

256. Indolalkaloide aus *Kopsia dasyrachis* Ridl.185. Mitteilung über organische Naturstoffe¹⁾von Katharina Homberger²⁾ und Manfred Hesse

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(23. IX. 82)

Indole Alkaloids of *Kopsia dasyrachis* Ridl.*Summary*

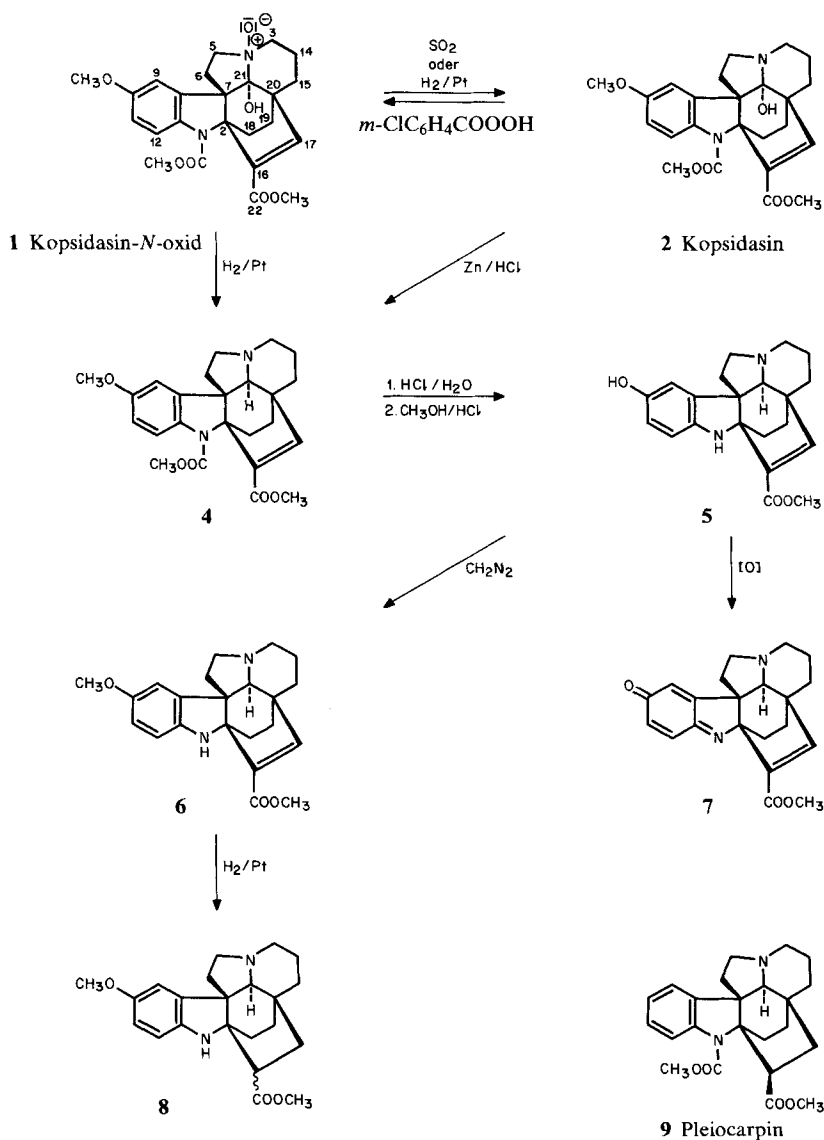
From the leaves of *Kopsia dasyrachis* Ridl. three new indole alkaloids, kopsidasine-*N*-oxide (**1**), kopsidasine (**2**) and kopsidasinine (**3**) have been isolated. Reduction of **1** with SO₂ afforded **2**; treatment of **2** with *m*-chloroperbenzoic acid gave **1**. The structure elucidation of **1** and **2**, and the determination of their relative configurations are based mainly on the correlation of derivative **6** with the known ring skeleton of pleiocarpine (**9**) (*Scheme 1*). The structure of **3** has been established via its Hofmann degradation product **13** also prepared by treatment of **2** with CH₃I (*Scheme 3*).

Aus den Blättern von *Kopsia dasyrachis* Ridl., einer auf Nordborneo beheimateten Apocynaceae-Art (Unterfamilie Plumerioideae, Tribus Rauvolfieae), die unserer Meinung nach bisher chemisch nicht untersucht wurde, haben wir drei neue Indolalkaloide isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt: Kopsidasin-*N*-oxid (**1**), Kopsidasin (**2**) und Kopsidasinin (**3**).

Kopsidasin-*N*-oxid (**1**, C₂₄H₂₈N₂O₇, *M* = 456, Smp. 196–198°) besitzt einen 5-Methoxy-*N*-methoxycarbonyl-2,3-dihydroindol-Chromophor. [Die UV.-Spektren von **1**, Kopsidasin (**2**) und Kopsidasinin (**3**) sind untereinander gleich und stimmen mit demjenigen von 6-Methoxy-*N*-methoxycarbonyl-4-*a*-methyl-1,2,3,4,4*a*,9*a*-hexahydrocarbazol überein, vgl. *Exper. Teil*.] Durch spektroskopische Untersuchungen wurden ausser den am Chromophor haftenden funktionellen Gruppen ein α,β -ungesättigter Methylester und ein *N*-Oxid nachgewiesen. Durch Reduktion von **1** mit SO₂ wurde in quantitativer Ausbeute Kopsidasin (**2**, *M* = 440) erhalten. Dabei werden im ¹³C-NMR.-Spektrum (CDCl₃, 50,3 MHz) Verschiebungen für die C(3)- und C(5)-Atome [in **1** *t* bei 59,1 ppm bzw. 61,3 ppm und in **2** *t* bei 43,5 ppm bzw. 47,3 ppm] beobachtet, vgl. *Tabelle*. Durch Behandlung von **2** mit *m*-Chlorperbenzoesäure in CHCl₃ wird **1** zurückgebildet. Während **1** bei der Chromatographie und anderen Reinigungsoperationen stabil ist, wird das Alkaloid **2** teilweise irreversibel adsorbiert bzw. verändert³⁾.

¹⁾ 184. Mitt. s. [1].²⁾ Teil der Dissertation von K. H., Universität Zürich, 1982.³⁾ In Gegenwart von Alkoholen reagiert die Carbinolamin-Teilstruktur von **2** zu Aminoacetalen (massenspektrometrischer Nachweis).

Scheme 1



Die Strukturableitung der Alkaloide Kopsidasin (2) und Kopsidasin-*N*-oxid (1) wurde deshalb hauptsächlich mit 1 ausgeführt.

Die $\text{O}^--\text{N}^+-\text{C}-\text{OH}$ Teilstruktur («Carbinolamin-*N*-oxid») wurde durch katalytische Hydrierung mit H_2/Pt in ein tertiäres Amin übergeführt: 4 ($M=424$), vgl.

Schema 1. Bei dieser Reaktion bleibt die α,β -ungesättigte Carbonsäureester-Komponente unangetastet. Während in **1**, bedingt durch das O-Atom der *N*-Oxid-Gruppe, das H-C(9) im ^1H -NMR.-Spektrum (CDCl_3 , 200 MHz) bei 7,45 ppm (*d*, $J=2,5$ Hz) auftritt, wird es in **4** im zu erwartenden Absorptionsbereich (6,94 ppm, *s* mit Feinstruktur) gefunden.

Verbindung **4** wurde auch durch Reduktion von **2** mit Zn/HCl gebildet.

Zur Korrelation des Ringgerüsts von **1** bzw. **2** mit demjenigen bekannter Alkaloide, z. B. Pleiocarpin (**9**), musste die C(16), C(17)-Doppelbindung reduziert werden. Offensichtlich wirkte bei der katalytischen Hydrierung die Urethan-Gruppe hinderlich. Deshalb wurde **4** mit wässriger Salzsäure hydrolysiert, die dabei gleichzeitig gespaltenen Ester- und Methoxygruppen wurden anschliessend mit methanolischer Salzsäure verestert (**5**, $M=352$)⁴ bzw. mit Diazomethan veräthert (**6**, $M=366$). Die Umwandlung von **1** bzw. **2** zu **6** lässt sich ausser an der Veränderung des Molekular-Ions auch UV.- und NMR.-spektroskopisch verfolgen: Das längstwellige Maximum im UV.-Spektrum (Äthanol) von **1** bei 298 nm ($\log \varepsilon = 3,50$) liegt in **6** bei 309 nm ($\log \varepsilon = 3,50$) und letzteres ist damit nahezu identisch mit dem Spektrum der Modellschubstanz 6-Methoxy-4 *a*-methyl-1,2,3,4,4 *a*,9 *a*-hexahydrocarbazol. Abgesehen von der Anzahl der *O*-Methylprotonen [*s* bei *ca.* 3,79 ppm in **1**, **2**, **4** (9 H) bzw. **6** (6 H)] wird im ^1H -NMR.-Spektrum eine markante Veränderung für H-C(12) [in **1**, **2** und **4** br. *d* bei *ca.* 7,8 ppm, in **6** *d* bei 6,68 ppm] gefunden⁵. Ferner wird in **4** und **6** ein neues Signal (3,34 ppm, *s*) registriert, welches H-C(21) zugeordnet wird. In den ^1H -NMR.-Spektren der Verbindungen **1**, **2**, **4** und **6** wird das Vinylproton H-C(17) als *s* zwischen 6,68 und 7,02 ppm beobachtet. Sehr deutlich bestätigen die ^{13}C -NMR.-Spektren von **1** und **2** die Anwesenheit einer Urethan-Gruppierung: Ähnlich wie bei **9** tritt bei tiefer Temperatur eine teilweise Verdopplung von Signalen auf, während bei Raumtemperatur einige fehlen, vgl. *Tabelle*. Katalytische Hydrierung von **6** mit H_2/Pt lieferte **8** ($M=368$). Das Massenspektrum von **8** wird von den beiden Fragmentionen m/z 124 und 109 dominiert. Diese beiden Ionen sind charakteristisch für Alkaloide vom Typ des Pleiocarpins (**9**) und ihre Strukturrelevanz wird als gesichert betrachtet [2]. Somit ist das Ringgerüst von **1** bzw. **2** und dessen relative Konfiguration festgelegt.

Das dritte Alkaloid Kopsidasinin (**3**, $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$, $M=440$) (*Schema 2*) besitzt wie **1** und **2** einen 5-Methoxy-*N*-methoxycarbonyl-2,3-dihydroindol-Chromophor. Das IR.-Spektrum (CHCl_3) von **3** bestätigt das Vorliegen einer Urethan-Gruppe (1710 cm^{-1}) und deutet auf die Anwesenheit einer Ester- (1745 cm^{-1}) und einer Keton-Funktion (1727 cm^{-1}) hin.

Reduktion von **3** mit NaBH_4 ergab den Alkohol **10** ($M=442$, *Schema 2*), wobei offenbar nur ein Diastereomer gebildet wurde. Das IR.-Spektrum zeigt nur noch Carbonyl-Absorptionen bei 1745 cm^{-1} (Ester) und 1710 cm^{-1} (Urethan). Das zur Hydroxylgruppe geminale H-C(21) tritt im ^1H -NMR.-Spektrum als br. *s* bei 4,22 ppm auf. Acetylierung von **10** lieferte die *O*-Acetylverbindung **11** ($M=484$).

⁴) Verbindung **5** bildet leicht in Gegenwart von Luftsauerstoff das zitronengelbe 10-Oxo-Derivat **7** ($M=350$).

⁵) Bezüglich des breiten Signals von H-C(12) in den ^1H -NMR.-Spektren von **1**, **2** und **4** siehe auch die Spektralanalyse des Indolalkaloides Fruticosin [3].

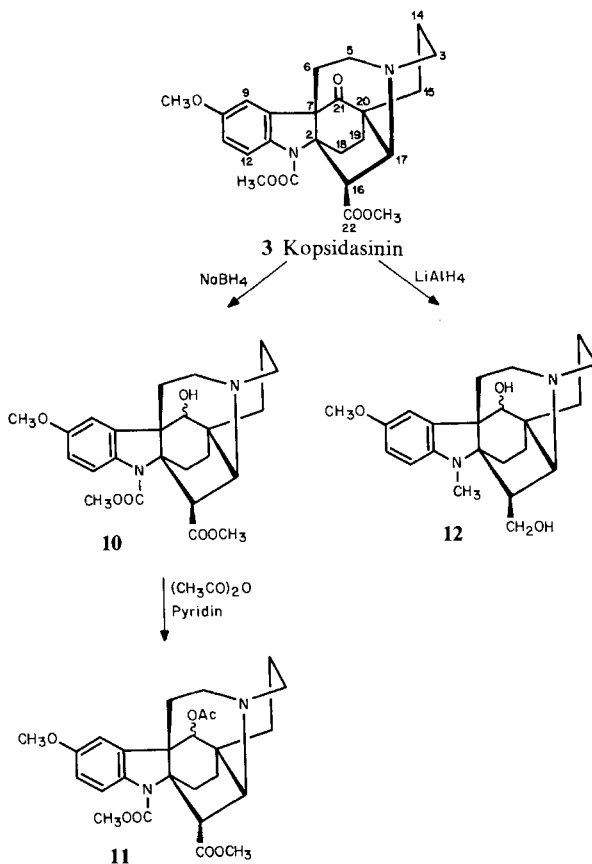
Durch Reduktion von Kopsidasinin (3) mit LiAlH_4 wurde in quantitativer Ausbeute **12** ($M=370$), wiederum in Form nur eines Diastereomeren erhalten. Das IR.-Spektrum von **12** zeigt keine Carbonyl-Absorption mehr. Die bei der

Tabelle. ^{13}C -NMR.-Daten von Kopsidasin-N-oxid (1), Kopsidasin (2), Kopsidasinin (3) und Pleiocarpin (9) in CDCl_3 bei 25,2 MHz (*) und 50,3 MHz

	1 – 60°	20°	40°	2 20°	9 – 40°	20°	3 (*) 5°
C(2)	70,7 } 70,6 }	71,2 s	71,2	71,2 s	68,6	68,7 s	70,1 } 69,9 } s
C(3)	58,7 } 58,6 }	59,1 t ^a	61,2	43,5 t ^a	47,2	47,3 t ^a	44,4 t ^a
C(5)	60,7	61,3 t ^a	59,0	47,3 t ^a	50,2	50,1 t ^a	54,3 t ^a
C(6)	35,2	35,6 t ^b	35,6	36,9 t ^b	36,9	37,4 t ^b	33,9 t ^b
C(7)	60,3 } 59,5 } s	fehlt	fehlt	fehlt	57,2 } 56,8 }	57,1	62,0 } 61,5 } s
C(8)	135,1 } 134,1 }	134,4 s ^c	134,4	fehlt	139,9 } 139,8 }	139,8 s ^c	132,7 } 132,4 } s ^c
C(9)	115,5 } 115,2 }	115,5 d ^d	115,4	116,2 d ^e	121,7 } 121,3 }	121,3 d ^d	116,2 } 116,1 } d ^d
C(10)	154,0 } 152,8 } s	fehlt	fehlt	fehlt	122,9	122,8 d ^d	153,8 } 152,8 } s
C(11)	113,8 } 113,7 }	114,0 d ^d	113,8	112,9 d ^e	127,0 } 126,8 }	126,8 d	113,8 } 113,7 } d ^d
C(12)	109,9	111,0 d ^d	111,2	110,4 d ^e	114,8 } 114,4 }	114,8 d	110,3 d ^d
C(13)	136,2 } 136,1 }	136,9 s ^c	136,9	fehlt	140,9 } 139,6 }	fehlt ^c	134,9 } 133,1 } s ^c
C(14)	29,6	30,1 t ^b	30,1	29,9 t ^b	36,2 } 36,1 }	36,1 t ^b	29,3 } 29,1 } b)
C(15)	19,8	20,1 t	20,0	16,4 t	16,4 } 16,2 }	17,1 t	14,7 t
C(16)	134,0 } 133,6 } s	fehlt ^c	fehlt	fehlt	41,9 } 41,1 }	41,9 d	49,9 } 49,1 } d
C(17)	140,4 } 139,0 }	140,3 d	139,8	143,7 d	28,9 } 27,8 }	28,8 t	66,8 } 66,7 } d
C(18)	27,0	27,4 t ^b	27,1	29,6 t ^b	33,3	33,1 t ^b	28,9 ^b
C(19)	24,0 } 22,9 }	20,2 t ^b	23,9	25,0 ^b	33,2	32,9 t ^b	28,8 } 28,1 } b)
C(20)	43,2 } 43,1 }	43,5 s	43,5	42,6 s	31,9 } 31,7 }	32,1 s	47,9 } 47,8 } s
C(21)	101,7	102,3 s	102,4	91,9 s	68,3 } 68,2 }	68,4 d	214,4 } 214,0 } s
C(22)	165,5 } 165,4 }	165,4 s	165,2	167,1 s	174,4 } 174,1 }	173,9 s	171,1 } 170,9 } s
N-COOCH ₃	155,8 } 155,6 }	156,4 s	156,4	157,4 s	154,1 } 153,9 }	153,8 s	156,1 } 155,9 } s
Ar-OCH ₃	55,2	55,5 qa	55,5	56,1 qa	–	–	55,6 qa
COOCH ₃	53,0 } 52,5 }	52,3 qa ^e	52,1	52,5 qa ^d	52,7 } 52,3 }	51,9 qa ^e	52,7 } 52,1 } qa ^e
N-COOCH ₃	52,3 } 52,2 }	52,1 qa ^e	51,9	52,2 qa ^d	52,3 } 52,1 }	51,6 qa ^e	52,0 } 51,9 } qa ^e

a), b), c), d), e) Die Zuordnungen dieser Signale können jeweils untereinander vertauscht werden.

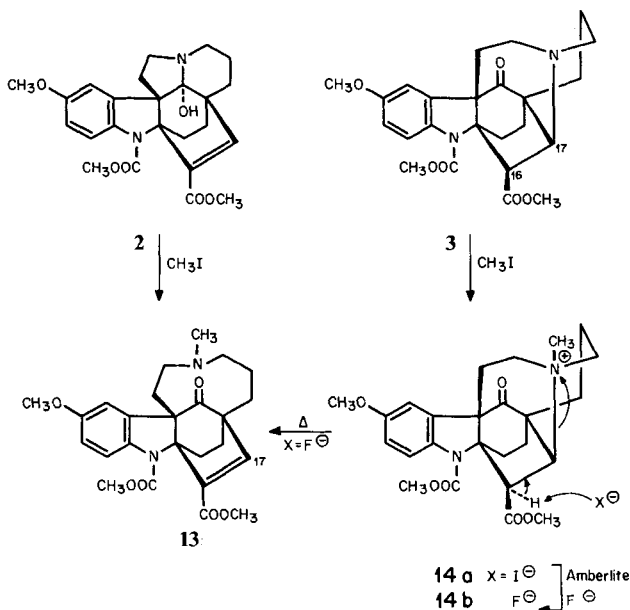
Schema 2



Reduktion erfolgte Umwandlung der *N*-Methoxycarbonyl- in eine *N*-Methylgruppe lässt sich UV.- und ^1H -NMR.-spektroskopisch verfolgen: Das längstwellige Maximum im UV.-Spektrum von **3** bei 298 nm ($\log \varepsilon = 3,35$) wird bei **12** nach 320 nm ($\log \varepsilon = 3,52$) verschoben. Während das ^1H -NMR.-Spektrum von **3** Signale für drei *O*-Methylgruppen [s bei 3,84, 3,81 und 3,75 ppm, 9 H] zeigt, sind bei **12** nur noch eine *O*-Methylgruppe [s bei 3,77, 3 H], dafür aber ein zusätzliches s bei 2,55 ppm für die *N*-Methylgruppe sichtbar. Die beiden diastereotopen Methylenprotonen geminal zur Hydroxylgruppe an C(22) erscheinen im ^1H -NMR.-Spektrum von **12** als t bei 4,48 ppm bzw. als $d \times d$ bei 3,92 ppm. Entkopplungsexperimente zeigen, dass beide mit dem Methinproton H–C(16) [$d \times d \times d$ bei 2,46 ppm] koppeln, welches wiederum mit dem Methinproton H–C(17) [d bei 2,99 ppm] koppelt. Die chemische Verschiebung von H–C(17) deutet auf die Nachbarschaft eines Heteroatoms hin.

Das durch Umsetzung von Kopsidasin mit CH_3I gebildete Produkt **13** ($M = 454$) ermöglichte die Korrelation von **1** bzw. **2** mit Kopsidasinin (**3**): Behandlung von **3** mit CH_3I ergab **14a**, welches sich mittels Anionentausch in **14b** überführen liess.

Schema 3. Korrelation von Kopsidasin (2) und Kopsidasinin (3)



Dieses wurde durch Pyrolyse (200°) einem *Hofmann*-Abbau (vgl. *Schema 3*) unterworfen, wobei als einziges Produkt **13** entstand. Im ^1H -NMR.-Spektrum von **13** wird das Vinylproton $\text{H}-\text{C}(17)$ als *s* bei 7,00 ppm und die *N*-Methylgruppe als *s* bei 2,34 ppm registriert. Als weitere Strukturbestätigung tritt im MS. der Basispeak bei m/z 58 auf. Die bei der Reaktion von **2** zu **13** erfolgte Ringöffnung unter Bildung eines Ketons und einer *N*-Methylgruppe wurde auch bei anderen ($>\text{N}-\text{C}(\text{OH})$)-Gruppierung enthaltenden Alkaloiden beobachtet (siehe z. B. [5]).

Folgende Argumente lassen sich für die in **3** angegebene Konfiguration der Ester-Gruppe an C(16) anführen: Das Methinproton $\text{H}-\text{C}(16)$ tritt im ^1H -NMR.-Spektrum von **3** als *d* bei 3,57 ppm auf und koppelt mit $\text{H}-\text{C}(17)$ [*d* bei 4,12 ppm, Entkopplungsexperimente]. Die dabei beobachtete Kopplung von 9 Hz lässt sich nur mit dem der angegebenen Konfiguration entsprechenden Diederwinkel zwischen $\text{H}-\text{C}(16)$ und $\text{H}-\text{C}(17)$ von *ca.* 20° vereinbaren. Würde $\text{H}-\text{C}(16)$ in der *endo*-Position vorliegen, so wäre der Diederwinkel *ca.* 90° und somit keine Kopplung zu erwarten. Ferner kann die im Massenspektrum von **3** auftretende intensive CH_3OH -Abspaltung [4] nur durch eine *endo*-Lage der Ester-Gruppe an C(16) erklärt werden.

Bei der Bildung von **3** in der Pflanze ist anzunehmen, dass das basische N-Atom der Aminoketon-Form von **2** eine *Michael*-Reaktion am α,β -ungesättigten Ester eingeht. Bisher wurde dieses Ringgerüst in der Natur noch nicht gefunden.

Unser Dank gilt Herrn Dr. U. Renner, Ciba-Geigy AG, Basel, für die Überlassung des Pflanzenmaterials, Herrn Dipl.-chem. E. Schöpp für HPLC.-Trennoperationen, Herrn A. Guggisberg für Diskussionen und Anregungen, den spektroskopischen Abteilungen unseres Institutes für die Aufnahme der Spektren und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Trocknung von CHCl_3 - und Ätherphasen über Na_2SO_4 ; Eindampfoperationen im Rotationsverdampfer bei ca. 12 Torr und einer Wasserbadtemp. von 40° ; Trocknung von Präparaten i.HV. bei ca. 0,005 Torr. Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC.), analytisch an Kieselgel *Lichrosorb SI 60*, 5 μm (Merck), semipräparativ an Kieselgel *Lichroprep SI 60*, 25–40 μm (Merck) mit einem *Varian Aerograph 8500* (UV.-Detektor *Perkin-Elmer LC 55-B 254/280 nm*); präp. HPLC. an Kieselgel mit einem *Waters Prep LC/System 500* (Refraktometer und *Varian Aerograph UV.-Detektor 254/280 nm*). Dünnschichtchromatographie (DC.) an Kieselgel *HF₂₅₄* (Merck); präp. DC. an Kieselgel 60 *PF₂₅₄* (Merck); Farbreaktionen (FR.) mit Ce(IV)sulfat - (A) und Kaliumjodoplatinat-Reagens (B). Schmelzpunkte (Smp.) wurden an einer *Mettler FP-5*-Apparatur bestimmt. Optische Drehungen $[\alpha]_D$ durch Extrapolation von Messwerten bei 546 und 578 nm (A) und auf *Perkin-Elmer Modell 241* (B). – UV.-Spektren in 99,5proz. Äthanol auf *Perkin-Elmer Modell 555*, $\text{max.} = \lambda_{\text{max}}$, $\text{min.} = \lambda_{\text{min}}$ in nm ($\log \epsilon$), $\text{Inflex.} = \lambda_{\text{Inflexion}}$. – IR.-Spektren (in CHCl_3) auf *Perkin-Elmer Modell 297*, Daten in cm^{-1} , br. = breit. – NMR.-Spektren auf *Varian XL 100* (^{13}C -NMR. bei 25,2 MHz) und auf *Varian XL 200* (^1H -NMR. bei 200 MHz und ^{13}C -NMR. bei 50,3 MHz) in CDCl_3 , chemische Verschiebungen in ppm relativ zu TMS (= 0 ppm) als internem Standard; Kopplungskonstanten J und Halbwertsbreiten $w_{1/2}$ in Hz; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multipl. ^{13}C -NMR.-Daten s. Tabelle. – Niederaufgelöste Massenspektren (MS.) bei 70 eV auf *Varian MAT 112S* (A) und *Varian MAT 711* (B). Angabe der charakteristischen Signale in m/z (rel. %); hochaufgelöste MS. bei 70 eV auf *Varian MAT 711* in Verbindung mit dem *Data-System SS-100 MS* (*Varian MAT*).

1. Isolierung. – Getrocknete Blätter (1,7 kg) von *Kopsia dasyrrachis* Ridl. wurden gemahlen und in drei etwa gleich grossen Ansätzen mit je 2,5 l $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$ 98:2 20 Std. auf der Rollmaschine extrahiert. Die durch Filtration erhaltenen Rückstände wurden noch 3mal in gleicher Weise behandelt. Die so gewonnenen methanolischen Auszüge wurden vereinigt, eingedampft und der Rückstand in 350 ml 0,5N HCl und 200 ml Äther aufgenommen. Die dunkelgrün gefärbte Lösung wurde anschliessend 48 Std. mit Äther perkoliert. Die wässrige Phase wurde mit 25proz. NH_3 -Lösung auf $\text{pH} \approx 9$ gestellt und mit CHCl_3 kontinuierlich extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen des CHCl_3 -Auszuges wurden 19,84 g Rohbase erhalten. Diese wurde zuerst über eine kurze Säule (200 g Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1) filtriert und dann auf präp. HPLC. ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. NH}_3$ -Lösung 97:3:0,15) weiterbehandelt.

Kopsidasin-N-oxid (1). Die Alkaloid 1 enthaltenden Fraktionen wurden in gleicher Weise nochmals behandelt. Anschliessende semipräp. HPLC. ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. NH}_3$ -Lösung 97:3:0,15) lieferte 606 mg 1.

Kopsidasin (2). Die Weiterbehandlung der Alkaloid 2 enthaltenden Fraktionen mit präp. HPLC. (Essigester/Pentan 8:2) erwies sich als sehr schwierig. Wegen irreversibler Adsorption entstanden Verluste von 50–80%. Ferner ist Kopsidasin (2) instabil: Bei längerem Stehenlassen scheint eine Umlagerung stattzufinden⁶). Aus diesen Gründen konnten nur total 80 mg Fraktionen, die hauptsächlich 2 enthielten, isoliert werden.

Kopsidasinin (3). Die Alkaloid 3 enthaltende unpolarste Fraktion wurde weiteren Behandlungen an präp. HPLC. (Essigester/Pentan 8:2) und an semipräp. HPLC. (Essigester/Pentan 8:2 und $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. NH}_3$ -Lösung 99,5:0,5:0,05) unterzogen. Es wurden 250 mg 3 erhalten.

2. Charakterisierung. – 2.1. **Kopsidasin-N-oxid (1).** Smp.: $196\text{--}198^\circ$ (farblose Kristalle aus $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Äther}$ ⁷). FR. (A): rot, schnell in gelb übergehend; FR. (B): violett; $[\alpha]_D^{25}$ (B) = $-159,5^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,013$). – UV.: max. 298 (3,50), 246 (4,14); min. 271 (3,07), 225 (3,81); Inflex. 303 (3,48). – IR.: 3620, 3000, 2960, 1710 br., 1610 br. – ^1H -NMR. (40°): 7,8 (br. d, H-C(12)); 7,45 (d, $J = 2,5$, H-C(9)); 6,77 (d x d, $J = 2,5$ und 9, H-C(11)); 6,68 (s, H-C(17)); 6,24 (br. s, OH, verschwindet bei D_2O -Zugabe); 3,79 und 3,78 (2s, $\text{CH}_3\text{OOC}-\text{C}$, $\text{CH}_3\text{OOC}-\text{N}$ und $\text{CH}_3\text{O}-\text{Ar}$); 3,06–3,56 (m, 4 H); 2,42 (d x d, $J = 6$ und 11,5, 1 H); 1,68–2,26 (m, 8 H); 1,24–1,40 (m, 1 H). Entkopplungsexperimente: Einstrahlung bei 7,8 \rightarrow 6,77 (d, $J \approx 3$); 6,77 \rightarrow 7,45 (s); 2,42 \rightarrow 3,06–3,56 (Veränderung), 1,68–2,26 (Veränderung). – MS. (A): 456 (21, M^+ , $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$), 440 (21), 439 (57), 438 (9), 407 (10), 383 (10), 379 (8), 181 (26), 180 (22), 112 (37), 111 (35), 97 (35), 96 (33), 86 (61), 71 (100).

⁶) Dieses nicht abgeklärte Umlagerungsprodukt ist identisch mit je einem der Produkte aus Umlagerungen von Kopsidasin-N-oxid (1) und Kopsidasin (2) mit NaBH_4 .

⁷) Kristall für Röntgenstrukturanalyse aus Umkristallisation mit diesen Lösungsmitteln.

2.2. **Kopsidasin (2).** Farbloser Lack; FR. (A): rot, schnell in gelb-orange übergehend; FR. (B): violett. $[\alpha]_D^{25}$ (A) = -133° (CHCl_3 , $c=3,580$). – UV.: max. 299 (3,49), 247 (4,13); min. 276 (3,20), 226,5 (3,82); Inflex. 304 (3,47). – IR.: 2990, 2945, 2840, 1700 br., 1600 br. – $^1\text{H-NMR}$: $\approx 7,9$ (br. d , $\text{H-C}(12)$); 6,73–6,88 (m , $\text{H-C}(9)$, $\text{H-C}(11)$ und $\text{H-C}(17)$); 3,79 und 3,80 (2s, $\text{CH}_3\text{OOC-C}$, $\text{CH}_3\text{OOC-N}$ und $\text{CH}_3\text{O-Ar}$); 3,13–3,30 (m , 1 H); 2,55–2,88 (m , 3 H); 2,30–2,42 (m , 1 H); 0,98–2,16 (m , 10 H). – MS. (A): 440 (100, M^+), 422 (52), 409 (12), 408 (15), 381 (23), 353 (16), 328 (28), 245 (23), 59 (35).

MS-Experiment. Kopsidasin (2) wurde mit CH_3OH abgedampft und direkt gemessen: 454 (24), 440 (100), 423 (19), 422 (13), 408 (18), 381 (14), 353 (13), 328 (17), 245 (13), 59 (19). Das gleiche Experiment wurde mit $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ wiederholt: 468 (24), 440 (100), 423 (36), 422 (53), 409 (17), 408 (23), 381 (27), 353 (20), 328 (23), 245 (23), 59 (48).

2.3. **Kopsidasinin (3).** Farbloser Lack; FR. (A): rot, schnell in gelb übergehend; FR. (B): violett. $[\alpha]_D^{25}$ (B) = $-139,1^\circ$ (CHCl_3 , $c=1,307$). – UV.: max. 298 (3,35), 247 (3,97); min. 272 (3,15), 226 (3,62); Inflex. 306 (3,30). – IR.: 3030, 3000, 2950, 2870, 1745, 1727, 1700 br., 1610, 1595. – $^1\text{H-NMR}$: 7,83/7,40⁸⁾ (d , $J=9$, $\text{H-C}(12)$); 7,34 (br. s , $\text{H-C}(9)$); 6,80/6,75⁸⁾ ($d \times d$, $J=3$ und 9, $\text{H-C}(11)$); 4,12 (d , $J=9$, $\text{H-C}(17)$); 3,84, 3,81 und 3,75 (3s, $\text{CH}_3\text{OOC-C}$, $\text{CH}_3\text{OOC-N}$ und $\text{CH}_3\text{O-Ar}$); 3,72–3,98 (m , 1 H); 3,57 (d , $J=9$, $\text{H-C}(16)$); 3,48–3,70 (m , 1 H); 2,72–3,10 (m , 4 H); 2,14–2,48 (m , 2 H); 1,26–1,98 (m , 6 H). – Entkopplungsexperimente: Einstrahlung bei 4,12 \rightarrow 3,57 (s); 3,57 \rightarrow 4,12 (s). – MS. (B): 440 (100, M^+), $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$; 408 (81), 380 (26), 378 (32), 245 (19), 231 (13), 182 (13), 138 (25), 110 (70), 109 (15), 96 (27).

3. **Reduktion von Kopsidasin-*N*-oxid (1) mit SO_2 .** – Die Lösung von 19 mg **1** in 2 ml SO_2 wurde 17 Std. bei -20° stehengelassen. Nach Verdampfen des SO_2 wurde der Rückstand in 10 ml verd. NaHCO_3 -Lösung aufgenommen. Extraktion mit CHCl_3 ergab 17 mg **2** (identifiziert auf Grund von analyt. HPLC. und spektroskopischen Daten⁹⁾).

4. **Bildung des *N*-Oxids von **2**.** – Die Lösung von 2 mg **2** in 2 ml CHCl_3 wurde mit 3,8 mg *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt und 5 Std. bei 20° gerührt. Dann wurden 3 ml H_2O zugegeben, die organische Phase abgetrennt und mit 1proz. NaOH -Lösung gewaschen. Nach Eindampfen der CHCl_3 -Phase wurde ein dünnschichtchromatographisch und massenspektrometrisch mit **1** identisches Produkt isoliert.

5. **Hydrierung von **1**.** – In 2 ml CH_3OH wurden 6,5 mg **1** in Gegenwart von 13 mg PtO_2 bei 1 atm H_2 und 20° 17 Std. hydriert. Nach Filtration, Eindampfen des Filtrats und Chromatographie an Kieselgel (Essigester/ CH_3OH 9:1) wurden 4,7 mg **4** und 1,3 mg **2** (identifiziert durch DC. und MS.) erhalten.

4: FR. (A): rot, schnell in gelb übergehend; FR. (B): violett. – UV.: max. 298 (3,54), 247 (4,16); min. 276 (3,34), 227 (3,83); Inflex. 304 (3,48). – IR.: 3000, 2935, 2855, 1710 br., 1600 br. – $^1\text{H-NMR}$. (40 $^\circ$): 7,78 (br., $w_{1/2}=22$, $\text{H-C}(12)$); 6,94 (s mit Feinstruktur, $\text{H-C}(9)$); 6,80 (s , $\text{H-C}(17)$); 6,73 ($d \times d$, $J=3$ und 9, $\text{H-C}(11)$); 3,80 und 3,78 (2s, $\text{CH}_3\text{OOC-C}$, $\text{CH}_3\text{OOC-N}$ und $\text{CH}_3\text{O-Ar}$); 3,34 (s , $\text{H-C}(21)$); 3,07 (d , $J=8$, 2 H); 2,44–2,78 (m , 3 H); 1,22–2,14 (m , 9 H). – MS. (A): 424 (100, M^+), 409 (25), 393 (10), 365 (71), 337 (14), 312 (16), 305 (22), 256 (26), 59 (53), 57 (32).

6. **Umsetzung von **2** mit Zn/HCl .** – Die Lösung von 8,7 mg **2** in 1,5 ml 2N HCl wurde mit 25 mg Zn -Pulver versetzt und 21 Std. bei ca. 90° gerührt. Dann wurde das Gemisch mit verd. NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und mit CHCl_3 extrahiert. Chromatographie an Kieselgel (Essigester/ CH_3OH 9:1) lieferte 2,9 mg **4** (DC.- und MS.-Evidenz).

7. **Hydrolyse von **4**.** – In einem Bombenrohr wurden 35 mg **4** mit 2 ml 5N HCl 16 Std. auf 150° erhitzt. Die bräunliche Lösung wurde eingedampft und i.HV. getrocknet. Der Rückstand wurde in 30 ml abs. CH_3OH aufgenommen, die Lösung mit trockenem HCl -Gas gesättigt und 17 Std. stehengelassen. Dann wurde die Lösung eingedampft und der Rückstand in verd. NaHCO_3 -Lösung aufgenommen. Extraktion mit CHCl_3 ergab 27 mg eines leicht rötlichen Gemisches, das zur Hauptsache **5** zu enthalten schien. Eine Probe von 3 mg wurde auf Kieselgel chromatographisch gereinigt ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5).

FR. (A): weisslich, nach kurzer Zeit in violett übergehend; FR. (B): violett. – UV.: max. 309 (3,49), 241 (3,82); min. 275 (3,29), 233 (3,79). Zugabe von verd. NaOH -Lösung bewirkte zuerst eine batho-

⁸⁾ Wegen Konformationsänderung der N-COOCH_3 -Gruppe treten teilweise doppelte Signale auf.

⁹⁾ Das Reduktionsprodukt **2** zeigt ein $[\alpha]_D^{25}$ (A) von -179° (CHCl_3 , $c=2,060$). Die grosse Differenz des Wertes von Kopsidasin (**2**) muss auf Verunreinigungen zurückgeführt werden (vgl. Kap. I).

chrome Verschiebung mit max. ca. 316, 248 und min. 282. Das UV.-Spektrum veränderte sich jedoch sukzessive bis zu einer Konstanz nach ca. 2 Std. mit max. 278 (3,99) und min. 243 (3,78). – MS. (A): 352 (53, M^+), 324 (75), 292 (14), 57 (100).

Die restlichen 24 mg des Produktgemisches wurden in CH_3OH gelöst und mit einem Überschuss an frisch zubereitetem CH_2N_2 16 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand an Kieselgel chromatographiert ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5) und mittels semipräp. HPLC. nachgereinigt ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2). Es wurden 4 mg **7** in Form eines zitronengelben Lacks und 3 mg farbloses Produkt **6** erhalten.

6. FR. (A): weisslich, nach kurzer Zeit in violett übergehend; FR. (B): violett. – UV.: max. 309 (3,50), 244 (3,89); min. 279 (3,29), 232 (3,82). – IR.: 3370 br., 2995, 2935, 2860, 1710, 1600. – $^1\text{H-NMR.}$: 7,02 (s, H–C(17)); 6,87 (br. s, H–C(9)); 6,68 (d, $J \approx 9$, H–C(12)); 6,60 (dxd, $J \approx 2$ und 9, H–C(11)); 3,81 und 3,76 (2s, $\text{CH}_3\text{OOC-C}$ und $\text{CH}_3\text{O-Ar}$); 3,34 (s, H–C(21)); 3,08 (br. d, $J \approx 8$, 2 H); 2,58–2,82 (m, 2 H); 2,26 (dxd, $J \approx 6$ und 14, 1 H); 1,06–2,04 (m, ≈ 10 H). – MS. (A): 366 (54, M^+), 338 (75), 306 (13), 57 (100).

7. FR. (A): weisslich, nach kurzer Zeit in violett übergehend; FR. (B): violett. – UV.: max. 285; min. 238. – IR.: 2995, 2930, 2860, 1710, 1655, 1635, 1600. – $^1\text{H-NMR.}$: 7,52 (d, $J = 10$, H–C(12)); 7,16 (s, H–C(17)); 6,57 (dxd, $J = 2$ und 10, H–C(11)); 6,44 (d, $J = 2$, H–C(9)); 3,83 (s, CH_3OOC); 3,32 (s, H–C(21)); 2,96–3,06 (m, 2 H); 2,58–2,79 (m, 2 H); 0,80–2,12 (m, ≈ 10 H). – MS. (A): 352 (43, $[M+2]^+$), 350 (100, M^+), 324 (43), 291 (27), 264 (52), 236 (26), 57 (98).

8. Hydrierung von 6. – Eine Lösung von 3 mg **6** in 2 ml CH_3OH wurde in Gegenwart von 5 mg PtO_2 bei 20° 20 Std. mit H_2 behandelt. Filtration und Eindampfen ergab 2,3 mg **8**. FR. (A): weisslich, nach kurzer Zeit in violett übergehend; FR. (B): violett. – UV.: max. 309, 246; min. 280, 231. – IR.: 2990, 2930, 2850, 1725, 1600. – MS. (A): 368 (22, M^+), 340 (5), 180 (13), 124 (100), 109 (66).

9. Reduktion von Kopsidasinin (3) mit NaBH_4 . – Eine Lösung von 11 mg **3** in 2 ml THF wurde mit einem Überschuss an NaBH_4 versetzt und 70 Std. bei 20° gerührt. Dann wurde das Gemisch mit verd. HCl-Lösung sauer gestellt und eingedampft. Der Rückstand wurde in verd. NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und mit CHCl_3 extrahiert. Es wurden 10 mg **10** erhalten. FR. (A): rot, schnell in gelb übergehend; FR. (B): violett. – UV.: max. 298 (3,52), 248 (4,18); min. 271 (2,92), 225 (3,65); Inflex. 303 (3,46). – IR.: 3620, 3500–3400 br., 3000, 2950, 2930, 2870, 1745, 1700 br., 1600 br. – $^1\text{H-NMR.}$: 7,82/7,38⁸⁾ (d, $J = 9$, H–C(12)); 7,04 (br. s, H–C(9)); 6,76/6,71⁸⁾ (dxd, $J = 2$ und 9, H–C(11)); 4,22 (br. s, H–C(21)); 3,79, 3,72 und 3,69 (3s, $\text{CH}_3\text{OOC-C}$, $\text{CH}_3\text{OOC-N}$ und $\text{CH}_3\text{O-Ar}$); 3,6–3,9 (m, 1 H); 3,44–3,56 (m, 1 H); 3,22–3,34 (m, 1 H); 3,29 (d, $J = 10$, H–C(16)); 2,8–3,0 (m, 3 H); 2,45–2,62 (m, 1 H); 2,25–2,38 (m, 1 H); 1,12–1,96 (m, 8 H). – MS. (B): 442 (100, M^+), 425 (25), 411 (65), 383 (99), 232 (44), 210 (31), 198 (37), 196 (45), 152 (39), 125 (50), 124 (74), 109 (40), 97 (63), 96 (71).

10. Acetylierung von 10. – Mit einem Gemisch von 1 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 wurden 6 mg **10** 6 Std. unter Rückfluss gekocht¹⁰⁾. Nach Eindampfen des Gemisches und Chromatographie an Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. NH}_3$ -Lösung 95:5:0,5) wurden 2,3 mg *O*-Acetylverbindung **11** nebst unverändertem **10** und einem Nebenprodukt erhalten. – MS. (B): 484 (54, M^+), 441 (23), 425 (88), 411 (37), 57 (31), 43 (100).

11. Reduktion von 3 mit LiAlH_4 . – Eine Lösung von 14 mg **3** in 5 ml abs. Tetrahydrofuran wurde mit einem grossen Überschuss an LiAlH_4 versetzt und 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurden 5 ml ges. *Seignettesalz*-Lösung zugegeben. Extraktion mit Äther lieferte 12 mg **12**. FR. (A): weinrot; FR. (B): violett. – UV.: max. 320 (3,52), 251 (3,95); min. 280 (2,76), 225 (3,54). – IR.: 3630, 3500–3200 br., 3000, 2940, 2870, 1600. – $^1\text{H-NMR.}$: 6,98 (d, $J = 2,5$, H–C(9)); 6,48 (dxd, $J = 2,5$ und 9, H–C(11)); 6,33 (d, $J = 9$, H–C(12)); 4,48 (t, $J = 12$, $\text{H}_a\text{-C}(22)$); 4,11 (br. s, H–C(21), wird bei D_2O -Zugabe scharf); 3,92 (dxd, $J = 6$ und 12, $\text{H}_b\text{-C}(22)$); 3,77 (s, CH_3O); 3,48–3,71 (m, 2 H); 2,84–3,22 (m, 3 H); 2,99 (d, $J = 9,5$, H–C(17)); 2,55 (s, NCH_3); 2,30–2,64 (m, 2 H); 2,46 (dxdxd, $J = 6$, 9,5 und 12, H–C(16)); 1,74–1,88 (m, 2 H); 0,88–1,56 (m, 7 H). Entkopplungsexperimente: Einstrahlung bei 4,48 \rightarrow 3,92 (d, $J \approx 6$), 2,46 (Veränderung); 3,92 \rightarrow 4,48 (d-artiges m, $J = 12^{11)$), 2,46 (Veränderung); 2,46 \rightarrow 4,48 (d-artiges m, $J = 12^{11)$), 3,92 (d, $J = 12$), 2,99 (s). – MS. (A): 370 (100, M^+), 355 (36), 340 (8), 337 (8), 214 (11), 200 (17), 188 (11), 125 (15), 109 (12).

¹⁰⁾ Gewöhnliche Acetylierungsbedingungen lieferten praktisch nur unverändertes **10**.

¹¹⁾ Weil die Signale zu nahe beieinander liegen, wurde nur schwach eingestrahlt. Es ergab sich deshalb nur eine teilweise Entkopplung.

12. Umsetzung von Kopsidasin (2) mit CH_3I . – Eine Lösung von 11 mg **2** in 1 ml CH_3I wurde 165 Min. bei 20° stehengelassen und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und mit CHCl_3 extrahiert. Semipräp. HPLC.-Behandlung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. NH}_3$ -Lösung 92:8:0,4) lieferte 6 mg **13** in Form eines farblosen Lackes.

FR. (A): rot, schnell in gelb übergehend; FR. (B): violett. – UV.: max. 298,5 (3,52), 246 (4,17); min. 277 (3,31), 225 (3,81); Inflex. 304 (3,49). – IR.: 2990, 2950, 2860, 1710 br., 1610, 1595. – $^1\text{H-NMR}$.: a) (20°): 7,85/7,43⁸⁾ (br. d, $J \approx 9$, H-C(12)); 7,23 (d, $J = 2,5$, H-C(9)); 7,04 (br. s, H-C(17)), 6,74 (br. d, $J \approx 9$, H-C(11)); 3,80 und 3,71 (2s, $\text{CH}_3\text{OOC}-\text{C}$, $\text{CH}_3\text{OOC}-\text{N}$ und $\text{CH}_3\text{O}-\text{Ar}$); 2,74–2,98 (m, 3 H); 2,36–2,62 (m, 2 H); 2,40 (s, NCH_3); 1,52–2,20 (m, ≈ 8 H); 1,04–1,22 (m, 1 H). b) (40°): 7,72 (br. $w_{1/2} = 28$, H-C(12)); 7,24 (d, $J = 2,5$, H-C(9))¹²⁾; 7,00 (s, H-C(17)); 6,75 ($d \times d$, $J = 2,5$ und 9, H-C(11)); 3,80 und 3,75 (2s, $\text{CH}_3\text{OOC}-\text{C}$, $\text{CH}_3\text{OOC}-\text{N}$ und $\text{CH}_3\text{O}-\text{Ar}$); 2,70–2,90 (m, 3 H); 2,34–2,63 (m, 2 H); 2,34 (s, NCH_3); 1,50–2,22 (m, 8 H); 1,06–1,22 (m, 1 H). – MS. (B): 454 (24, M^+), 426 (15), 110 (69), 58 (100).

13. Hofmann-Abbau von Kopsidasinin (3). – Eine Lösung von 15 mg **3** in 2 ml CH_3I wurde 5 Std. bei 20° stehengelassen und dann eingedampft. Das Kopsidasinin-methojodid (**14a**) wurde mit Hilfe eines Anionentauschers (Amberlite IRA 400, F^- , $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1) in das Methofluorid **14b** übergeführt, auf drei Kugelhöhre verteilt und das Lösungsmittel in der Weise entfernt, dass ein möglichst gleichmässiger Film an der Innenwandung entstand. Dieses Material wurde anschliessend pyrolysiert (Metallbad 200°, $5 \cdot 10^{-5}$ Torr, je ca. 2 Min.). Die leicht gelblichen Destillate wurden in CHCl_3 aufgenommen, wobei nach Eindampfen total 11 mg Rückstand erhalten wurde. Semipräp. HPLC. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. NH}_3$ -Lösung 92:8:0,4) lieferte 6 mg **13** (identifiziert aufgrund von analyt. HPLC. und UV., IR., $^1\text{H-NMR}$. und MS.).

14. Darstellung von 6-Methoxy-N-methoxycarbonyl-4a-methyl-1,2,3,4,4a,9a-hexahydrocarbazol. – Zu einer Lösung von 10 mg 6-Methoxy-4a-methyl-1,2,3,4,4a,9a-hexahydrocarbazol¹³⁾ in 2 ml Toluol wurde unter Ar ein Überschuss an KH gegeben. Nach 5 Min. Rühren wurden 3 Tropfen Chlorameisensäuremethylester zugegeben und das Gemisch 1 Std. gerührt. Zugabe von H_2O und Extraktion mit CHCl_3 lieferte 17 mg Rohprodukt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 6:5) und Destillation bei 150°/0,1 Torr wurden 11,2 mg der gewünschten Verbindung in Form eines farblosen Öls erhalten; FR. (A): rot, schnell in orange-gelb übergehend. – UV.: max. 298 (3,58), 249,5 (4,27); min. 272 (3,06), 222 (3,48); Inflex. 304 (3,52). – IR.: 3000, 2930, 2860, 1690, 1600. – $^1\text{H-NMR}$.: 7,64 (br., $w_{1/2} = 22$, H-C(8)); 6,71 ($d \times d$, $J = 2,5$ und 9, H-C(7)); 6,67 (d, $J = 2,5$, H-C(5)); 3,94–4,06 (m, H-C(9a)); 3,83 und 3,79 (2s, $\text{CH}_3\text{OOC}-\text{N}$ und $\text{CH}_3\text{O}-\text{Ar}$); 2,04–2,26 (m, 2 H); 1,46–1,68 (m, 3 H); 1,13 (s, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(4a)$); 1,02–1,30 (m, 3 H). – MS. (A): 275 (100, M^+), 260 (77), 232 (43), 200 (15), 174 (11), 160 (9), 117 (11), 59 (29).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Seifert, S. Johne & M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 65, 2540 (1982).
- [2] C. Djerassi, H. Budzikiewicz, R. J. Owellen, J. M. Wilson, W. G. Kump, D. J. Le Count, A. R. Battersby & H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 46, 742 (1963); M. Hesse in: 'Progress in Mass Spectrometry', Vol. 1, 'Indolalkaloide', Verlag Chemie, Weinheim 1974, S. 37ff.
- [3] A. Guggisberg, M. Hesse, W. von Philipsborn, K. Nagarajan & H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 49, 2321 (1966).
- [4] C. Kump, J. J. Dugan & H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 49, 1237 (1966).
- [5] K. W. Bentley & A. W. Murray, *J. Chem. Soc.* 1963, 2497; M. Koch, M. Plat, B. C. Das & J. Le Men, *Tetrahedron Lett.* 1966, 2353.
- [6] H. J. Rosenkranz, B. Winkler-Lardelli, H.-J. Hansen & H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 57, 887 (1974).

¹²⁾ Der linke Ast des Signals verschwindet unter dem CHCl_3 -Signal.

¹³⁾ Zur Synthese und Charakterisierung dieser Verbindung siehe [6].