

Anwendung der Massenspektrometrie zur Strukturaufklärung von Alkaloiden, 5. Mitt.¹:

Die Struktur des Carpains

Von

M. Spiteller-Friedmann und G. Spiteller

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 15. Juni 1964)

Die für das Carpain abgeleitete Summenformel $C_{14}H_{25}NO_2$ ist nach der massenspektrometrisch ausgeführten Molekulargewichtsbestimmung zu verdoppeln, so daß die früher für das Alkaloid aufgestellte Strukturformel I^{2,3} nicht richtig ist. Nach unseren Untersuchungen sind im Carpain zwei Moleküle Carpamsäure (II) esterartig miteinander verknüpft und bilden einen 26gliedrigen Ring, in dem zwei Piperidinringe eingebaut sind, so daß dem Carpain die Strukturformel XI zukommt.

The molecular formula $C_{14}H_{25}NO_2$ of carpaine, the major alkaloid from the leaves of *Carica papaya* L., has to be doubled according to mass spectrometric molecular weight determination. Two molecules of carpamic acid (II) form a 26-membered cyclic diester containing two piperidine rings. Carpaine therefore has structure XI.

Für das Carpain, das Hauptalkaloid aus den Blättern des Melonenbaumes (*Carica Papaya* L.), wurde auf Grund von Elementaranalysen die Summenformel $C_{14}H_{25}NO_2$ ermittelt^{4,5}. Die Gültigkeit dieser

¹ 4. Mitt.: M. Spiteller-Friedmann, R. Kaschnitz, G. Spiteller, A. Chatterjee, N. Adityachaudhury und G. Ganguli, Mh. Chem. **95**, 1228 (1964).

² H. Rapoport, H. D. Baldrige Jr. und E. J. Vocheck Jr., J. Amer. chem. Soc. **75**, 5290 (1953).

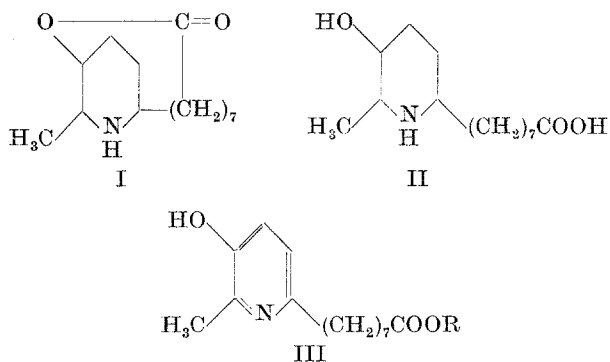
³ R. Govindachari, N. S. Narasimhan und S. Rajadurai, J. chem. Soc. [London] **1957**, 559.

⁴ J. J. L. van Rijn, Arch. Pharmaz. **231**, 184 (1893).

⁵ J. J. L. van Rijn, Arch. Pharmaz. **235**, 332 (1897).

Bruttoformel wurde nie angezweifelt, obwohl keinerlei Molekulargewichtsbestimmungen ausgeführt worden waren.

Mit der Strukturaufklärung des Carpains beschäftigten sich mehrere Arbeitsgruppen: *Van Rijn* stellte fest, daß Carpain ein sekundäres N-Atom enthält^{4, 5}, und *Barger* konnte zeigen, daß durch Hydrolyse eine Hydroxysäure, die Carpamsäure, gebildet wird^{6, 7, 8}. *Rapoport*⁹ und *Govindachari*¹⁰ wiesen die Gegenwart eines Piperidinringsystems nach und leiteten schließlich auf Grund von Abbaueversuchen für das Carpain die Struktur I und für die Carpamsäure die Struktur II ab^{2, 3}. Die Struktur der Carpamsäure, deren Ester durch Dehydrierung in Carpyrinsäureester III überführt werden können¹⁰, ist durch deren Synthese weitgehend gesichert^{11, 12}. Auch die Struktur des Carpains schien eindeutig, als es *Narasimhan* gelang, Carpamsäure zu Carpain zu cyclisieren¹³.



Im Zuge umfangreicher massenspektrometrischer Untersuchungen von Piperidinalkaloiden nahmen wir das Massenspektrum des Carpains auf¹⁴. Zu unserer Überraschung stellten wir fest, daß Carpain nicht das der Bruttoformel $C_{14}H_{25}NO_2$ entsprechende Molekulargewicht 239 besitzt, sondern 478, so daß die wahre Summenformel $C_{28}H_{50}N_2O_4$ sein muß.

Um weiteren Aufschluß über die Struktur des Carpains zu erhalten, wurde eine kleine Probe des Carpains in der früher beschriebenen Weise¹⁰

⁶ G. Barger, J. chem. Soc. [London] **97**, 466 (1910).

⁷ G. Barger, A. Girardet und R. Robinson, Helv. chim. Acta **16**, 90 (1933).

⁸ G. Barger, R. Robinson und T. S. Work, J. chem. Soc. [London] **1937**, 711.

⁹ H. Rapoport und H. D. Baldrige Jr., J. Amer. chem. Soc. **74**, 5365 (1952).

¹⁰ T. R. Govindachari und N. S. Narasimhan, J. chem. Soc. [London] **1953**, 2635.

¹¹ H. Rapoport und E. J. Volcheck, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2451 (1956).

¹² W. Gruber, Chem. Ber. **88**, 178 (1955).

¹³ N. S. Narasimhan, Chem. and Ind. **1956**, 1526.

¹⁴ Für die Überlassung von Carpain danken wir Prof. Dr. J. Thesing und Dr. Seitz (Merck A.G., Darmstadt) bestens.

mit LiAlH_4 zu Carpamodiol¹⁰ reduziert. Wie das Massenspektrum (Abb. 1) zeigt, war bei der Reduktion eine nur *einen* Piperidinring enthaltende Verbindung entstanden, deren Molekulargewicht und massenspektrometrisches Zerfallsbild völlig der dem Carpamodiol zugeteilten Formel IV¹⁰ entspricht:

So wie in Lobelia-alkaloiden, über deren massenspektrometrischen Abbau in Kürze berichtet werden soll, wird die schwerere Seitenkette besonders leicht eliminiert. Es entsteht so ein Schlüsselbruchstück der MZ 114, V. Dieses kann unter Eliminierung von einem Mol Wasser zum

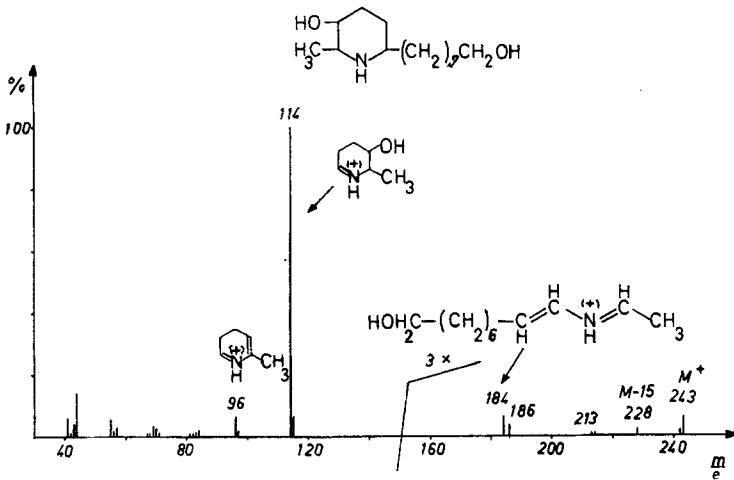
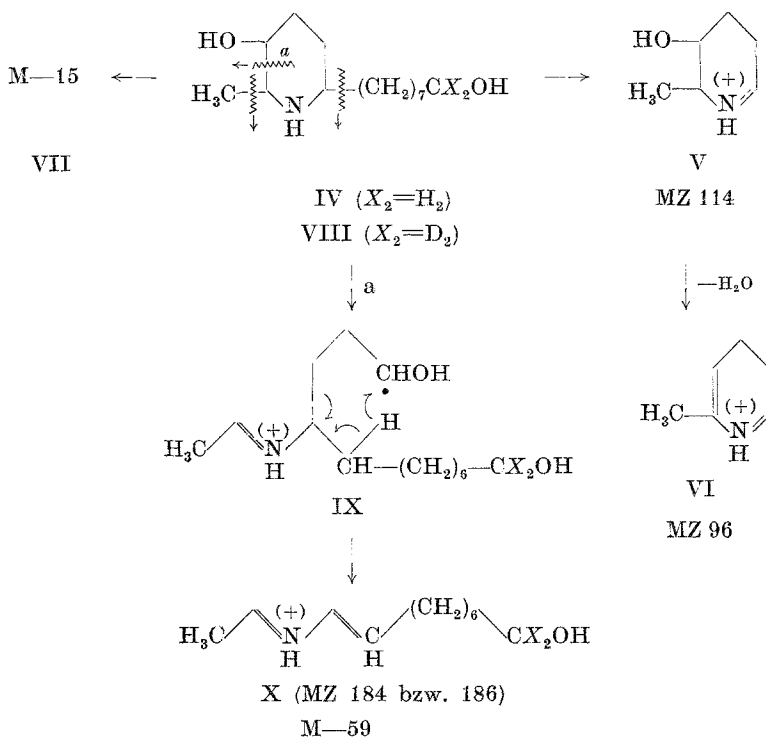


Abb. 1.

Fragment der MZ 96 (VI) weiter zerfallen. Wesentlich weniger begünstigt ist die Abspaltung der Methylseitenkette, so daß das Bruchstück VII (bei M—15) nur eine geringe Intensität erreicht.

Deuterierungsexperimente ermöglichen eine Deutung der Entstehung der Bruchstücke bei M—30 und M—59, deren Bildungswahrscheinlichkeit allerdings nur gering ist. Durch LiAlD_4 -Reduktion des Carpains wurde ein Carpamodiol VIII erhalten, in dem die primäre CH_2OH -Gruppe durch CD_2OH ersetzt ist: Die Spitze des Molekülions ist im Massenspektrum dieser Verbindung um 2 ME zu höheren MZ verschoben, während die Schlüsselbruchstücke der MZ 114 und 96 ihre Lage unverändert beibehalten. Dagegen ist die Spitze bei M—30 zur MZ M—32 verschoben, so daß das entsprechende Bruchstück nur durch Verlust von einem Mol CH_2O bzw. CD_2O aus der *primären* alkoholischen Gruppe gebildet werden kann.

Die Struktur des Bruchstückes bei M—59 ergab sich durch folgende Überlegungen: Ein Teilchen, das 59 ME umfaßt, kann nicht aus C und H allein zusammengesetzt sein. Als mögliche Bruttoformeln kommen daher nur $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$, $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ und $\text{C}_3\text{H}_9\text{N}$ in Frage. Die Eliminierung von Partikelchen der Summenformeln $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ und $\text{C}_3\text{H}_9\text{N}$ wäre nur im Zuge tiefgreifender Umlagerungsreaktionen möglich. Da hierfür ein sehr großer Energieaufwand

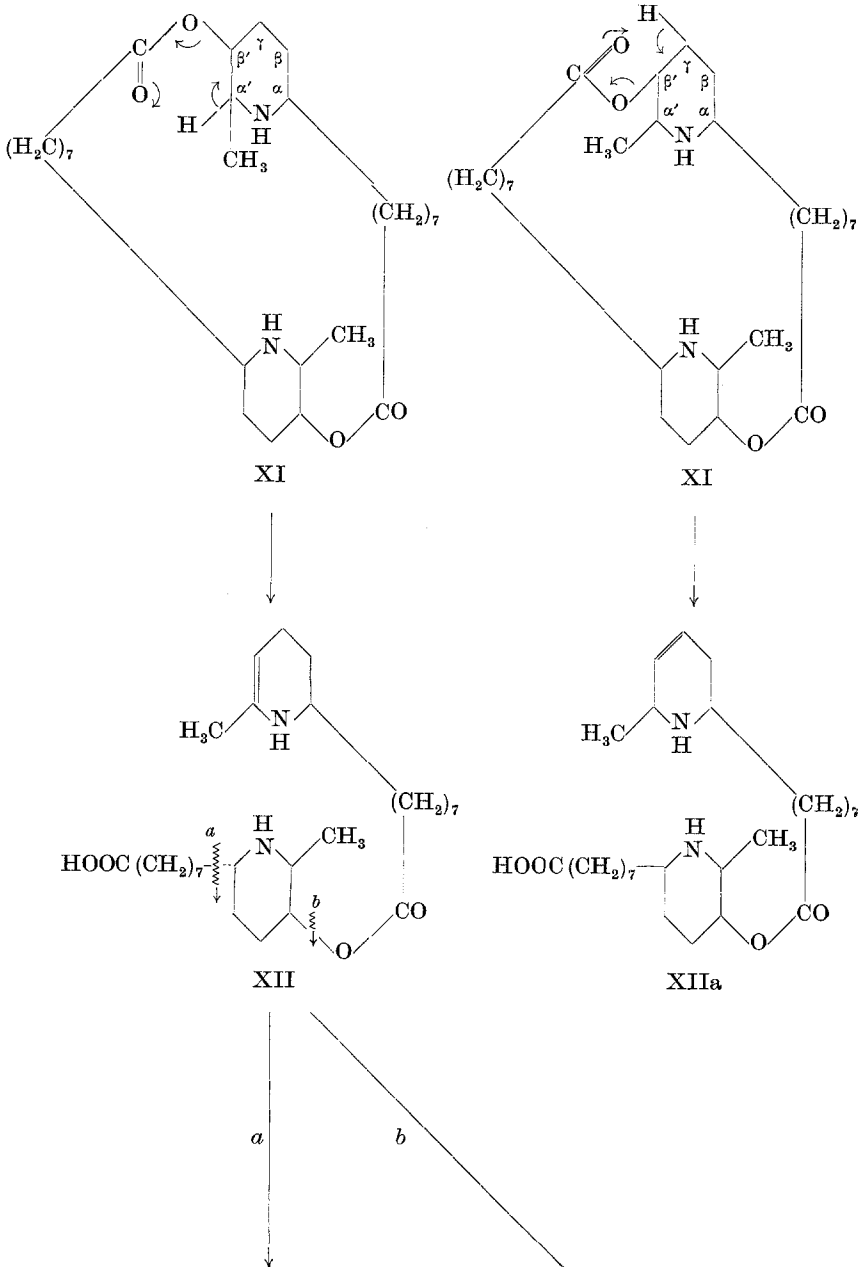


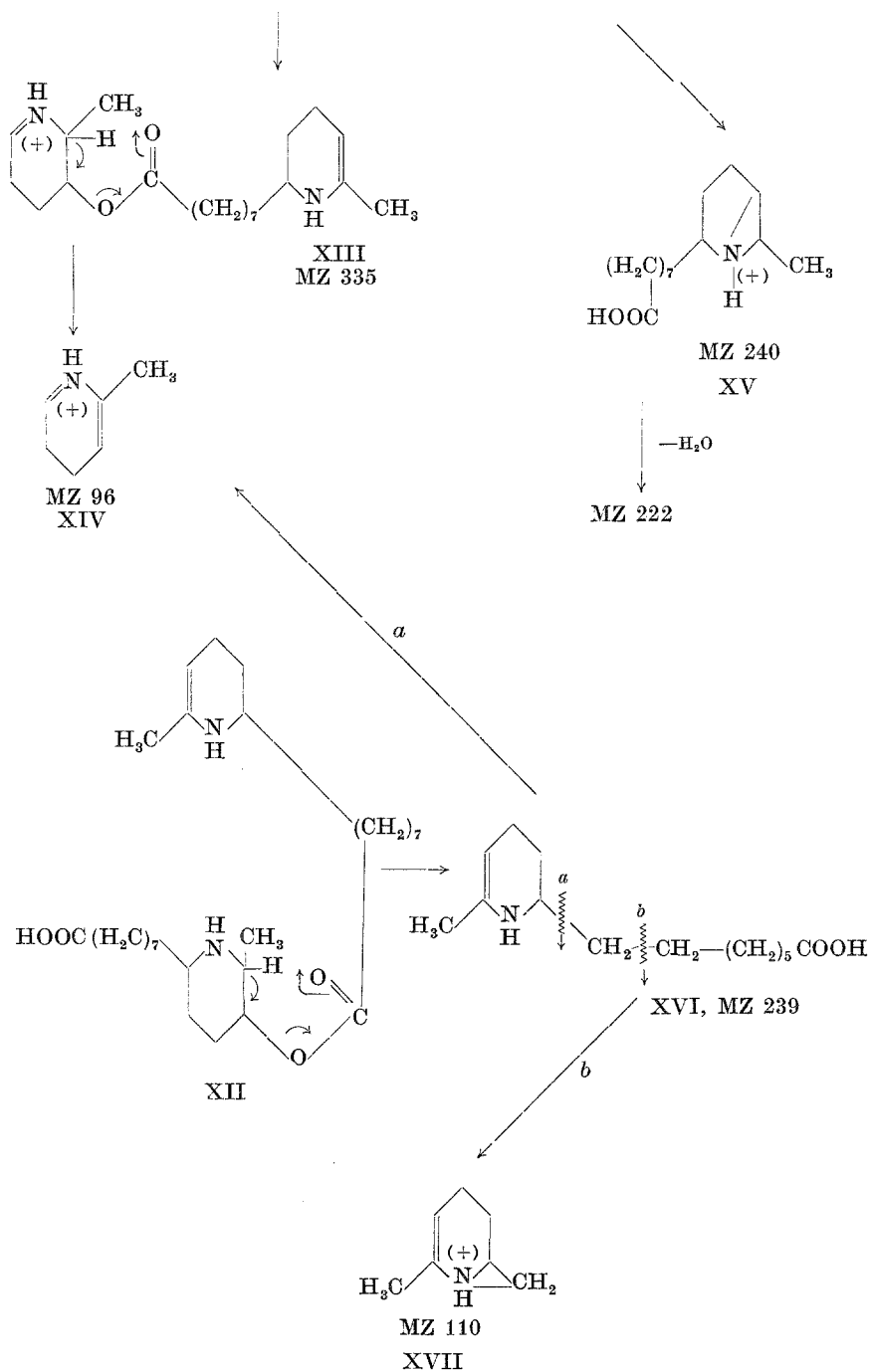
erforderlich wäre, erscheint die Annahme berechtigt, daß das Fragment bei M-59 durch Eliminierung von C_3H_7O entsteht. Aus der Tatsache, daß dieses Bruchstück im Massenspektrum der deuterierten Verbindung ebenfalls bei M-59 liegt, ist zu folgern, daß in ihm noch die primäre alkoholische Gruppe enthalten sein muß. Es läßt sich daher für die Bildung des Fragmentes bei M-59 der folgende Mechanismus ableiten: Durch Spaltung der Bindung α entsteht zunächst ein Radikalion IX, das dann durch Übertragung von einem Wasserstoffradikal* im Zuge einer Umlagerungsreaktion unter Abspaltung von $HO-CH_2-CH_2-CH_2\cdot$ das Bruchstück bei M-59 (X) bilden kann.

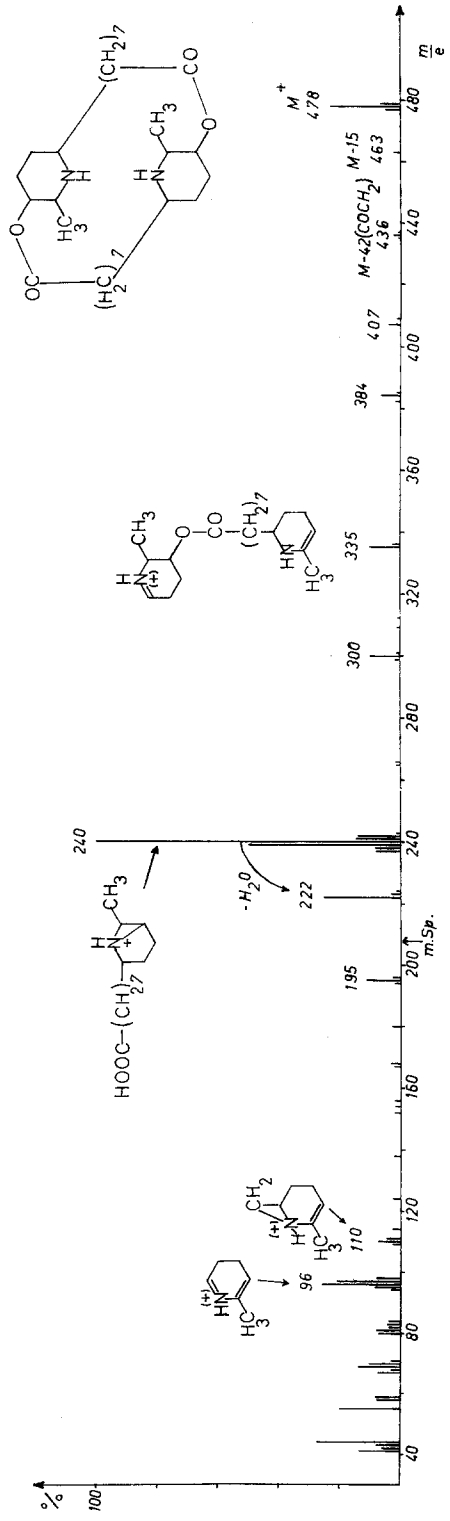
Die ausschließliche Bildung von Carpamodiol der Struktur IV und seinem Dideuteroderivat VIII bei der $LiAlH_4$ - bzw. $LiAlD_4$ -Reduktion von Carpain beweisen, daß dieses Alkaloid aus zwei gleichartigen Hälften, die miteinander esterartig verknüpft sind, aufgebaut ist. Für das Carpain ergibt sich daher die Strukturformel XI.

* Nach einem Vorschlag von *Budzikiewicz, Djerassi* und *Williams* ("Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds", San Francisco 1964) symbolisieren wir die Verschiebung eines Elektronenpaares durch einen Pfeil \curvearrowright und die eines einzelnen Elektrons durch ein Häkchen \curvearrowleft , wobei wir aber im Gegensatz zu den vorgenannten Autoren zur Vermeidung von Irrtümern jedes einzelne Elektron einzeichnen.

Auch das Massenspektrum des Carpains (Abb. 2) steht mit dieser Formel in Einklang: Abgesehen von der Eliminierung von Wasserstoff-







atomen und den Methylseitenketten können Bruchstücke nur durch einen mehrfachen Bindungsbruch gebildet werden. Die Hauptabbaureaktionen werden durch *McLafferty*-Umlagerungen eingeleitet. So kann aus dem Molekül durch eine Umlagerung, an der entweder ein α' - oder — weniger wahrscheinlich — ein γ -ständiges Wasserstoffatom beteiligt ist, der 26gliedrige Ring des Carpains geöffnet werden. Die primären Spaltprodukte XII bzw. XIIa (zur Vereinfachung wurden alle Spaltungsreaktionen aus XII formuliert) zerfallen in verschiedener Richtung weiter: So wird durch Abspaltung der $\cdot(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ -Gruppe das Bruchstück der MZ 335 (XIII) gebildet, das im Zuge einer neuerlichen *McLafferty*-Umlagerung ein Fragment der MZ 96 (XIV) geben kann. Durch Bruch der Bindung zwischen dem C-Atom in β' -Stellung und dem Äthersauerstoffatom im primären Spaltprodukt XII ist die Bildung des Hauptfragmentes der MZ 240, dem daher wahrscheinlich die Struktur XV zukommt, deutbar. Daraus ist, wie eine metastabile Spitze bei der MZ 208 anzeigt, die Eliminierung von einem Mol H_2O unter Bildung eines Ions der MZ 222 möglich. Eine zweite *McLafferty*-Umlagerung im primären Spaltprodukt XII führt zur Entstehung eines Ions der MZ 239 (XVI), das seinerseits wieder durch Bruch der Bindungen a oder b zu den Ionen der MZ 96 (XIV) bzw. 110 (XVII) weiter zerfallen kann.

Die Massenspektren wurden durch direkte Einführung der Proben in die Ionenquelle eines Atlas CH 4 Massenspektrometers in der früher beschriebenen Weise¹⁵ erhalten. Die Elektronenenergie betrug 70 eV.

Das Gerät wurde uns vom Österreichischen Forschungsrat zur Verfügung gestellt, wofür wir auch an dieser Stelle bestens danken.

¹⁵ G. Spiteller und M. Spiteller-Friedmann, *Mh. Chem.* **94**, 742 (1963).