

# Anwendung der Massenspektrometrie zur Strukturaufklärung von Alkaloiden, 2. Mitt.<sup>1</sup>:

Von

**G. Spitteller**

Organisch-chemisches Institut der Universität Wien

und

**A. Chatterjee, A. Bhattacharya und A. Deb**

University College of Science, Calcutta

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 30. Juni 1962)

Kopsin und seine Derivate geben charakteristische Massenspektren. Wegen der Schwerflüchtigkeit des Kopsins ist es nicht möglich, mit der üblichen Aufnahmetechnik reproduzierbare Massenspektren zu erhalten. Dagegen gelingt es, durch direkte Einführung der Substanz in die Ionenquelle reproduzierbare und auswertbare Spektren aufzunehmen.

Durch Deutung der Massenspektren, sowie älterer und neuerer Ergebnisse der chemischen Untersuchung, kann gezeigt werden, daß Kopsin ein aus sieben Ringen aufgebautes, dem Aspidospermin ähnliches Alkaloid ist.

Vor einiger Zeit berichteten wir in Form einer kurzen Mitteilung<sup>2</sup> über unsere Untersuchungen zur Strukturaufklärung des Kopsins. Hier soll nun etwas ausführlicher vor allem über den massenspektrometrischen Teil dieser Arbeit diskutiert werden. Über die chemischen Untersuchungen wird *A. Chatterjee* an anderer Stelle besonders berichten.

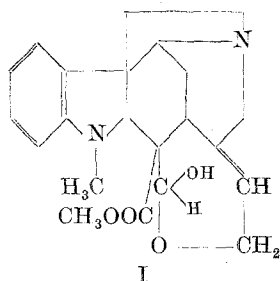
Die Anregung für die hier geschilderte Arbeit zur Strukturaufklärung des Kopsins gab die Feststellung im „Boit“<sup>3</sup>, daß mit der ursprünglich

<sup>1</sup> 1. Mitt.: *G. Spitteller* und *M. Spitteller-Friedmann*, Mh. Chem. **93**, 795 (1962).

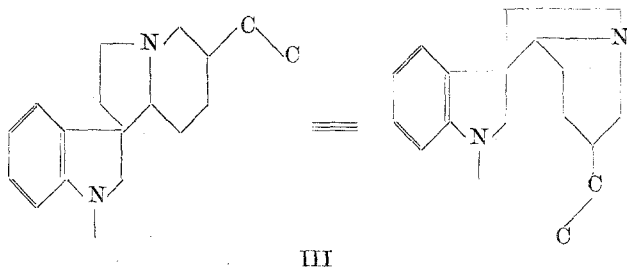
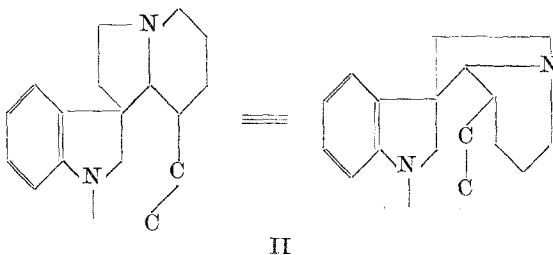
<sup>2</sup> *G. Spitteller, A. Chatterjee, A. Bhattacharya und A. Deb*, Naturwiss. **49**, 279 (1962).

<sup>3</sup> *H. G. Boit*, Ergebn. Alkaloidchemie bis 1960, S. 675; Akademie-Verlag, Berlin (1961).

für das Kopsin aufgestellten Strukturformel I<sup>4</sup> die Bildung von 3,5-Diäthylpyridin bei der Zinkstaubdestillation nicht im Einklang steht.



Eine vergleichende Betrachtung der bei der Zinkstaubdestillation verschiedener Indolalkaloide gebildeten Alkylpyridine führte zu der Erkenntnis<sup>5</sup>, daß *nur* aus Alkaloiden, die das Grundskelett II (Aspidospermintyp) besitzen, unter Wanderung der Tryptamin-C—C-Brücke 3,5-Diäthylpyridin entsteht. Aus Verbindungen, welche das Grundskelett III aufweisen, wurde dagegen bei der Zinkstaubdestillation ausschließlich 3-Äthylpyridin isoliert<sup>5</sup>.



Diese Regel erlaubt, mit Hilfe einer einfachen Zinkstaubdestillation einen Großteil des Ringgerüsts von Indolalkaloiden abzuleiten und insbesondere zwischen aspidospermin- und strychninartigen Alkaloiden zu unterscheiden. Die Gültigkeit dieser Regel wird dadurch bestätigt, daß

<sup>4</sup> A. Bhattacharya, Science and Culture [Calcutta] **22**, 120 (1956).

<sup>5</sup> G. Spitteller, Mh. Chem. **93**, 324 (1962).

bei der Zinkstaubdestillation des Pleiocarpins<sup>6</sup>, eines aspidosperminartigen Alkaloides — dessen Struktur erst nach Ableitung der hier skizzierten Theorie bekannt wurde — gemäß unserer Erwartung 3,5-Diäthylpyridin gebildet wird. Weitere Versuche zur Stützung dieser Theorie sind im Gange.

Die für das Kopsin aufgestellte Formel I entsprach dem Strychnintyp. Die Bildung von 3,5-Diäthylpyridin bei der Zinkstaubdestillation ließ dagegen die Vermutung aufkommen, daß Kopsin eine aspidosperminartige Struktur besitzt. Diese Annahme wird durch die Beobachtung von Mukherjee<sup>7</sup>, daß Kopsin in seiner physiologischen Wirksamkeit dem Aspidospermin und nicht dem Strychnin gleicht, weiter gestützt<sup>5</sup>.

Darüber hinaus sprach noch ein weiteres Argument gegen die Strukturformel I: Das UV-Spektrum des Kopsins ist sehr verschieden von dem des Kopsidins (Decarbomethoxy-kopsin)<sup>8</sup>. Von einer Verbindung der Struktur I wäre eine derartige starke Verschiebung der UV-Absorptionsbanden durch Abspaltung der Carbomethoxygruppe nicht zu erwarten gewesen.

Es sollte daher versucht werden, durch Aufnahme von Massenspektren des Kopsins und seiner Derivate weitere Informationen über den Bau des Moleküls zu erhalten.

Zur massenspektrometrischen Analyse wird eine Substanz zunächst in ein Gasvorratsgefäß des Massenspektrometers verdampft und von dort der Ionisationskammer durch eine feine Düse zugeführt. Um ein konstantes und auswertbares Spektrum zu erhalten, muß in dem Gasvorratsgefäß ein Dampfdruck von ca.  $10^{-2}$  Torr herrschen. Auf diese Weise lassen sich also nur solche Verbindungen untersuchen, die ohne Zersetzung verflüchtigt werden können.

Aus diesem Grunde bereitete die massenspektrometrische Untersuchung des Kopsins, das unter Zersetzung bei 218° schmilzt, zunächst Schwierigkeiten.

In der Hoffnung, daß wenigstens ein Teil des Kopsins eine zur Aufnahme eines Spektrums genügend lange Lebenszeit besitze, wurde versucht, das Massenspektrum des Kopsins in der herkömmlichen Art aufzunehmen. Das Kopsin ließ sich auch glatt in das auf 220° geheizte Vorratsgefäß des Massenspektrometers verdampfen. Das Massenspektrum, das so erhalten wurde, zeigte jedoch, daß eine weitgehende Zersetzung des Kopsins stattgefunden haben mußte, da sich das Spektrum in kurzer Zeit stark veränderte; daher war eine Auswertung nicht möglich.

Eine Möglichkeit, trotzdem deutbare Spektren schwerflüchtiger Verbindungen zu erhalten, wurde von Bradt und Mohler<sup>9</sup> sowie von Finan und

<sup>6</sup> W. G. Kump, D. J. Le Count, A. R. Battersby und H. Schmid, *Helv. Chim. acta* **45**, 845 (1962).

<sup>7</sup> S. R. Mukherjee, A. Maiti und P. K. Dey, *Nature* [London] **180**, 916 (1957).

<sup>8</sup> A. Bhattacharya, *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 381 (1953).

<sup>9</sup> P. Bradt und F. L. Mohler, *Anal. Chem.* **27**, 875 (1955).

*Reed*<sup>10</sup> aufgezeigt. Durch Einführung der Substanz direkt in die Ionenquelle des Massenspektrometers gelang es, den erforderlichen Dampfdruck auf  $10^{-6}$  Torr herabzusetzen. Einen derartig niedrigen Dampfdruck erreichen bei erhöhter Temperatur fast alle organischen Verbindungen, so z. B. Zucker<sup>10</sup> und Aminosäuren<sup>11</sup>.

Die *Reedsche* Methode macht für jeden Versuch eine Belüftung der Ionenquelle erforderlich. Einen wesentlichen Vorteil demgegenüber bietet die Einführung der Substanz direkt in die Ionenquelle mit Hilfe einer Vakuumschleuse<sup>12</sup>. Dadurch läßt sich die zeitraubende Belüftungsoperation mit nachfolgender Ausheiz- und Auspumpperiode vermeiden.

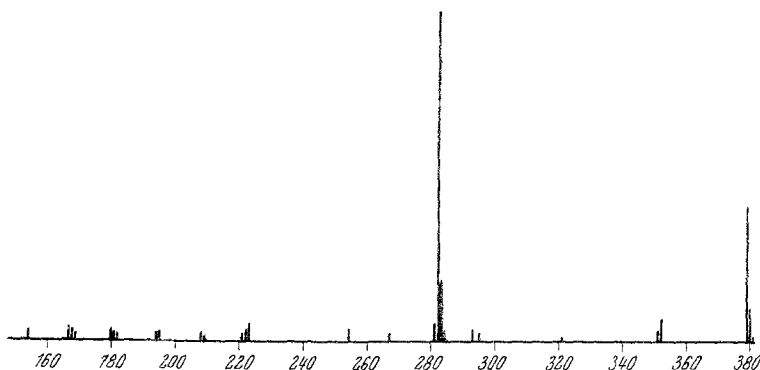


Abb. 1. Massenspektrum des Kopsins

Eine derartige Einrichtung wird nun kommerziell von der Firma Atlas Meß- und Analysen-Technik GmbH, Bremen, hergestellt.

Mit Hilfe der Schleusenmethode gelang es, auch vom Kopsin qualitativ reproduzierbare Spektren zu erhalten. Die genaue Aufnahmetechnik wurde bereits an anderer Stelle ausführlich beschrieben<sup>1</sup>.

Nach der der Formel I entsprechenden Bruttoformel  $C_{22}H_{26}N_2O_4$  wäre ein Molekulargewicht von 382 zu erwarten gewesen. Im Massenspektrum des Kopsins liegt aber die Molekulargewichtsspitze bei der Massenzahl 380 (Abb. 1). Auf Grund des Massenspektrums mußten wir daher die Bruttoformel zu  $C_{22}H_{24}N_2O_4$  ändern.

Die ursprünglich für das Kopsin aufgestellte Formel I enthält eine an ein quartäres C-Atom gebundene  $COOCH_3$ -Gruppe. Im Massenspektrometer hätte sie besonders leicht abgespalten werden sollen. Es wäre daher eine hohe Spitze bei  $M-59$  zu erwarten gewesen. Bei der Massenzahl 321 findet sich aber nur eine kleine Spitze. Die  $COOCH_3$ -Gruppe kann daher nicht die in der Formel I angegebene Stellung einnehmen.

<sup>10</sup> P. A. Finan und R. I. Reed, Nature [London] **184**, 1866 (1959).

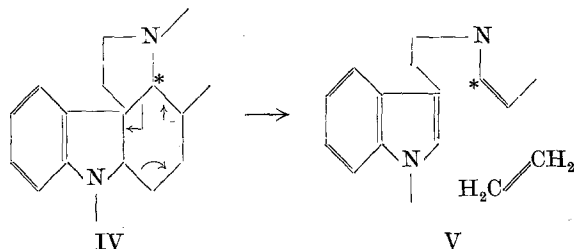
<sup>11</sup> K. Heyns und H. F. Grützmacher, Angew. Chem. **74**, 387 (1962).

<sup>12</sup> C. Brunnee, Z. Instrumentenkde. **68**, 97 (1960).

Eine intensive Spitze bei der MZ 379 zeigt, daß offenbar ein Wasserstoffatom des Kopsins besonders leicht abgespalten wird.

Hohe Spitzen liegen bei den Massenzahlen 352 und 351. Der Abspaltung von 28 Masseneinheiten aus dem Molekularion kann eine metastabile Spitze bei der MZ 327 zugeordnet werden. Sie entspricht dem Übergang  $380 \rightarrow 352$ . Der Verlust von 28 Masseneinheiten deutet auf die Eliminierung von einem Mol CO oder  $\text{CH}_2=\text{CH}_2$  hin.

Nun ist für viele Alkaloide, die das Ringskelett des Aspidospermins besitzen, die Abspaltung von 28 Masseneinheiten charakteristisch<sup>13</sup>: In Verbindungen der allgemeinen Struktur IV ist eine positive Ladung am besten an dem tertiären, dem  $\text{N}_p$  benachbarten  $\text{C}^*$ -Atom stabilisiert. Dieses Ion kann offenbar sehr leicht unter Abspaltung von einem Mol Äthylen unter gleichzeitiger Ausbildung des stabilen Indolsystems in das Ion V übergehen.



Falls sich nachweisen ließ, daß die Spitze bei  $M-28$  im Spektrum des Kopsins nicht dem Verlust von  $\text{C}=\text{O}$ , sondern von  $\text{CH}_2=\text{CH}_2$  entspricht, so war mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß der Piperidinring im Kopsin über eine  $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -Brücke mit der  $\alpha$ -Stellung des Indolinteiles verknüpft ist.

Die Spitze bei MZ 351 entspricht der Abspaltung von 29 Masseneinheiten aus dem Molekularion. Der Verlust von 29 ME könnte mit der Eliminierung einer  $\text{CHO}$ -, einer  $\text{C}_2\text{H}_5$ - oder einer  $\text{NCH}_3$ -Gruppe erklärt werden. Nun ist nach der chemischen Untersuchung<sup>14</sup> keine dieser Gruppen im Kopsin nachweisbar. Die Spitze bei  $M-29$  wird also durch Verlust eines Bruchstücks von 28 ME und eines Wasserstoffatoms gebildet.

Die höchste Spitze im Massenspektrum des Kopsins liegt bei der MZ 282. Das dieser Massenzahl entsprechende Fragment entsteht sowohl direkt durch Eliminierung eines Bruchstücks von 98 Masseneinheiten aus dem Molekularion (eine metastabile Spitze bei der MZ 209 beweist die Möglichkeit des Überganges  $380 \rightarrow 282$ ) als auch aus dem Spaltstück

<sup>13</sup> K. Biemann, M. Spitteller-Friedmann und G. Spitteller, *Tetrahedron Lett.* **14**, 485 (1961).

<sup>14</sup> A. Chatterjee et al., in Vorbereitung.

der MZ 352 unter Verlust von 70 ME (dem Übergang 352 → 282 entspricht eine metastabile Spitze bei der MZ 226).

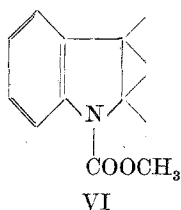
Es war zunächst nicht möglich, eine Erklärung für die Bildung dieses Bruchstücks zu finden. Die Intensität der Spitze ließ lediglich den Schluß zu, daß das Fragment der MZ 282 besonders stabil sein muß. Darauf deutete auch das Fehlen stärkerer Spitzen im Bereich der Massenzahlen 100—250 hin.

Bis auf die Spitze bei M—28 zeigt das Spektrum des Kopsins keine Ähnlichkeit mit den bereits bekannten Spektren anderer Indolalkaloide. Um weitere Anhaltspunkte über den Bau des Kopsins zu erhalten, war es daher notwendig, die Massenspektren von Kopsinderivaten zu untersuchen und gleichzeitig durch chemische Versuche zu neuen Experimentalbefunden zu gelangen.

Bei diesem Stand der Untersuchung des Kopsins wurden neue Ergebnisse der chemischen Bearbeitung des Kopsins bekannt<sup>14, 15, 16</sup>:

*Govindachari*<sup>15</sup> traf die Feststellung, daß die Analysenwerte für das Kopsin der Bruttoformel  $C_{22}H_{24}N_2O_4$  besser entsprechen als der ursprünglich angenommenen  $C_{22}H_{26}N_2O_4$ . Unser Massenspektrum konnte diese Annahme bestätigen.

Ferner wies er nach, daß im Kopsin die Carbomethoxygruppe an das  $N_a$  gebunden ist und daher Kopsin den Urethanchromophor VI enthält



Auf Grund von IR-spektroskopischen Untersuchungen gelangte *Govindachari* zu der Auffassung, daß im Kopsin ein fünfgliedriges Ringketon vorliegt. Überdies sprach er die Vermutung aus, daß die 4. Sauerstofffunktion des Kopsins eine tertiäre Hydroxylgruppe sei und das Kopsin entweder gar keine oder eine tetrasubstituierte C=C-Bindung enthält.

Hinweise für die tertiäre Natur der OH-Gruppe fanden sich auch im Massenspektrum des Kopsins: Im allgemeinen spalten Alkohole im Massenspektrometer sehr leicht ein Mol  $H_2O$  ab. Im Massenspektrum des Kopsins fehlt dagegen eine Spitze bei M—18. Dies ist so zu deuten, daß aus Kopsin durch Verlust von Wasser eine Verbindung entstünde, die einen

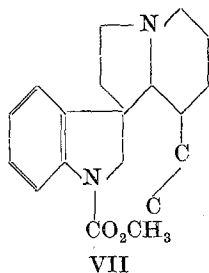
<sup>15</sup> *T. R. Govindachari, S. Rajappa* und *N. Viswanathan*, *J. sci. industr. Res. [New Delhi]* **20 B**, 557 (1961).

<sup>16</sup> *A. Chatterjee* und *A. Deb*, *Science and Culture [Calcutta]* **28**, 195 (1962).

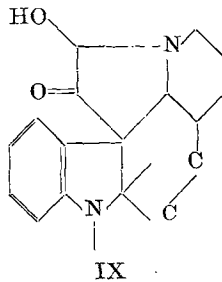
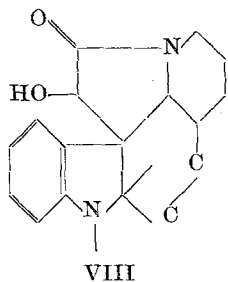
gespannten, der *Bredtschen* Regel widersprechenden Ring enthält. Ein solches Fragment wird daher nicht gebildet, und es fehlt somit im Massenspektrum eine entsprechende Spitze.

Entscheidende Bedeutung hatte ferner die Feststellung von *A. Chatterjee*<sup>14, 16</sup>, daß Kopsin mit Perjodsäure reagiert. Dies ließ sich nur so deuten, daß im Kopsin eine CO—C(OH)-Gruppe anwesend ist.

Die Bildung von 3,5-Diäthylpyridin und die Anwesenheit der von *Govindachari* erkannten Urethanstruktur erlaubten, für das Kopsin die Teilformel VII abzuleiten. Sie enthält bereits 19 der 22 C-Atome des Kopsins.



Es war sehr unwahrscheinlich, daß dieses Teilstück des Kopsins die CO—C(OH)-Gruppierung enthält. Da nach den IR-Befunden die Carbonylgruppe in einem 5-Ring liegt, kann sie sich nicht im Piperidinenteil des Kopsins befinden. Sie kann aber auch nicht im Pyrrolidinring liegen, weil in diesem die CO—C(OH)-Gruppe nur als Tryptaminbrücke, entsprechend den Formeln VIII und IX eingebaut werden könnte. Eine Verbindung der Teilformel VIII enthält einen Lactamring, der im IR-Spektrum nachweisbar sein müßte, eine der Formeln (IX) besitzt

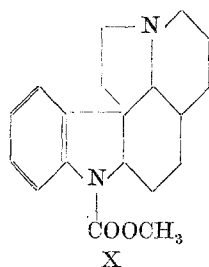


aber eine Carbinolamingruppierung, die auf Grund der chemischen Untersuchung ausgeschlossen werden kann. Gegen die Lage der CO—C(OH)-Gruppe in der Tryptaminseitenkette sprach noch zusätzlich die Isolierung von 3-Äthylindol als Reaktionsprodukt bei der KOH-Schmelze<sup>4</sup>. Die Bildung von 3,5-Diäthylpyridin bei der Zinkstaubdestillation machte es wiederum äußerst unwahrscheinlich, daß die CO—C(OH)-Gruppe als

C<sub>2</sub>-Seitenkette am Piperidinteil in Formel VII enthalten ist. Um auch diese Möglichkeit auszuschließen, und gleichzeitig festzustellen, ob diese C<sub>2</sub>-Seitenkette mit der  $\alpha$ -Stellung des Indolinteiles verbunden ist, nahmen wir wiederum massenspektrometrische Untersuchungen zur Hilfe.

Die im Spektrum des Kopsins (Abb. 1) auftretende Spitze bei M—28 ist nicht mit Sicherheit der Abspaltung eines Mols Äthylen zuzuordnen, da Kopsin als Keton auch ein Mol CO verlieren kann. Um zu klären, ob CO oder CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub> eliminiert wird, wurde das Massenspektrum des *Wolff-Kishner*-Reduktionsproduktes des Kopsidins aufgenommen. In diesem ist die CO-Gruppe durch eine CH<sub>2</sub>-Gruppe ersetzt und damit die Abspaltung von CO nicht mehr möglich.

Das Massenspektrum dieser Verbindung war völlig verschieden von dem des Kopsins und zeigte damit, daß die charakteristischen Züge des Kopsinspektrums durch die Anwesenheit der Carbonylgruppe bedingt sind. Es zeigte neben der außerordentlich stark ausgeprägten Molekulargewichtsspitze keine besonders hohen Spitzen. Von Bedeutung war für uns lediglich das Auftreten allerdings nicht sehr starker Spitzen bei M—28 und M—29. Sie sprachen dafür, daß auch im Kopsin zumindest ein Teil der Spitze bei M—28 durch Verlust von Äthylen gebildet wird. Damit war die Verknüpfung des Piperidinteiles mit dem  $\alpha$ -C des Indolinteiles über eine CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>-Brücke sehr wahrscheinlich geworden, so daß die Teilformel VII zu X erweitert werden konnte.

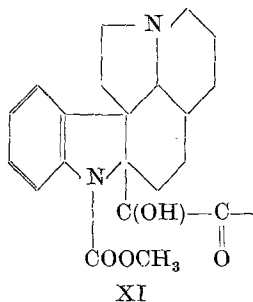


Für die CO—C(OH)-Gruppe kommen also die in der Teilformel X vorhandenen C-Atome nicht in Betracht. Über die Verknüpfung dieses Teilstückes mit X gab das IR-Spektrum des Kopsidins<sup>17</sup> Aufschluß: Kopsidin zeigt in Lösung zwei Banden gleicher mittlerer Intensität bei 3530 und 3400 cm<sup>-1</sup>. Die Bande bei 3530 cm<sup>-1</sup> läßt sich als intramolekular gebundene OH-Gruppe, die bei 3400 cm<sup>-1</sup> als NH-Valenzschwingung deuten. Eine intramolekulare Bindung der OH-Gruppe ist nur zu einem N-Atom möglich. Da nach den bisherigen Untersuchungen feststand, daß in der näheren Umgebung von N<sub>b</sub> keine Hydroxylgruppe sitzt, mußte für die Assoziierung das N<sub>a</sub> verantwortlich gemacht werden. Die C—OH-

<sup>17</sup> Für die Aufnahme und Interpretation des IR-Spektrums danken wir Doz. Dr. J. Derkosch.



Gruppe mußte daher mit dem  $\alpha$ -C-Atom des Indolinteiles im Kopsidin verknüpft sein. Es ergab sich dadurch für Kopsin die Teilformel XI.



Für die weitere Strukturableitung der Formel des Kopsins war es wichtig zu erkennen, wie viele Ringe dieses Alkaloid enthält. Dem aus Kopsin formal durch Ersatz der CO-Gruppe durch  $\text{CH}_2$  und der OH- und  $\text{COOCH}_3$ -Gruppe durch je ein Wasserstoffatom gebildeten sauerstofffreien Grundkörper kommt die Bruttoformel  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2$  zu.

20 Kohlenstoffatome verfügen über 80 Valenzen, je zwei Bindungen eines Kohlenstoffatoms werden durch Bindungen an Nachbaratome verbraucht, nur die formal endständigen C-Atome haben drei freie Valenzen. Es stehen also noch  $20 \times 2 + 2 = 42$  Bindungen zur Verfügung. Zwei C-Valenzen werden für die Bindung der N-Atome benötigt. Jedes Stickstoffatom hat 3 Valenzen, davon wird je eine durch Bindung an ein C-Atom verbraucht. Es bleiben demnach  $42 - 2$  C-Bindungen und  $6 - 2$  N-Bindungen, insgesamt also 44 Valenzen. 24 davon werden durch die Wasserstoffatome des Moleküls abgesättigt. Die restlichen 20 Valenzen müssen sich in Form von 10 Doppelbindungen oder Ringen auf das KopsinGrundgerüst verteilen.

Wie Govindachari zeigte<sup>15</sup>, kann Kopsin höchstens eine tetrasubstituierte Doppelbindung enthalten. Da der Einbau einer solchen Doppelbindung, selbst unter Zuhilfenahme des noch fehlenden Kohlenstoffatoms in XI unmöglich ist, besitzt Kopsin *keine* Doppelbindung.

8 der 10 geforderten Doppelbindungen bzw. Ringe sind bereits in der Teilformel XI enthalten. Da Kopsin, wie eben abgeleitet wurde, keine Doppelbindung enthält, muß es noch zwei weitere Ringe besitzen, so daß es aus insgesamt sieben Ringen aufgebaut ist.

Einige weitere, wesentliche Strukturzüge ließen sich aus den Massenspektren anderer Derivate des Kopsins ableiten:

Im Massenspektrum des Kopsidins (in dem die  $\text{COOCH}_3$ -Gruppe des Kopsins durch H ersetzt ist) liegt die Molekulargewichtsspitze, entsprechend dem Mindergehalt von 58 ME gegenüber dem Kopsin, bei der MZ 322. Die höchste Spitze in diesem Spektrum findet sich bei der MZ 224 und kommt daher so wie im Kopsin durch Verlust von 98 ME aus dem Molekularion zustande. Dies zeigt, daß das Fragment der MZ 224 den Indolinteil des ursprünglichen Moleküls enthält.

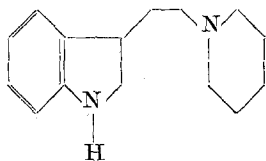
Im Massenspektrum des Dihydrokopsylalkohols, der durch  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion aus Kopsin erhalten wird<sup>16</sup> und in dem daher die  $\text{COOCH}_3$ -Gruppe am  $\text{N}_a$  durch  $\text{CH}_3$  und die CO-Gruppe durch  $\text{CHOH}$  ersetzt ist, liegt die Spitze des Molekularions bei der MZ 338 und die höchste Spitze bei der MZ 238. Sie wird also durch den Verlust von 100 ME aus dem Molekularion gebildet. Dies beweist, daß die Ketogruppe im Kopsin und Kopsidin bzw. die aus ihr durch Reduktion entstandene  $\text{CHOH}$ -Gruppe im Dihydrokopsylalkohol bei der Bildung der Spaltstücke der MZ 282 (Kopsin) bzw. 224 (Kopsidin) bzw. 238 (Dihydrokopsylalkohol) eliminiert wird.

Schließlich findet sich in dem Massenspektrum des durch  $\text{LiAlD}_4$  aus Kopsidin erhältlichen Alkohols (Ersatz der CO-Gruppe durch  $\text{CDOH}$ ) vom Molekulargewicht 325 die höchste Spitze bei der MZ 224. Damit ist nachgewiesen, daß die  $\text{CDOH}$ -Gruppe im Fragment der MZ 224 nicht mehr enthalten sein kann.

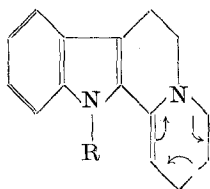
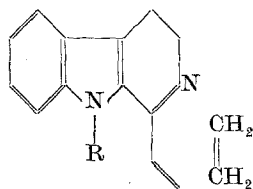
Diese Befunde sind ausreichend, um die Bruttoformel des durch Verlust von 98 ME aus Kopsin bzw. Kopsidin gebildeten Spaltstückes zu ermitteln. Das eliminierte Teilchen von 98 ME enthält die CO-Gruppe, die aus 28 ME besteht. Es verbleiben 70 ME. 70 ME können Spaltstücken der möglichen Summenformeln  $\text{C}_5\text{H}_{10}$ ,  $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}$  oder  $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}$  entsprechen. Die Abspaltung von einem Mol Penten aus einem Molekül, das aus derartig vielen Ringen wie das Kopsin zusammengesetzt ist, erscheint unmöglich. Sehr unwahrscheinlich ist auch der Verlust des tertiären  $\text{N}_b$  zusammen mit vier  $\text{CH}_2$ -Gruppen. Das so gebildete Bruchstück müßte noch eine Hydroxylgruppe enthalten. Verbindungen, die Hydroxylgruppen besitzen, zerfallen aber im Massenspektrometer sehr leicht weiter. Es könnte also keineswegs ein so sehr stabiles Fragment entstehen, wie es das Spaltstück der MZ 282 bzw. 224 darstellt.

Dem Fragment der MZ 224 sollte demnach die Bruttoformel  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$  zukommen. Dieses Bruchstück muß den Indolin- und Piperidinteil des ursprünglichen Moleküls enthalten, was 13 Kohlenstoffatomen entspricht. Die restlichen beiden C-Atome können nur den Piperidin- mit dem Indolinring verbinden. Nun tritt der Bruch einer C—N-Bindung im Massenspektrometer nicht leicht ein, da das so gebildete Spaltstück nicht gut durch Resonanz stabilisiert wäre. Deshalb sollte das Fragment der MZ 224 die Tryptaminbrücke enthalten und aus dem in Formel XII skizzierten Teil des Ausgangsmoleküls bestehen.

Die Intensität der Spitze bei MZ 224 zeigt, daß dieses Bruchstück sehr stabil ist. Es ist daher anzunehmen, daß während des Zerfalls des angeregten Molekularions im Massenspektrometer eine ursprünglich nicht vorhandene Bindung zwischen dem Piperidin- und dem Indolteil gebildet wird. Mit großer Wahrscheinlichkeit entspricht dem Spaltstück der MZ 224 daher die Formel XIII a.



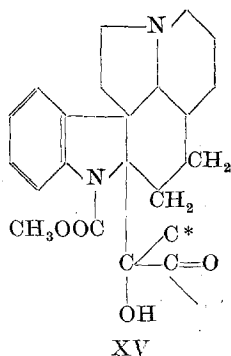
XII


 XIII a: R = H  
 b: R = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 c: R = CH<sub>3</sub>

 XIV a: R = H  
 b: R = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 c: R = CH<sub>3</sub>

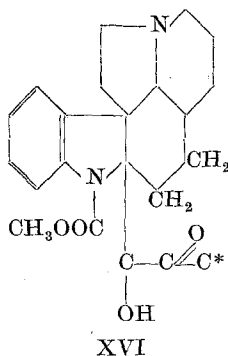
Diese Annahme wird durch Spitzen bei niedrigeren Massenzahlen gestützt: Formel XIII a ermöglicht die Erklärung für das Auftreten der Spitze bei der MZ 196. Aus XIII a könnte nämlich durch Abspaltung von einem Mol Äthylen im Sinne einer *Retro-Diels-Alder-Reaktion*<sup>18</sup> das Fragment der MZ 196 entstehen. Diesem Bruchstück käme dann Formel XIV a zu. Im Massenspektrum des Kopsins liegt die entsprechende Spitze bei der MZ 254 (Formel XIV b) und im Spektrum des Dihydrokopsylalkohols bei der MZ 210 (Formel XIV c.)

Durch Verlust der Carbomethoxygruppe aus XIII b kann das Fragment der MZ 223 im Massenspektrum des Kopsins entstehen. Daraus könnte in gleicher Weise wie aus XIII a durch Abspaltung von CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub> das beobachtete Bruchstück bei MZ 195 gebildet werden.

Zur Bildung des Fragmentes XIII a muß die CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe, die die  $\alpha$ -Stelle des Indolinteiles mit dem Piperidinring verbindet, eliminiert werden. Dies sind 28 Masseneinheiten. Insgesamt wird aber ein Partikelchen von 98 ME abgespalten. In dem die restlichen 70 ME umfassenden Teilstück müssen zwei Sauerstoffatome enthalten sein, so daß ihm die Bruttoformel C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zukommt. An die CO-C(OH)-Gruppierung muß also das einzige, in Formel XI noch fehlende Kohlenstoffatom gebunden sein.



XV



XVI

<sup>18</sup> K. Biemann, *Angew. Chem.* **74**, 102 (1962); C. Djerassi, H. Budzikiewicz und J. M. Wilson, *Tetrahedron Letters* Nr. 7, 263 (1962).

Dem Teilstück  $C_3H_2O_2$  ist daher die Struktur  $CO-C(OH)-C$  oder  $C(OH)-CO-C$  zuzuordnen.

Für das Gesamtmolekül ergibt sich daraus die Teilformel XV oder XVI.

Die hier abgeleiteten möglichen Teilformeln XV und XVI enthalten alle C-, N- und O-Atome des Kopsins. Als Formel für das Kopsin kommen alle jene Strukturen in Frage, die aus XV oder XVI unter Berücksichtigung der folgenden Argumente konstruierbar sind:

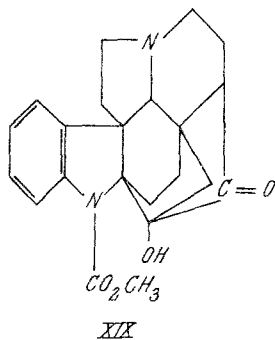
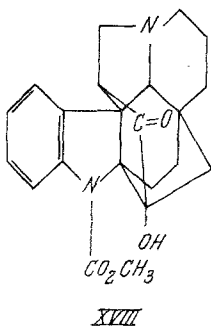
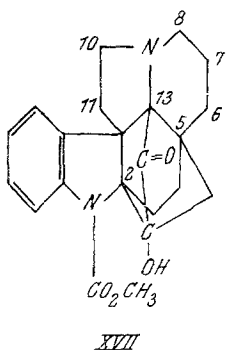
1. Kopsin besteht aus 7 Ringen.
2. Es enthält ein Fünfringketon<sup>15</sup>.
3. Die OH-Gruppe ist tertiär<sup>15</sup>.

Aus XVI läßt sich eine diesen Bedingungen gehorchende Strukturformel nur unter Bildung gespannter Vierringe formulieren. Eine derartige Struktur ist aber für das Kopsin abzulehnen.

Von der Formel XV können dagegen mehrere Strukturen, die ein Fünfringketon enthalten, abgeleitet werden.

Für eine Bindung des C\* kommen prinzipiell die beiden Kohlenstoffatome der Tryptaminbrücke und die des Piperidinringes in Frage. Eine Bindung des C\* an die Tryptaminbrücke ist wegen der Bildung von  $\beta$ -Äthylindol bei der KOH-Schmelze unwahrscheinlich, vor allem jedoch spricht das Massenspektrum dagegen. Am wahrscheinlichsten ist eine Verknüpfung des C\* mit dem C-5 des Piperidinteiles. Wäre nämlich das C\* an ein anderes Kohlenstoffatom des Piperidinringes gebunden, so hätte bei der Zinkstaubdestillation ein Methyl-3,5-diäthylpyridin isoliert werden sollen. Außerdem ist das C-5 in allen Aspidospermaalkaloiden quartär, so daß schon aus Analogiegründen eine derartige Verknüpfung anzunehmen ist.

Es ergaben sich nun für die Bindung der Carbonylgruppe drei Möglichkeiten<sup>16</sup>:



Eine Entscheidung zugunsten von Formel XVII schien uns mit Hilfe des Massenspektrums des Kopsins möglich.

Aus einer Verbindung der Strukturformel<sup>1</sup> XVII ist die Bildung des Fragmentes der MZ 282 (Formel XIII b) durch Abspaltung der die C-Atome 2 und 5 verbindenden  $\text{CH}_2\text{—CH}_2$ -Brücke und der  $\text{CO—C(OH)—CH}_2$ -Gruppierung nur unter der Annahme der Wanderung eines Wasserstoffatoms denkbar. Ein für diese Reaktion möglicher Reaktionsmechanismus ist in der Formelreihe 1 angedeutet. Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß im Massenspektrometer durch Elektronenbeschuß auf die getroffenen Moleküle Energie übertragen wird. Diese Energie verteilt sich zunächst ziemlich gleichmäßig auf alle Bindungen<sup>19</sup>, die sich daher alle in einem angeregten Zustand befinden. Dieser angeregte Zustand des Gesamtmoleküls läßt sich nicht durch Formelbilder wiedergeben; die hier gebrachten Formeln können daher den möglichen Reaktionsverlauf nur andeuten.

Es ist anzunehmen, daß aus dem Molekularion XX (Formelreihe 1), in dem die positive Ladung an dem dem N-Atom benachbarten C-13 sitzt, weil sie so am besten durch Resonanz stabilisiert sein wird, nach dem für Aspidospermaalkaloide üblichen Mechanismus unter Abspaltung von einem Mol Äthylen die Zwischenverbindung XXI gebildet wird. XXI könnte nun — je nach dem Energieinhalt — weiter zerfallen: Zunächst ist denkbar, daß unter Verlust eines Mols CO das Ion XXII entsteht (eine kleine Spitze bei  $M=56$  deutet die Möglichkeit an, daß XXII tatsächlich als Zwischenprodukt gebildet werden könnte).

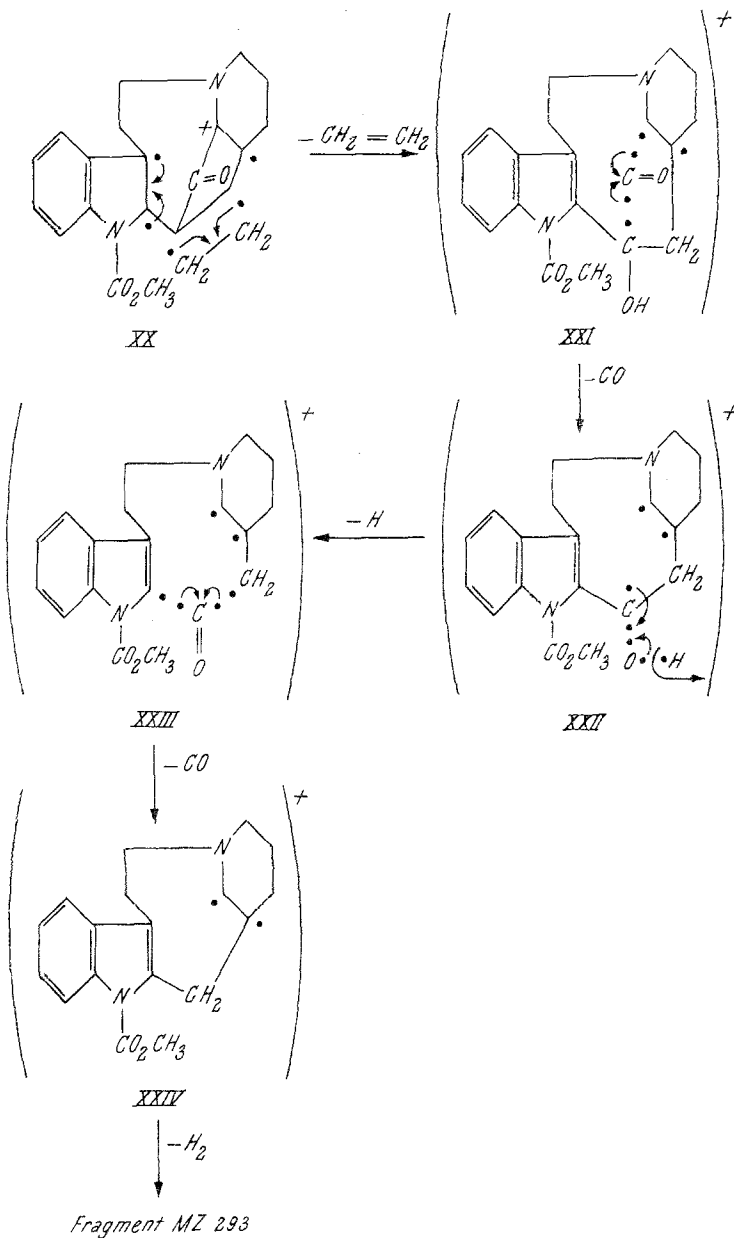
Die Eliminierung eines H-Atoms aus XXII müßte zur Zwischenverbindung XXIII führen (auch bei der MZ 323 [ $M=57$ ] liegt eine kleine Spitze). Daraus ließe sich die Bildung des Fragmentes bei der MZ 295 durch neuerlichen Verlust eines Mols CO ableiten. Für das Bruchstück der MZ 295 käme also Formel XXIV (oder eine daraus durch Umlagerung erhältliche Verbindung) in Frage. Dieses Bruchstück könnte sich durch Eliminierung von  $\text{H}_2$  zum Fragment der MZ 293 stabilisieren.

Eine Wanderung des Wasserstoffatoms der OH-Gruppe in XXII (Formelreihe 2) an das C-5 müßte zur Abspaltung von einem Mol Keten führen und daraus müßte dann das stabile Fragment der MZ 282 XIII b resultieren.

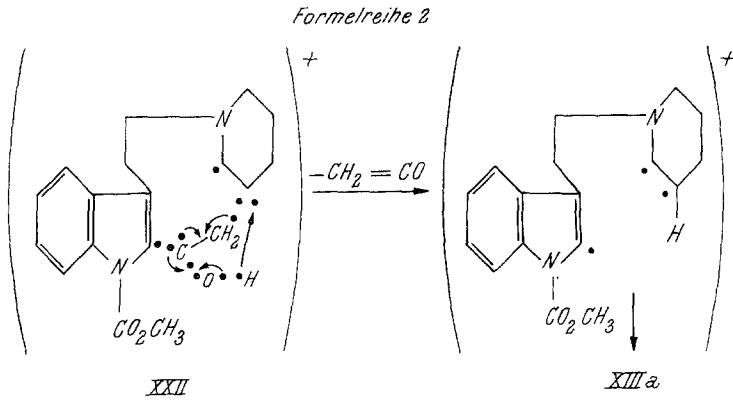
Die Bildung des Bruchstückes XIII b läßt sich ganz analog auch aus einer Verbindung der Formel XVIII oder XIX ableiten, allerdings mit dem *einen Unterschied*, daß in diesen Fällen eine *zusätzliche* Wasserstoffwanderung von C-13 an C-11 bzw. C-6 angenommen werden muß. Aus diesem Grund gaben wir Formel XVII den Vorzug. Wir haben daher Formel XVII als wahrscheinlichste Struktur für das Kopsin vorgeschlagen<sup>2</sup>.

<sup>19</sup> H. M. Rosenstock, M. Wallenstein, A. L. Wahrhaftig und H. Eyring, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 28, 667 (1952).

Formelreihe 1



Nach Einsendung unserer Kurzmitteilung<sup>2</sup> erlangten wir Kenntnis davon, daß Prof. Govindachari in Zusammenarbeit mit Prof. H. Schmid für das Kopsin die Formel XVIII abgeleitet hat. In einer soeben erschienenen



Veröffentlichung<sup>20</sup> konnte durch Korrelierung des Kopsins mit dem bekannten Alkaloid Pleiocarpin die Strukturformel XVIII für das Kopsin sichergestellt werden.

Die Massenspektren wurden mit einem Atlas-CH-4-Massenspektrometer, das mit einer Vakuumschleuse und einer TO-4-Ionenquelle versehen war, aufgenommen. Die Ionisierungsspannung betrug 70 eV.

Wir möchten auch an dieser Stelle der Atlas Meß- und Analysen-GmbH für die Unterstützung dieser Arbeit bestens danken.

<sup>20</sup> T. R. Govindachari, B. R. Pai, S. Rajappa, N. Viswanathan, W. G. Kump, K. Nagarajan und H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **45**, 1146 (1962).