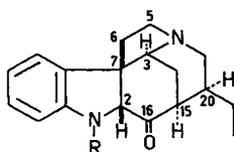


021



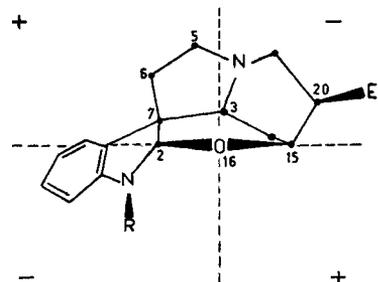
22  $R = R' = R'' = OH$ ;  $R''' = Ac$

23  $R = R' = OCH_3$ ,  $R'' = COC_2H_5$ ,  $R''' = H$



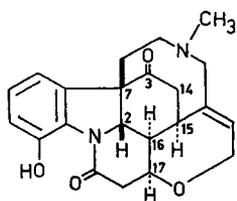
24  $R = Ac$

25  $R = H$

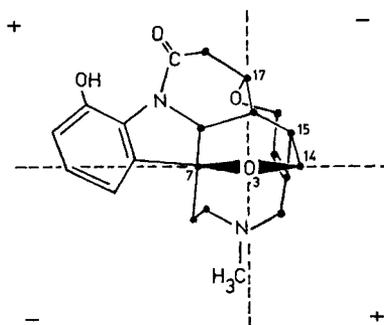


024  $R = Ac$

025  $R = H$



26



026

einen ähnlichen Acetylintolin-COTTON-Effekt wie (–)-Aspidolimin-methyläther (**23**): Hauptextrema 262 nm ( $[\phi]^\circ \times 10^{-2} = -225, T$ ), 236 nm ( $[\phi]^\circ \times 10^{-2} = +510, G$ ) [3]. Das Oktantendiagramm (**021**) lässt nur einen schwachen Keto-COTTON-Effekt erwarten, da sich die Beiträge der in einem negativen «back»-Oktanten liegenden Atome, derjenige des Indolinkernes in einem positiven «back»-Oktanten und derjenige der Methylgruppe des N(a)-Acetylrestes<sup>4</sup>) in einem negativen «front»-Oktanten

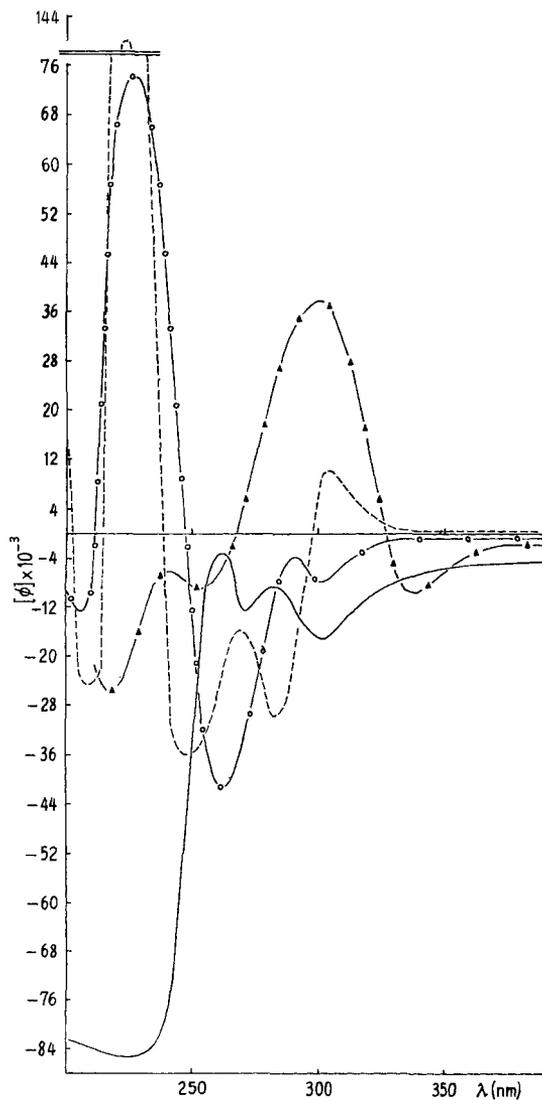


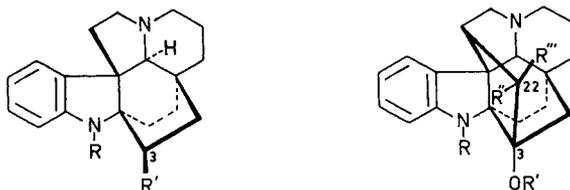
Fig. 5. *Optische Rotationsdispersionskurven in Methanol*

<sup>4</sup>) Die bevorzugte Konformation der N(a)-Acetylgruppe in **21**, **24** und **31** ist dieselbe wie in **14**. Vgl. [11].

etwa aufheben sollten. Tatsächlich zeigt **21** nur einen schwachen negativen Keto-COTTON-Effekt ( $a \times 10^{-2} = -76$ ).

6. *N(a)*-Acetylstrychanon (**24**), ein Abbauprodukt des (-)-Strychnins [16], ist räumlich der Base **21** nahe verwandt; die Ketogruppe liegt wiederum etwa in der Ebene des *N(a)*-Acetyl-Chromophors, d. h. sie sollte den COTTON-Effekt des letzteren wenig beeinflussen. Seine Amplitude  $a \times 10^{-2}$  beträgt + 813 (Fig. 5). Die verschiedenen Atome um die Carbonylgruppe in **24** sind spiegelbildlich zu, aber ähnlich wie in **21** angeordnet (vgl. **021** und **024**). Man würde deshalb für **24** einen kleinen positiven Keto-COTTON-Effekt erwarten. Da aber in **24** die Atome des Ringes D in einem negativen «back»-Oktanten liegen, wird auch für **24** ein kleiner, negativer ( $a \times 10^{-2} = -73$ ) Effekt beobachtet. Für (-)-Strychanon (**25**) selbst ist in der Region von ca. 320 nm das Auftreten eines schwachen, positiven Indolin-COTTON-Effektes und eines stark negativen Keto-COTTON-Effektes zu erwarten; die der Ketogruppe nahe, einen starken Beitrag liefernde Methylgruppe des (Na)-Acetylrestes in einem positiven «front»-Oktanten fehlt nämlich jetzt. Fast alle Atome liegen in negativen Oktanten. Die Amplitude  $a \times 10^{-2}$  des gemessenen Effektes beträgt - 467 (Fig. 5).

Hier sei noch das (+)-Vomicin (**26**) erwähnt; die COTTON-Effekte des lactamartigen *N(a)*-Acylindolin-Chromophors werden wir in einer späteren Arbeit diskutieren. Aus dem Oktantendiagramm **026** kann man unschwer den stark positiven ( $a \times 10^{-2} \sim +402$ ) Keto-COTTON-Effekt ablesen (vgl. Fig. 5).



- 27** R = Ac; R' = COOCH<sub>3</sub>    **29** R = R' = Ac; R'' = OH; R''' = H  
**30** R = COOCH<sub>3</sub>; R' = H    **34** R = COOCH<sub>3</sub>; R' = R''' = H; R'' = OH  
**32** R = R' = COOCH<sub>3</sub>

7. In der Folge seien noch die ORD. einiger *N(a)*-Methoxycarbonyl-indoline vom *Aspidofraktinin*-Typ diskutiert. Die UV.-Spektren dieser Verbindungen (**30** bis **34**) sind aus zwei Banden zusammengesetzt: eine bei 244–246 nm und die andere mit einem Doppelmaximum bei 280–288 nm (Tab. 2). Das zwischen den beiden Hauptmaxima liegende, tiefe Minimum besitzt eine molare Extinktion von nur etwa 1500. In den *N(a)*-Acetylindolinen liegt hingegen das kurzwellige Maximum bei 252–257 nm, also um ca. 8–10 nm längerwellig als das entsprechende Maximum von *N(a)*-Methoxycarbonyl-indolinen (Tab. 2). Dies bewirkt, dass in den ersteren die kurz- und langwellige Bande (Maxima mit Schultern oder Inflexion im Bereich von 276–290 nm) nicht mehr getrennt sind ( $\epsilon$  des Minimums ca. 3800). Zur Illustration diene Fig. 6.

(-)-*N(a)*-Methoxycarbonyl-aspidofraktinin (**30**)<sup>3)</sup> gibt eine komplexe ORD. (Fig. 7), die man sich durch Überlagerung zweier gleichsinniger COTTON-Effekte entstanden denken kann: aus einem, der ca. 10–20 nm kürzerwellig liegt als der *N(a)*-Acetylindolin-COTTON-Effekt und einem zweiten, weniger intensiven, eher etwas längerwellig als der Acetylindolin-COTTON-Effekt liegenden. Vermutlich ist deshalb auch der

«einfache» N(a)-Acetylintolin-COTTON-Effekt zusammengesetzter Natur. Es scheint, dass sich der Unterschied in den UV.-Spektren der zwei verwandten Chromophore in den ORD. widerspiegelt.

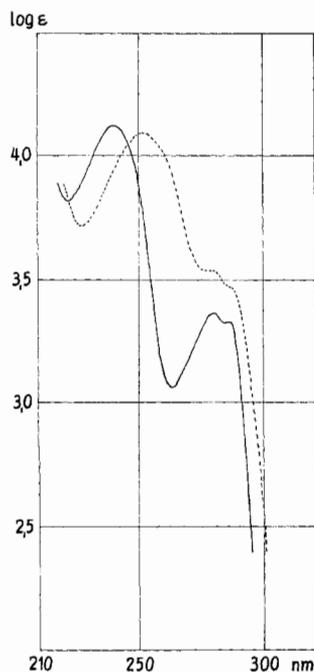


Fig. 6. UV.-Spektren in Äthanol

— N(a)-Methoxycarbonyl-3-keto-aspido-fraktinin (**31**)  
 - - - N(a)-Acetyl-3-keto-aspido-fraktinin (**14**)

Tabelle 2. UV.-Spektren von N(a)-Acetyl- und N(a)-Methoxycarbonyl-indolinen (in Alkohol)

N(a)-Acetyl-indoline	$\lambda_{max}$ in nm (log $\epsilon$ )				$\lambda_{min}$ in nm (log $\epsilon$ )	
<b>10</b> [18]	253	(4,14)	281	(3,60)		277 (3,58)
<b>14</b> <sup>a)</sup>	250–252	(4,09)	276–278	(3,54)	ca. 287 <sup>a)</sup>	(3,46)
<b>27</b> [19]	257	(4,15)	286	(3,77)	ca. 294 <sup>a)</sup>	(3,74)
<b>28</b> [20]	253	(4,12)	280	(3,63)	288	(3,54)
<b>29</b> [21]	252	(4,09)	282	(3,62)	290	(3,58)
N(a)-Methoxy-carbonyl-indoline						
<b>30</b> <sup>a)</sup>	244	(4,15)	280	(3,41)	288	(3,38)
<b>31</b> <sup>a)</sup>	240	(4,12)	280	(3,37)	286–287	(3,33)
<b>32</b> [22]	246	(4,20)	282	(3,51)	289	(3,48)
<b>33</b> [23]	244	(4,13)	280	(3,39)	287	(3,36)
<b>34</b> [24]	245	(4,16)	280	(3,50)	287	(3,48)
<b>35</b> [23]	245	(4,19)	281	(3,50)	288	(3,47)
<b>36</b> [23]	243	(4,17)	280	(3,42)	286	(3,40)
						266 (3,17), 284–286 (3,37)
						264 (3,07), 284–285 (3,32)
						267 (3,24), 288 (3,47)
						265 (3,14), 284 (3,32)
						266 (3,11), 284 (3,42)
						264 (3,24), 286 (3,45)
						264 (3,16), 283 (3,31)

a) Inflexion oder Schulter

Die ORD. von (–)-Fructosin (**35**) [11] [17] und (+)-Fructosamin (**36**) [11] [17] sind sehr ähnlich derjenigen von **30** (Fig. 7). Die Keto-Gruppe beeinflusst wegen ihres grossen Abstandes den N(a)-Methoxycarbonyl-indolin-Chromophor nicht. Oktanten-Diagramme von **35** und **36** lassen das Fehlen eines bemerkbaren Keto-COTTON-Effektes verstehen (**035**) (**036**).

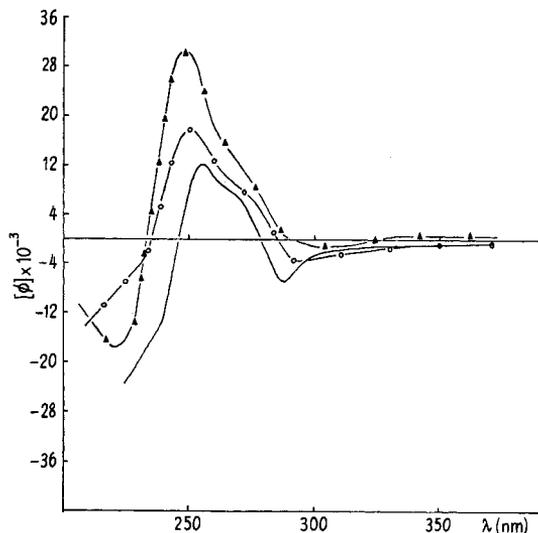


Fig. 7. Optische Rotationsdispersionskurven in Methanol

— (–)-N(a)-Methoxycarbonyl-aspido-fraktinin (**30**)  
 -○-○-○- (–)-Fructosin (**35**)  
 -▲-▲- (–)-Fructosamin (**36**)

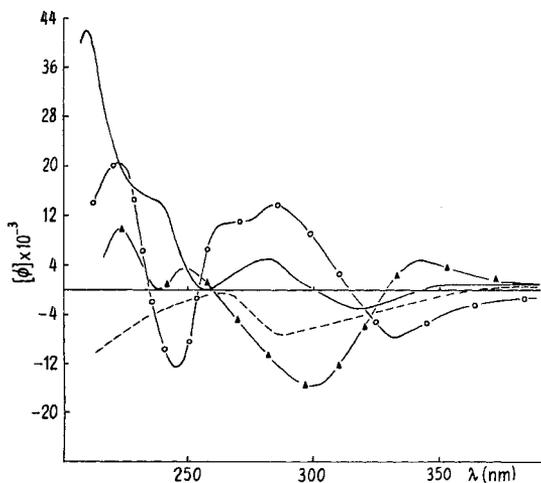


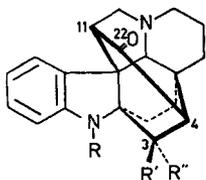
Fig. 8. Optische Rotationsdispersionskurven in Methanol

- - - N(a)-Methoxycarbonyl-3-keto-aspido-fraktinin (**31**)  
 — (–)-Kopsin (**37**)  
 -○-○-○- (–)-Isokopsin (**38**)  
 -▲-▲- De-methoxycarbonyl-isokopsin (**39**)

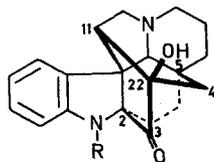
8. Zum Schluss seien noch die ORD. (Fig. 8) von N(a)-Methoxycarbonyl-3-keto-aspido-fraktinin (**31**)<sup>3</sup> sowie (–)-Kopsin (**37**), (–)-Isokopsin (**38**) und De-methoxycarbonyl-isokopsin (**39**)<sup>3</sup> [14] [21] erwähnt. In **37** und **38** befindet sich die Keto-Gruppe in nächster Nähe zum N(a)-Methoxycarbonyl-indolin-Chromophor und beeinflusst dessen COTTON-Effekte, da sie nicht in der Ebene des aromatischen Chromophors liegt. Die ohnehin schon komplexen N(a)-Methoxycarbonyl-indolin-COTTON-

Effekte werden damit so kompliziert, dass sie nicht mehr rationalisiert werden können. Der aromatische COTTON-Effekt von **31** ist ebenfalls komplex, obwohl die Keto-Gruppe annähernd in der Indolin-Ebene liegt (vgl. **014**).

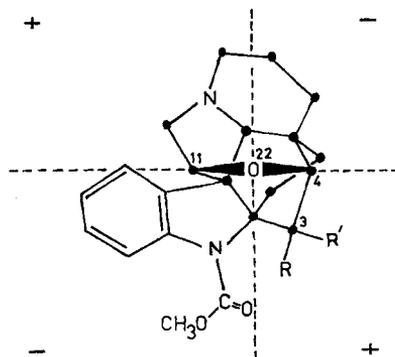
Was den Keto-COTTON-Effekt anbelangt, so ähnelt (-)-Kopsin (**37**) (Fig. 8 und **037**) darin dem N(a)-Acetylkopsanon (**18**) (Fig. 4 und **018**). De-methoxycarbonyl-isokopsin (**39**) zeigt erwartungsgemäss (**039**) einen deutlichen, positiven Keto-COTTON-Effekt, an dem allerdings auch der Indolin-Chromophor beteiligt sein kann. (-)-Isokopsin (**38**) selbst gibt einen negativen Keto-COTTON-Effekt, der wahrscheinlich durch die grosse Nähe der in einem negativen «front»-Oktanten liegenden N(a)-CO-OCH<sub>3</sub>-Gruppe bedingt ist (vgl. **038**).



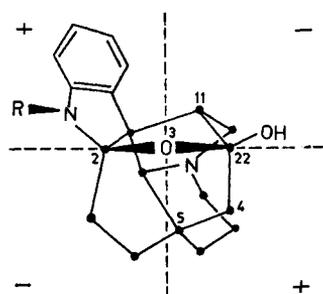
- 28** R = Ac; R' = OAc; R'' = H  
**33** R = COOCH<sub>3</sub>; R' = OAc; R'' = H  
**35** R = COOCH<sub>3</sub>; R' = OH; R'' = H  
**36** R = COOCH<sub>3</sub>; R' = H; R'' = OH



- 38** R = COOCH<sub>3</sub>  
**39** R = H



- 035** R = OH; R' = H  
**036** R = H; R' = OH



- 038** R = COOCH<sub>3</sub><sup>5)</sup>  
**039** R = H

Zusammenfassend ergibt sich, dass auch Ketogruppen enthaltende Indolinalkaloide sich in der N(a)-acetylierten Form sehr gut auf ihren N(a)-Acetylindolin-COTTON-Effekt analysieren lassen. Bei bekannter relativer Konfiguration lässt sich aus dem Vorzeichen dieses COTTON-Effektes die absolute Konfiguration angeben. Der längerwellig erscheinende Keto-COTTON-Effekt ist weniger charakteristisch.

N(a)-Methoxycarbonyl-indolin-Alkaloide zeigen einen komplexen aromatischen COTTON-Effekt, der in allgemeinen für eine Konfigurationsbestimmung weniger geeignet ist, als der N(a)-Acetylindolin-COTTON-Effekt.

<sup>5)</sup> Die Methoxycarbonylgruppe liegt in einem Front-Oktanten.

Tabelle 3. Werte aus den optischen Rotationsdispersionskurven  
(G = Gipfel; T = Tal; Sch = Schulter; I = Inflexion)

Verbindung	COTTON-Effekt	Extrema					
		$\lambda$ (nm)	$[\phi]^\circ$	$\lambda$ (nm)	$[\phi]^\circ$	Amplitude ( $a \times 10^{-2}$ ) $^\circ$	
(-)-Aspidofraktinin (9)	aromatisch	310-305 255-247	+ 560 G + 11 200 G	293-287 -	- 840 T -	+ 14 -	-
(+)-N(a)-Acetylaspido- fraktinin (10)	aromatisch	270-263	+ 32 000 G	235-230	- 57 000 T	+ 890	-
N(a)-Acetyl-6-keto- aspidofraktinin (11)	Keto aromatisch	- 271	- + 28 000 G	- 241	- - 37 000 T	- + 650	-
6-Keto-aspidofraktinin (13)	Keto aromatisch	- 286	- + 7 000 G	- 226-229	- - 15 000 T	- + 220	-
(-)-N(a)-Acetyl-3-keto- aspidofraktinin (14)	Keto aromatisch	300-302 264-268	- 9 000 T + 30 000 G	- 237-240	- - 27 000 T	- + 570	-
3-Keto-aspidofraktinin (15)	Keto aromatisch } ?	307	- 6 500 T	273	+ 6 000 G	- 125	-
N(a)-Acetyl-20-keto- aspidofraktinin (16)	Keto aromatisch Keto (16-10)	312-313 259 310-315	+ 11 000 G + 1 500 G + 8 000 G	277-278 230-231 268-271	- 10 500 T - 62 000 T - 40 000 T	+ 215 + 635 + 480	-
20-Keto-aspido- fraktinin (17)	Keto aromatisch }	315-317	+ 13 500 G	250-255	- 33 000 T	+ 465	-
N(a)-Acetylkopsanon (18)	Keto aromatisch	312-315 248-249	- 6 000 T + 16 000 G	285-287 224	+ 6 000 G - 12 000 T	- 120 + 280	-
(-)-Kopsanon (19)	Keto aromatisch }	320-323	- 19 500 T	285-286	+ 36 000 G	- 555	-
De-methoxycarbonyl- kopsin (20)	Keto aromatisch }	320-323	- 15 000 T	285-287	+ 34 000 G	- 490	-
(+)-Spegazzinidin- Derivat 21	Keto aromatisch	301 261	- 7 600 T - 41 500 T	292 226	0 G <sup>6)</sup> + 74 300 G	- 76 - 1158	-
N(a)-Acetylstrychanon (24)	Keto aromatisch	301 261	- 14 300 T - 3 160 G	284 234	- 7 040 G - 84 500 T	- 73 + 813	-
(-)-Strychanon (25)	Keto aromatisch }	343	- 9 230 T	303	+ 37 550 G	- 468	-
(+)-Vomicin 26)	Keto aromatisch	305 247-249	+ 10 000 G - 36 000 T	282-283 224-225	- 29 500 T + 140 000 G	+ 395 - 1760	-
N(a)-Methoxycarbonyl- aspidofraktinin (30)	aromatisch	286-290 ~265 254-257	- 6 500 T + 8 000 Sch + 12 000 G	- - -	- - -	- - -	-

<sup>6)</sup> In der Figur 5 ist irrtümlich bei 292 nm ein G von  $[\phi]^\circ = -4000$  eingezeichnet worden.

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Verbindung	COTTON-Effekt	Extrema				
		$\lambda$ (nm)	$[\phi]^\circ$	$\lambda$ (nm)	$[\phi]^\circ$	Amplitude ( $a \times 10^{-2}$ ) $^\circ$
N(a)-Methoxycarbonyl- 3-keto-aspidofraktinin (31)	Keto aromatisch } ?	285–289	– 7000 <i>T</i>	–	–	–
		263–265	– 1000 <i>G</i>	–	–	–
(–)-Fructicosin (35)	Keto aromatisch }	–	–	–	–	–
		292	– 4000 <i>T</i>	–	–	–
		270	+ 8000 <i>Sch</i>	–	–	–
		251	+ 18000 <i>G</i>	–	–	–
(+)–Fructicosamin (36)	Keto aromatisch	–	–	–	–	–
		~265 248–249	+ 15000 <i>Sch</i> + 30500 <i>G</i>	– 220–221	– – 18000	– + 485
(–)-Kopsin (37)	Keto aromatisch	316–319 nicht interpretierbar	– 3000 <i>T</i>	281–283	+ 5000 <i>G</i>	– 80
Isokopsin (38)	Keto aromatisch	332	– 8000 <i>T</i>	285	+ 14000 <i>G</i>	– 220
		264	+ 11000 <i>I</i>	244	– 12500 <i>T</i>	+ 235
De-methoxycarbonyl- isokopsin (39)	Keto aromatisch }	342	+ 4500 <i>G</i>	297–299	– 16000 <i>T</i>	+ 205

In Ketogruppen enthaltenden Indolinen beeinflussen und überlagern sich die beiden Chromophore, was zu komplexen COTTON-Effekten führt.

Herrn Dr. F. BURCKHARDT (F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel) danken wir für einige ORD.-Aufnahmen und Herrn Prof. C. DJERASSI (Stanford University, USA) für die freundliche Überlassung der Verbindung 21.

R. J. S. dankt dem WESTFIELD COLLEGE für ein Stipendium. Die Arbeit wurde wiederum in dankenswerter Weise vom SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS unterstützt.

**Experimentelles.** – Die ORD-Kurven wurden mit einem BELLINGHAM & STANLEY «Polaromatic 62»-Spektropolarimeter in sauerstofffreiem Methanol,  $c = 2\text{--}4$  mg/100 ml, Schichtdicke 1 cm, gemessen; für Einzelheiten vgl. [25]. Resultate s. Tab. 3.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 51. Mitteilung über optische Rotationsdispersion aus dem Westfield College, London. 50. Mitteilung: C. H. ROBINSON, L. MILEWICH, G. SNATZKE, W. KLYNE & S. R. WALLIS, *J. chem. Soc.* 1968, C, 1245.
- [2] 127. Mitteilung über Alkaloide; 126. Mitteilung: H. J. ROSENKRANZ & H. SCHMID, *Helv.* 51, 565 (1968).
- [3] W. KLYNE, R. J. SWAN, B. W. BYCROFT & H. SCHMID, *Helv.* 49, 833 (1966).
- [4] J. A. SCHELLMAN, *J. chem. Physics* 44, 55 (1966).
- [5] P. CRABBÉ & W. KLYNE, *Tetrahedron* 23, 3449 (1967).
- [6] C. DJERASSI, H. BUDZIKIEWICZ, R. T. OWELLEN, J. M. WILSON, W. G. KUMP, D. J. LE COUNT, A. R. BATTERSBY & H. SCHMID, *Helv.* 48, 443 (1965); 46, 742 (1963).
- [7] W. KLYNE, R. J. SWAN, B. W. BYCROFT, D. SCHUMANN & H. SCHMID, *Helv.* 48, 443 (1965).
- [8] T. RÜLL, *Bull. Soc. chim. France* 1965, 3715.
- [9] S. YAMADA & T. KUNIEDA, *Chem. pharmaceut. Bull. Japan*, 15, 490 (1967).
- [10] B. GILBERT, J. M. FERREIRA, R. J. OWELLEN, C. E. SWANHOLM, H. BUDZIKIEWICZ, L. J. DURHAM & C. DJERASSI, *Tetrahedron Letters* 1962, 59; A. GUGGISBERG *et al.*; noch nicht veröffentlicht.

- [11] A. GUGGISBERG, M. HESSE, W. VON PHILIPSBORN, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **49**, 2321 (1966).
- [12] H. K. SCHNOES & K. BIEMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 5693 (1964).
- [13] C. KUMP, J. J. DUGAN & H. SCHMID, *Helv.* **49**, 1237 (1966).
- [14] T. R. GOVINDACHARI, B. R. PAI, S. RAJAPPA, N. VISWANATHAN, W. G. KUMP, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **45**, 1146 (1962).
- [15] C. DJERASSI, H. W. BREWER, H. BUDZIKIEWICZ, O. O. ORAZI & R. A. CORRAL, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 3480 (1962).
- [16] CH. WEISSMANN, O. HESHMAT, K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **43**, 1165 (1960).
- [17] A. R. BATTERSBY, J. C. BYRNE, H. GREGORY & S. P. POPLI, *Chem. Comm.* **1966**, 786; *J. chem. Soc.* **1967**, 813.
- [18] B. W. BYCROFT, D. SCHUMANN, M. B. PATEL & H. SCHMID, *Helv.* **47**, 1149 (1964).
- [19] C. KUMP & H. SCHMID, *Helv.* **45**, 1090 (1962).
- [20] A. R. BATTERSBY & H. GREGORY, *J. chem. Soc.* **1963**, 22.
- [21] T. R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **46**, 433 (1963).
- [22] W. G. KUMP & H. SCHMID, *Helv.* **44**, 1503 (1961).
- [23] A. GUGGISBERG, T. R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **46**, 679 (1963).
- [24] T. R. GOVINDACHARI, B. R. PAI, S. RAJAPPA, N. VISWANATHAN, W. G. KUMP, K. NAGARAJAN & H. SCHMID, *Helv.* **46**, 572 (1963).
- [25] J. HRBEK, J. P. JENNINGS, W. KLYNE & F. ŠANTAVÝ, *Coll. czechoslow. chem. Commun.* **29**, 2822 (1964).

## Symposium International sur les Sources Nouvelles de Protéines dans l'Alimentation Humaine

Amsterdam, 24–29 novembre 1968

Organisé par la *Commission Internationale des Industries Agricoles et Alimentaires* et le *Bureau International Permanent de Chimie Analytique*, avec le concours de l'*Organisation Néerlandaise de la Nutrition et de la Technologie Alimentaire* et avec la participation de l'*Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture*, de l'*Organisation Mondiale de la Santé* et du *Fonds des Nations Unies pour l'Enfance*, ce symposium sera consacré à l'étude des problèmes se rapportant aux sources nouvelles de protéines animales et végétales, aux levures alimentaires, aux aminoacides de synthèse et aux levures de pétrole.

Les travaux auront lieu en français, anglais et allemand, avec interprétation simultanée.

Droit d'inscription: 100 florins, à verser au Comité néerlandais d'organisation.

Pour tous renseignements s'adresser

soit à la *Commission Internationale des Industries Agricoles et Alimentaires*  
18, Avenue de Villars, 75 Paris 7,

soit au Comité néerlandais d'organisation

*Voorlichtingsbureau voor de Voeding*

Laan Copes van Cattenburch 44, La Haye 3.