

scher Öle, von Sulfonamiden, Purinderivaten, Antipyrin und p-Amino-benzoesäureestern verwendet werden kann. Bei den Sulfonamiden liefert diese Titration selbst dann noch gute Werte, wenn wäßrige Bromlösungen wechselnde oder unsichere Ergebnisse zeigen. Die hiermit dargetane vielseitige Anwendbarkeit, die sich ohne Zweifel noch erweitern läßt, rechtfertigt den Vorschlag der Aufnahme in die Arzneibuch-Prüfmethoden.

1356. Friedrich v. Bruchhausen und Joachim Knabe*)

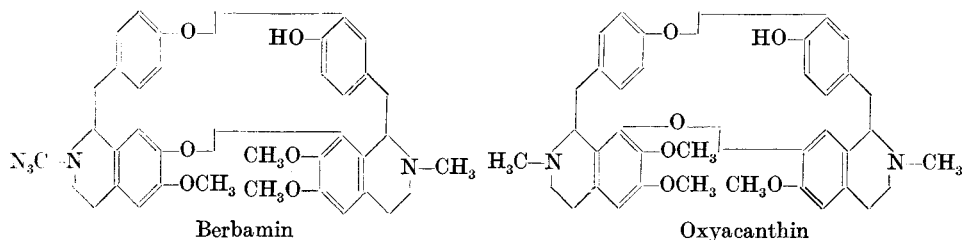
Zur Kenntnis des Berbamins

Ein anormaler Chlorkohlensäureester-Abbau des Berbamins

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 10. November 1954)

Das in der Berberitze vorkommende tertiäre Alkaloid Berbamin ist durch die Untersuchungen von Santos¹⁾ und v. Bruchhausen und Feldhaus²⁾ als Strukturisomeres der Diphenylätherbase Oxyacanthin, das den Hauptteil der tertiären Basen der Berberis vulgaris ausmacht, erkannt worden.



In diesen Untersuchungen konnte die letzte Entscheidung, welche der beiden Formeln dem Berbamin und welche dem Oxyacanthin zuzuerteilen war, nicht getroffen werden.

Das gelang erst vor kurzem Tomita³⁾ und Mitarbeitern durch reduktive Spaltung der beiden Diphenylätherbrücken in flüssigem Ammoniak mit Natriummetall, die zu 2 Spaltbasen führt, die dem Coclaurintypus angehören, und deren Vorstufe eben das Coclaurin nach der genialen Konzeption von Faltis⁴⁾ durch Dehydrierung die Diphenylätherbasen, die daher auch Biscoclaurinbasen genannt werden, liefern.

Es war indessen bisher aus Materialmangel die Lage der phenolischen Hydroxylgruppe nicht festgestellt worden. Nachdem wir durch Überlassung von Mutter-

*) Herrn Prof. K. W. Rosenmund zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ A. C. Santos, Dissertation, Münster 1929.

²⁾ F. v. Bruchhausen, H. Oberembi und A. Feldhaus, Liebigs Ann. Chem. 507, 144 (1933).

³⁾ M. Tomita, E. Fujita und F. Murai, J. pharmaz. Soz. Japan [Yahugahusasshi] 71, 226, 301, 1035 (1951).

⁴⁾ F. Faltis und H. Frauendorfer, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 806 (1930).

laugen der Berberingewinnung seitens der Firma *E. Merck***) in die Lage versetzt waren, die Nebenalkaloide in größerer Menge zu gewinnen, sind wir an die Aufklärung dieser Frage gegangen. Nebenbei galt es bei dieser Gelegenheit festzustellen, ob das Repandin, das nach *Bick* und *Todd*⁵⁾ ein Diastereomeres des Oxyacanthins ist, in der Berberitze natürlich vorkommt, wie das die Autoren annahmen. Die eingehende Trennung der tertiären Basen hat ergeben, daß Repandin nicht in der Berberitze vorkommt, wie das der eine von uns⁶⁾ schon früher vermutete.

Aus 25,5 kg Extrakt wurden die tertiären Basen erschöpfend gewonnen, insgesamt ca. 341 g Rohalkaloide, deren weitere Trennung und Aufarbeitung nach dem Nitrat-Sulfat-Verfahren vorgenommen wurde.

Wir erhielten: reines Oxyacanthin ca. 245 g
reines Berbamin ca. 50 g

Außerdem fielen beim Aufarbeiten der Mutterlaugen noch 34 Alkaloidfraktionen an, die, wie die späteren Untersuchungen ergaben, teils Alkaloidgemische enthielten, teils mit harzartigen basischen Zersetzungsprodukten verunreinigt waren. Ihre Gesamtmenge betrug ca. 46 g.

Von 24 der anfallenden Fraktionen wurden Schmelzpunkt und Drehung bestimmt, da Repandin ganz abweichende Werte zeigt. Alle 34 Fraktionen wurden papierchromatographisch untersucht. Dabei konnten wir einwandfrei feststellen, daß Repandin nicht vorhanden war.

Es ergaben sich folgende RF-Werte:

	2040a	2043a (Papier <i>Schleicher & Schüll</i>)
Oxyacanthin	0,73	0,71
Berbamin	0,79—0,80	0,78
Berbaminmethyläther	0,78	0,76
Repandin (aus Oxyacanthin dargestellt)	0,63	0,59

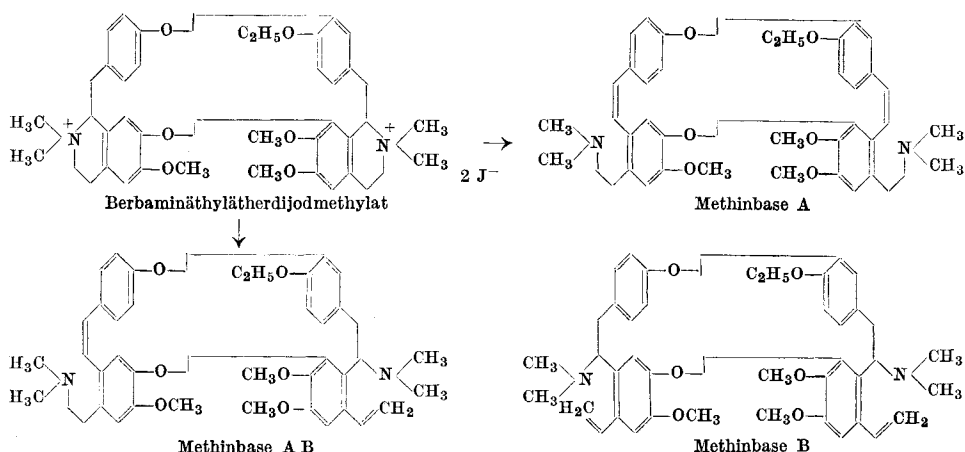
Die Feststellung der freien Hydroxylgruppe wurde in der üblichen Weise durch Äthylierung dieser Gruppe mit Diazoäthan und darauf folgendem Abbau nach *Hofmann* durch erschöpfende Methylierung und Ozonisation der Methinbase A nach *v. Bruchhausen* und *Gericke*⁷⁾ durchgeführt. Der *Hofmann*sche Abbau des Berbaminmethylätherjodmethylates durch *Santos*¹⁾ hatte indes bemerkenswerterweise nur 3% an der Methinbase mit doppelter Stilbenstruktur, die für die weitere Spaltung mit Ozon allein in Frage kommt, ergeben, so daß wir zunächst aussichtsreichere Wege zur Herstellung der Bisstilbenstruktur suchten.

**) Der Firma *E. Merck*, Darmstadt, danken wir für die Überlassung der Mutterlaugen der Berberingewinnung.

⁵⁾ *J. R. C. Bick* und *A. R. Todd*, *J. chem. Soc.* [London] 1948, 2170.

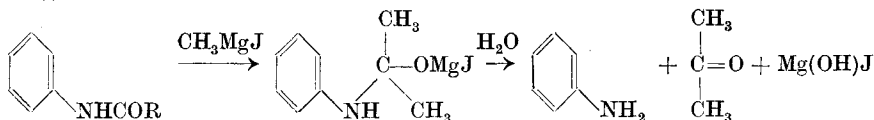
⁶⁾ *F. v. Bruchhausen*, *Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges.* 283, 44 (1950).

⁷⁾ *F. v. Bruchhausen* und *P. H. Gericke*, *Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges.* 269, 115 (1931).



Durch Äthylierung von Berbamin mit Diazoäthan erhielten wir den gut kristallisierenden Berbaminäthyläther vom Fp. 190° (*Santos* 188°). Es lag auf der Hand, an die Aufspaltung der Tetrahydroisochinolinringe mit Chlorkohlensäureester zu denken, der von *Gadamer* und *Knoch*⁸⁾ als Reagens auf Tetrahydroisochinoline in die Alkaloidchemie eingeführt wurde. Sowohl von Oxyacanthin (*Schultze*)⁹⁾ als auch vom Berbaminmethyläther (*Santos*)¹⁾ waren die Aufspaltungsprodukte mit Chlorkohlensäureester schon beschrieben. Es war aber bisher nicht geglückt, diese Urethane in die gewünschte Methinbase umzuwandeln. Die Urethane selbst lassen sich wegen ihrer Unlöslichkeit nicht in anorganischen Lösungsmitteln ozonisieren. Diese Urethane zu verseifen und in säurelösliche Basen zu überführen, gelingt nur schwierig, wie frühere Versuche an Chlorkohlensäureaufspaltungsprodukten von Alkaloiden zeigten^{6, 10)}.

Die Möglichkeit, eine Abtrennung des Säurerestes vom Stickstoff durch Grignardierung wie bei anderen N-Azylverbindungen zu erreichen, scheiterte in diesem Falle.



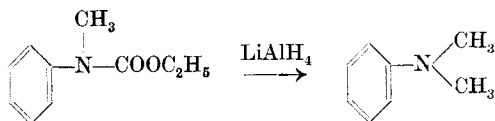
Modellversuche mit Phenylmethylethylurethan ergaben, daß überraschenderweise dieses Urethan vom Grignard-Reagens nicht angegriffen wurde. Als der Versuch in Anisol als Lösungsmittel wiederholt wurde, trat teilweise Entmethylierung des Anisols zum Phenolein, aber das Urethan wurde quantitativ unverändert zurückgewonnen.

Die Umsetzung des Urethans mit Lithiumaluminiumhydrid verlief dagegen glatt und ergab in fast quantitativer Ausbeute Dimethylanilin.

⁸⁾ J. Gadamer und F. Knoch, Arch. pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 259, 148 (1921).

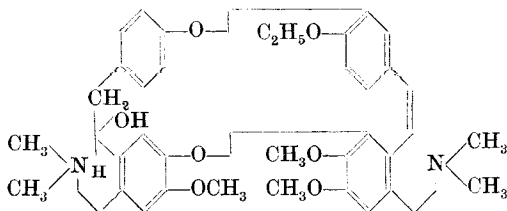
⁹⁾ F. v. Bruchhausen und H. Schultze, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 267, 617 (1929).

¹⁰⁾ W. Kaufmann, Dissertation, Münster 1929.



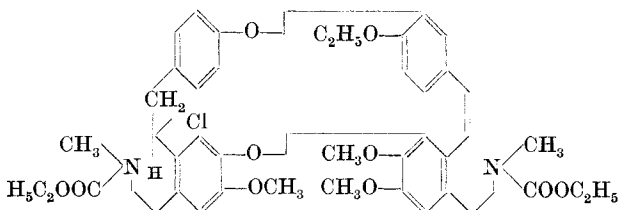
Wir hatten damit eine Reaktion in der Hand, mit der es gelingt, N-alkylierte Urethane quantitativ in tertiäre Basen zu überführen.

Die Aufspaltung von Berbaminäthyläther mit Chlorkohlensäureester verlief anscheinend glatt, aber die Umsetzung des gebildeten Urethans mit Lithiumaluminiumhydrid gab einen basischen Körper, der mit der erwarteten Methinbase nicht identisch war. Die Analyse stimmte auf eine Verbindung, die zusätzlich HOH enthielt:

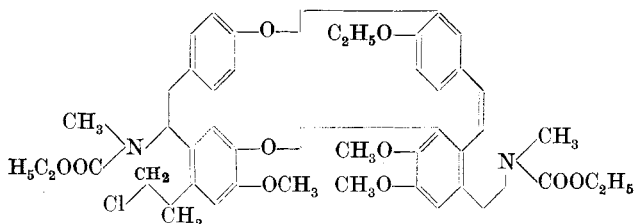


Auch die Aufspaltung von Berbaminmethyläther mit Chlorkohlensäureester und anschließende Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion ergab nicht die erwartete Methinbase, sondern eine Base vom Fp. 189–190°, deren Analyse ebenfalls gut stimmte auf eine Verbindung, die zusätzlich HOH enthielt. Azidimetrisch wurde festgestellt, daß die vorliegenden Basen zweisäurig waren, daß also beide Carbaethoxy-Gruppen durch Lithiumaluminiumhydrid reduziert waren. Nach *Zerewitinoff* wurde ein aktives H-Atom gefunden, das nur aus einer OH-Gruppe stammen konnte.

Da bei der Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion an eine Doppelbindung kein Wasser angelagert werden kann, mußte schon das Aufspaltungsprodukt aus Chlorkohlensäureester und Berbaminäthyläther anders aussehen als erwartet. Wir mußten deshalb die Angaben von *Santos*¹⁾, die das Urethan des Berbamins betrafen, nachprüfen. Es wäre denkbar, daß mit Chlorkohlensäureester zwar beidseitig Ringaufsprengung eintritt, daß aber dann die Sekundärreaktion, Abspaltung von Chlorwasserstoff, nur auf einer Seite erfolgt:



Als weitere Möglichkeit kam in Frage, daß die Aufspaltung abweichend von der Norm auf einer Seite des Moleküls in anderer Richtung verlaufen wäre, so daß sich ein Urethan folgenden Aussehens gebildet hätte, bei dem eine HCl-Abspaltung erschwert sein konnte:



Diese Möglichkeit, die sehr unwahrscheinlich war, konnte ausgeschlossen werden aus dem Verhalten des Urethans gegen alkoholische Silbernitratlösung. Schon bei schwachem Erwärmen erfolgte Abscheidung von Silberchlorid. Dieses Verhalten ist typisch für Benzylchloridderivate, während Phenyläthylchlorid auch bei stundenlangem Kochen kein Silberchlorid liefert. Die Elementaranalyse des Urethans ergab für die erste Formulierung zutreffende Werte. Bei Fehlen der zweiten Stilbengruppierung muß ein Asymmetriezentrum noch erhalten sein. Die Messung in Äthanol ergab den Wert $[\alpha]_D^{20} = -64,4$. Es gelang nicht, aus dem Urethan mit alkoholischer Kalilauge HCl abzuspalten, sondern es trat nur Austausch von Cl gegen OH ein.

Es ist außerordentlich bemerkenswert, daß die Abspaltung von Chlorwasserstoff mit alkoholischem Kali zur Doppelbindung nicht erfolgt, da sowohl das Halogen in der Benzylchloridstellung aufgelockert ist und auch ein durch die Phenylgruppe aufgelockertes Wasserstoffatom in Transstellung vorhanden ist.

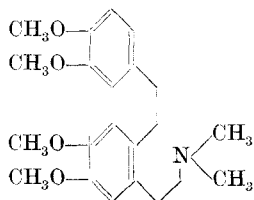
Es wäre zu erwarten, daß bei der Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion des Urethans entweder das Chlor unverändert bleibt, oder daß es herausreduziert wird. A. Bowers¹¹⁾ und Mitarbeiter beschreiben indessen einen Fall, wo durch Lithiumaluminiumhydrid ein Austausch von Cl gegen OH einwandfrei festgestellt wurde. Wir nehmen an, daß in unserem Falle der Austausch des Cl gegen OH bei der Zersetzung der Reaktionslösung geschieht, wobei zumindest vorübergehend alkalische Reaktion auftritt.

Es kann somit kein Zweifel bestehen, daß beim Berbamin bei der Aufspaltung mit Chlorkohlensäureester auf einer Molekülseite keine Chlorwasserstoffabspaltung eintritt, und es ist daher nicht möglich, auf diese Weise zur gewünschten Methinbase zu gelangen. Sicher sind dafür die gleichen sterischen Gründe maßgebend, die auch das Eintreten des Hofmann-Abbaues auf der einen Seite zur Stilbengruppierung beim Berbamin erschweren.

Versuche an einem anderen Tetrahydroisochinolinderivat, dem Laudanosin, ergaben, daß es in diesem Falle ohne weiteres möglich ist, über das Chlorkohlensäureester-Aufspaltungsprodukt durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion zur Methinbase zu gelangen. Kaufmann¹⁰⁾ erhielt beim Hofmann-Abbau eine Methinbase vom Fp. 94° und daneben in geringerer Menge eine Base vom Fp. 85°, die er nicht näher untersuchte. Wir erhielten beim Hofmann-Abbau das gleiche Ergebnis, bei Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion dagegen nur eine Methinbase vom Fp. 85–86°. Beide Methinbasen ergaben bei katalytischer Hydrierung Dihydro-

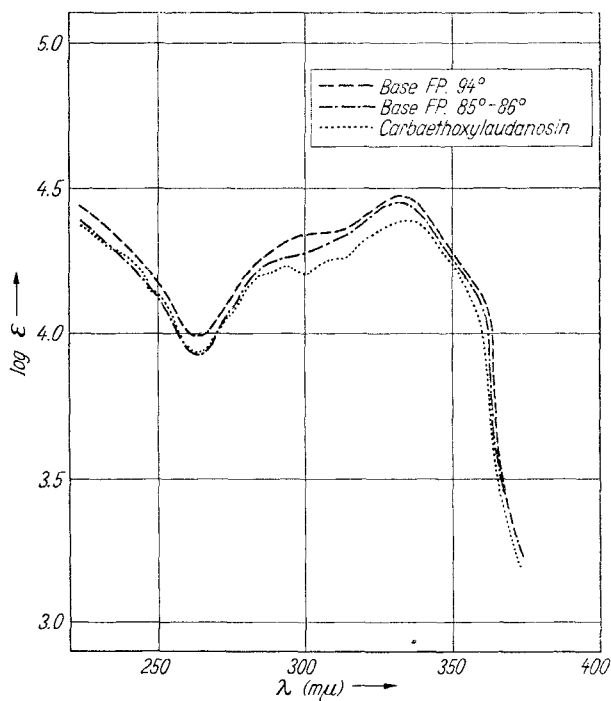
¹¹⁾ A. Bowers, T. G. Halsall und E. R. H. Jones, J. chem. Soc. [London] 1953, 2548.

laudanomosethin vom Fp. 67°. Die UV-Spektren der Basen Fp. 95—86° und 94° stimmen völlig überein, so daß es sich nicht um cis-trans-Isomere handeln kann.



Dihydrolaudanosomethin

Das Vorliegen polymorpher Substanzen wurde dadurch bewiesen, daß die Base Fp. 85—86° nach dem Schmelzen und Wiedererstarren den Fp. 94° zeigte und daß aus der ätherischen Lösung der niedrig schmelzenden Base nach Animpfen mit Base 94° die Base mit dem Fp. 94° kristallisierte.

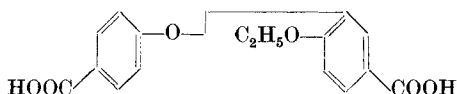


Nachdem wir festgestellt hatten, daß es nicht möglich war, die Bis-Stilben-Methinbase des Berbamins auf dem Wege über das Chlorkohlensäureester-Aufspaltungsprodukt zu erhalten, mußte nun doch der in der gewünschten Richtung in schlechten Ausbeuten verlaufende *Hofmann*-Abbau durchgeführt werden. Dazu wurde Berbaminäthyläther mit Methyljodid quaternisiert, mit Silberhydroxyd in

die freie Base verwandelt und verkocht. Auf eine Trennung der verschiedenen Methinbasen wurde verzichtet und das Methinbasengemisch der Ozon-Spaltung unterworfen.

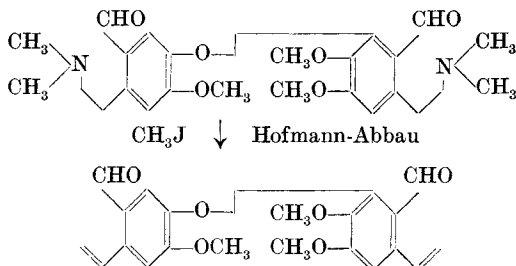
Die Methinbasen B und AB stören bei der Ozonisation nicht, denn sie liefern als stickstofffreies Spaltstück lediglich Formaldehyd. Auch die in der Lösung verbleibenden stickstoffhaltigen Spaltstücke der Methinbasen A, B und AB lassen sich gut trennen, da die B- und AB-Spaltstücke mit Ammoniak fällbar sind, während zur Abscheidung des stickstoffhaltigen Spaltstückes der Methinbase A 50%ige Kalilauge angewandt werden muß.

Der bei der Ozonisation in geringer Menge erhaltene stickstofffreie Dialdehyd wurde in Azeton mit Kaliumpermanganat oxydiert. Der dabei gebildete Braunstein wurde mehrmals mit Wasser ausgekocht. Die entstandenen Säuren wurden in Äther geschüttelt und der nach Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand aus Eisessig zweimal umkristallisiert. Es kristallisierte eine Säure vom Fp. 286,5—287,5°, deren C- und H-Verbrennungswerte gut für eine Äthoxydiphenylätherdikarbonsäure stimmten. Sie ist ohne Zweifel identisch mit der von Späth¹²⁾ dargestellten 4-Äthoxy-3,4'-diphenyl-äther-1,1'-dikarbonsäure Fp. 288 bis 289°.



Damit ist bewiesen, daß die Phenolgruppe im Berbamin im oberen Molekülteil angeordnet ist, und daß die endgültige Formel für Berbamin die oben angeführte ist.

Um ganz sicher zu gehen, wurde auch das stickstoffhaltige Spaltstück der Methinbase A isoliert. Es war ölig und konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Deswegen wurde es mit Methyljodid in Azeton quaternisiert und mit 5%iger Natronlauge analog v. Bruchhausen und Gericke⁷⁾ verkocht.



Die Ätherausschüttelung ergab den gleichen Bis-(orthovinyl)-trimethoxy-diphenyl-ätherdialdehyd, wie ihn v. Bruchhausen und Gericke (l. c.) bei Oxyacanthin erhalten hatten. Daraus war klar zu ersehen, daß keine Äthoxygruppe sich im stickstoffhaltigen Spaltstück befand, eine Bestätigung des oben angegebenen Befundes. Damit kann die Frage nach der Stellung der OH-Gruppe im Berbamin als einwandfrei beantwortet gelten.

¹²⁾ E. Späth und J. Pickel, Ber. dtsch. chem. Ges. 62, II, 2251 (1929).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir bestens für die Bereitstellung von Geräten, dem Fonds der Chemie für ein Stipendium an den einen von uns.

Beschreibung der Versuche

Gewinnung der tertiären Basen aus Berberinmutterlaugen

Das vorliegende alkoholische Extrakt wurde im Vakuum unter Stickstoff vom organischen Lösungsmittel befreit, die zurückbleibende, dunkelbraune, zähflüssige Masse in heißem Wasser gelöst und die Lösung sauer zur Entfernung störender Harze mit viel Äther ausgeschüttelt. Nach schwachem Alkalisieren mit Ammoniak wurden die tertiären Basen quantitativ in Äther geschüttelt und die Alkaloide dem Äther mit 2%iger Salzsäure entzogen. Ihre Trennung erfolgte nach dem Nitrat-Sulfat-Verfahren. Das Berbamin wurde zur Reinigung mehrmals als Chlorhydrat umkristallisiert, danach ammoniakalisch in Äther geschüttelt und der Ätherrückstand mehrfach aus Alkohol umkristallisiert.

Schmelzpunkt, Drehung und RF-Werte der Alkaloidfraktionen

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert, die Drehungen wurden im 2-dm-Rohr in Chloroform bei 20° und Natriumlicht gemessen. Zur Papierchromatographie wurden die Alkaloide in ca. 1%iger alkoholischer Lösung aufgetragen. Den besten Trenneffekt ergab die Verwendung von n/10-Salzsäure + 4% Natriumsulfat (+ 10 H₂O) in n-Butanolatmosphäre auf den Papieren 2040a und 2043a der Fa. *Schleicher & Schüll*. Um trotz gewisser Schwankungen der RF-Werte einwandfreie Ergebnisse zu erzielen, wurden reinstes Oxyacanthin, Berbamin, Berbaminmethylläther und nach der *Schultzeschen*⁹⁾ Methode aus Oxyacanthin hergestelltes Repandin mitlaufen gelassen. Die Entwicklung der lufttrockenen Chromatogramme erfolgte durch Besprühen mit 2%iger Jodtinktur. Beim anschließenden Herauswaschen des Jodes mit kaltem Wasser bleiben die Alkaloide als gut sichtbare braune Flecke (Periode) zurück.

Aufspaltung von Berbaminäthyläther mit Chlorkohlensäureester

3 g Berbaminäthyläther, die wir durch Äthylierung von Berbamin mit Diazoäthan mit einer Ausbeute von 60,5% gewannen (Fp. 190°, *Santos*¹⁾ gibt 188° an), wurden in 60 cm Chloroform gelöst, mit 3 cm Chlorkohlensäureester und 30 cm 15%iger Kalilauge versetzt und so lange geschüttelt, bis der Geruch nach Chlorkohlensäureester verschwunden war. Danach wurden nochmals dieselben Mengen Chlorkohlensäureester und Lauge zugegeben und 1/2 Std. weiter geschüttelt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde die Chloroformlösung mit 2%iger Salzsäure geschüttelt. Sie gab nichts an die Salzsäure ab, basisch reagierende Stoffe waren nicht mehr vorhanden.

Nach Verdunsten des Chloroforms blieb eine sirupöse hellbraune Flüssigkeit zurück, die in Äther, Methanol, Äthanol und Azeton leicht löslich war. Aus viel Petroläther wurde das Urethan fest und schmolz bei ca. 92°. Bei der Beilsteinprobe gab es Spuren einer sofort verschwindenden Grünfärbung.

Umsetzung von Phenylmethyleurethan mit Grignard-Reagens

Zu 8 g Methylmagnesiumjodid in Äther wurden 3 g Phenylmethyleurethan in Äther gelöst zugegeben und die Mischung 2 Std. im Sieden gehalten. Die Aufarbeitung mit Eis und verdünnter Salzsäure ergab keinen basischen Körper, dagegen wurde aus der Ätherphase das Urethan unverändert quantitativ zurückgewonnen. Auch bei Verwendung von Anisol als Lösungsmittel und 5ständigem Kochen war das Ergebnis das gleiche. Hier zeigte sich bei der Aufarbeitung, daß das Grignard-Reagens völlig verbraucht war, durch Geruch und Eisen-III-chlorid-Reaktion wurde Phenol nachgewiesen, das aus dem Anisol entstanden war.

Fraktion	$[\alpha]_{20}^D$	F. P.	RF	
			2040a	2043a
Oxyacanthin	+ 279	212°	0,73	0,71
Berbamin	+ 108,6	156°	0,79/0,80	0,78
Berbaminmethylläther	+ 132	182°	0,78	0,76
Repandin	— 106	260°	0,63	0,59
I	+ 276	211—212°	0,74	0,71
II	+ 274	209°	0,73	0,71
III	+ 271	208°	0,73	0,71
IV	+ 272,8	211°	0,73	0,71
V	+ 270,9	204—206°	0,73	0,71
VI	+ 111	153°	0,80	0,76
VII	+ 109,6	151°	0,78	0,78
VIII	+ 172,3	175—185°	0,75/0,82	0,73/0,80
IX	+ 188,2	ca. 154°	0,74/0,82	0,74/0,82
X	+ 113,7	ca. 150°	0,75	0,77
XI	+ 284,3	206—207°	0,73	0,71
XII	+ 198,6	188° sintern ab 166°	0,75	0,70/0,78
XIII	+ 110,9	155°	0,78	0,78
XIV	+ 197,2	154°	0,78	0,70/0,77
XV	+ 110,8	154—155°	0,76	0,78
XVI	+ 280,2	207°	0,72	0,71
XVII	+ 111,9	150° sintern ab 114°	0,81	0,80
XVIII	+ 111,8	150° sintern ab 114°	0,78	0,79
XIX	+ 259,9	ca. 160°	0,72	0,72
XX	+ 189,3	207°	0,72	0,71
XXI	+ 103,4	ca. 159—165°	0,81	0,77
XXII	+ 124,1	141°	0,73	0,71
XXIII	+ 109,8	150°	0,78	0,74
XXIV	+ 109,7	150°	0,78	0,75
XXV			0,73	0,71
XXVI			0,73	0,70
XXVII			0,72	0,71
XXVIII			0,79	0,72/0,78
XXIX			0,79	0,78
XXX			0,72	0,70
XXXI			0,72	0,70
XXXII			0,76	0,77
XXXIII			0,79	0,77
XXXIV			0,81	0,79

Umsetzung von Phenylmethyleurethan mit Lithiumaluminiumhydrid

2 g Lithiumaluminiumhydrid wurden in Tetrahydrofuran suspendiert und dazu tropfenweise 3 g Phenylmethyleurethan in Tetrahydrofuran gegeben. Bei Zugabe des Urethans trat heftige Wärmeentwicklung auf. Nach 8stündigem Sieden wurde mit Eis und 7,5%iger Salzsäure zersetzt und aufgearbeitet. Es lag kein unverändertes Urethan mehr vor, dagegen wurden 2 g eines braun-violett gefärbten Öles isoliert, das durch Kp. 193° (unkorr.) und Refraktion $n_D^{24} = 1,5553$ als Dimethylanilin identifiziert wurde. Das gleiche Ergebnis wurde in Äther, Kochzeit 3 Std., erhalten.

Umsetzung des mit Chlorkohlensäureäthylester aufgesprengten Berbaminäthyläthers mit Lithiumaluminiumhydrid

Zu einer Suspension von 1,5 g Lithiumaluminiumhydrid in Äther wurden allmählich 3 g Urethan des Berbaminäthyläthers in Äther gelöst zugegeben. Sofort bei Zugabe des Urethans trat eine dicke weiße Ausfällung ein und die Lösung erwärmte sich stark. Bei Aufarbeitung mit Eis und verdünnter Salzsäure zeigte es sich, daß unverändertes Urethan nicht mehr vorhanden war. Es wurden 0,4 g einer mikrokristallinen Base erhalten vom Fp. 146° nach Sintern bei 141° und 1,1 g einer öligen Base, die aus Petroläther fest wurde und bei 83—85° schmolz. Die Elementaranalysen stimmten nicht auf Berbaminäthyläthermethinbase:

$C_{41}H_{48}O_6N_2$ (664,8)	Ber.: 74,07 % C	7,28 % H	4,21 % N
Substanz Fp. 146°	Gef.: 71,94 % »	7,69 % »	4,20 % »
Substanz Fp. 83—85°	Gef.: 72,13 % »	7,85 % »	4,08 % »

Aufspaltung von Berbaminmethyläther mit Chlorkohlensäureester und Reduktion des Aufspaltungsproduktes mit Lithiumaluminiumhydrid

Die Chlorkohlensäureester-Aufspaltung erfolgte wie oben beschrieben. Ebenso die Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion, lediglich wurde bei der Aufarbeitung vor der Zersetzung der Lithiumaluminiumhydrid-Überschuß durch Zugabe von trockenem Essigester beseitigt, da wir befürchteten, daß evtl. bei den ersten Versuchen eine nachträgliche Hydrierung einer Stilbendoppelbindung erfolgt sein könnte.

Unverändertes Urethan war nicht mehr vorhanden. Die erhaltene Base kristallisierte in Warzen, Fp. 189—190°.

Berbaminmethyläther-methinbase A:

$C_{40}H_{48}O_6N_2$ (650,8) Fp. 172°	Ber.: 73,82 % C	7,13 % H
Base Fp. 189—190°	Gef.: 71,84 % »	7,19 % »

Titration mit n/10-HCl, Indikator Tashiro:

68,4 mg Substanz, ber.: 2,10 ccm n/10-HCl, gef.: 1,97 ccm n/10-HCl.

Die Base Fp. 189—190° ist zweisäurig.

Die Elementaranalysen würden stimmen, wenn statt der Bis-Stilben-Methinbase eine Substanz entstanden wäre, bei der an einer Stilben-Bindung HOH stände und dazu bei den ersten Reduktionsprodukten eine Stilben-Bindung hydriert wäre, da der Lithiumaluminiumhydrid-Überschuß bei den ersten Versuchen nicht beseitigt wurde:

Reduktionsprodukte von Bis-Carbäthoxy-Berbaminäthyläther Fp. 146° und Fp. 83° bis 85°, 1 Doppelbindung hydriert, an einer Doppelbindung HOH.

$C_{41}H_{52}O_7N_2$ (684,8)	Ber.: 71,91 % C	7,65 % H	4,09 % N
Base Fp. 146°	Gef.: 71,94 % »	7,69 % »	4,20 % »
Base Fp. 83—85°	Gef.: 72,13 % »	7,85 % »	4,08 % »

Aktiver Wasserstoff (Base Fp. 146°)

114,6 mg Substanz: 3,60 ccm Methan bei 17° und 746 mm

Ber.: (1 OH) 2,2 % Gef.: 2,0 %

Reduktionsprodukt von Bis-Carbäthoxy-Berbaminmethyläther Fp. 189—190°, eine Doppelbindung mit HOH:

$C_{40}H_{48}O_7N_2$ (668,8)	Ber.: 71,83 % C	7,24 % H
	Gef.: 71,48 % »	7,19 % »

Konstitutionsaufklärung des Aufspaltungsproduktes aus Chlorkohlensäureester und Berbaminäthyläther

Erwartetes Urethan: $C_{45}H_{52}O_{10}N_2$ (780,4)

Ber.: 69,25 % C	6,72 % H	— — Cl
Gef.: 65,68 % »	6,68 % »	3,99 % »

Urethan + 1 HCl: $C_{45}H_{53}O_{10}N_2$ Cl (816,9)

Ber.: 66,16 % C 6,54 % H 4,34 % Cl

Messung der optischen Aktivität: 118,5 mg, 25 ccm Äthanol, $\alpha = -0,61$, 2-dm-Rohr, 20°, $[\alpha]_D^{20} = -64,6$.

Versuch der Chlorwasserstoff-Abspaltung aus dem chlorhaltigen Urethan mit alkoholischer Kalilauge

Die zur Polarisierung verwendete alkoholische Lösung des Urethans wurde $\frac{1}{2}$ Std. am Rückfluß mit 10%iger alkoholischer Kalilauge gekocht. Nach Versetzen mit viel Äther wurde die Lösung mit Wasser ausgeschüttelt. In der wäßrigen Lösung wurde das abgespaltene Chlorid bestimmt. Ber.: 5,14 mg, gef.: 5,23 mg. Die ätherische Lösung wurde vom Äther befreit, mit Äthanol auf 25 ccm aufgefüllt und polarisiert (2-dm-Rohr). $\alpha = -0,21$, $[\alpha]_D^{20} = -22,2$.

Das Chlor ist zwar quantitativ abgespalten worden, aber es kann nur ein Austausch gegen OH stattgefunden haben, denn wenn die gewünschte Doppelbindung eingetreten wäre, dürfte das Urethan nicht mehr optisch aktiv sein.

Hofmann-Abbau von Laudanosin

3,5 g Laudanosin, das wir nach einer Vorschrift von *Awe*¹³⁾ aus Papaverin dargestellt hatten, wurde nach den Angaben von *Kaufmann*¹⁰⁾ quaternisiert und nach *Hofmann* abgebaut. Die Methinbase bestand aus Kristalldrusen vom Fp. 94°. Außerdem fiel eine geringe Menge einer Base vom Fp. 85° an.

Reduktion von Carbäthoxylaundanosin mit Lithiumaluminiumhydrid

4 g Laudanosin wurden mit Chlorkohlensäureester aufgesprengt, wie bei Berbaminäthyläther beschrieben. Aus Essigester kristallisierte das Urethan in derben Warzen, Fp. 157°. Die Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid wurde wie bei Carbäthoxyberbaminmethylläther vorgenommen. Unverändertes Urethan war nicht mehr vorhanden, die Methinbase kristallisierte aus Äther in feinen verfilzten Nadeln, Fp. 85—86°. Mischschmelzpunkt mit Base 85° aus *Hofmann*-Abbau: 85°

$C_{22}H_{29}O_4N$ (371,5) Ber.: 71,13 % C 7,87 % H
Gef.: 70,98 % » 7,88 % »

Dihydrolaudanosomethin

0,75 g der Base Fp. 85—86° wurden in einem geringen Überschuß n/10-Schwefelsäure gelöst und mit Palladium/Tierkohle hydriert. Die berechnete Wasserstoffmenge (45 ccm) wurde in 80 Min. aufgenommen. Die erhaltene Base zeigte nach Umkristallisation aus Petroläther den Fp. 66—67° und ihr Schmelzpunkt stimmte damit überein mit dem von *Kaufmann*¹⁰⁾ erhaltenen Hydrierungsprodukt der Base Fp. 94°.

Messung der Ultraviolett-Adsorptionsspektren

Die Messung der UV-Spektren erfolgte in methanolischer Lösung mit dem „Beckmann-Quarz-Spektrophotometer“.

Hofmann-Abbau von Berbaminäthyläther und Ozonisation des Methinbasengemisches

2,8 g Berbaminäthyläther wurden in 80 ccm Azeton gelöst mit 2 g Methyljodid versetzt. Es fiel sofort ein weißer mikrokristalliner Niederschlag aus. Die Umsetzung verlief quantitativ, insgesamt ergaben 8,5 g Berbaminäthyläther 12,3 g Dijodmethyllat. Es zeigte aus Äthanol umkristallisiert Fp. 252° (Zers.). Beim Trocknen im Hochvakuum über Phos-

¹³⁾ W. Awe und H. Unger, Ber. dtsch. chem. Ges. 70. 475 (1937).

phorpentoxyd bei 78° färbte es sich gelb, deshalb wurde zur Analyse das kristallwasserhaltige Produkt verwendet:

$C_{39}H_{44}O_6N_2 \cdot (CH_3J)_2 \cdot 3 H_2O$ (974,3)	Ber.: 50,54% C	5,79% H	26,06% J
	Gef.: 50,37% »	5,88% »	27,05% »

Die Verkokung erfolgte analog der Vorschrift von *Feldhaus*¹⁴⁾ für Berbaminmethyläther. Die Ausbeute an harzartigen Rohmethinbasen betrug 67,8%. Die Trennungsversuche der verschiedenen entstandenen Methinbasen durch fraktioniertes Ausschütteln mit n/10-Salzsäure waren erfolglos, auch chromatographische Versuche führten nicht zu kristallinen Produkten. Es wurde daher auf eine Trennung verzichtet und das Methinbasengemisch der Ozonisation nach *v. Bruchhausen* und *Gericke*⁷⁾ unterworfen.

2'-Äthoxy-1,1'-diphenyläther-4,5'-dicarbonsäure

Die während der Ozonisation gewonnenen Ätherausschüttelungen wurden vereinigt. Nach Entfernung des Äthers blieb ein Rückstand, der teils aus einem gelben Öl, teils aus langen Nadeln und Kristallwarzen bestand. Er wurde in über Kaliumpermanganat destilliertem Azeton gelöst und unter gelindem Erwärmen mit 1%iger azetonischer Permanganatlösung versetzt, bis die violette Färbung der Lösung länger bestehen blieb. Nach Stehen über Nacht wurde vom Braunstein abfiltriert, das Azeton abdestilliert, der Rückstand in verdünnter Natronlauge gelöst und diese Lösung erst alkalisch, danach sauer ausgeäthert. Der Braunstein wurde mehrmals mit Wasser ausgekocht und die vereinigten Auszüge nach Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure ausgeäthert. Diese ätherische Lösung wurde mit der sauren Ätherausschüttelung des Azetonrückstandes vereinigt. Nach Abdestillieren des Äthers blieb ein weißer Rückstand. Die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Eisessig gewonnenen Kristalle zeigten nach Trocknen im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd und Kaliumhydroxyd bei 100° den Fp. 286,5—287,5° (*Kofler*). Ausbeute ca. 25 mg.

Äthoxydiphenylätherdicarbonsäure, Fp. 287—288° (*Späth*)¹⁰⁾.

$C_{16}H_{14}O_6$ (302,3)	Ber.: 63,57% C	4,67% H
---------------------------	----------------	---------

Methoxydiphenylätherdicarbonsäure, Fp. 303°

$C_{15}H_{12}O_6$ (288,3)	Ber.: 62,51% »	4,20% »
	Gef.: 64,22% »	4,76% »

Bis-(orthovinyl)-trimethoxy-diphenyläther-dialdehyd

Zur Gewinnung des stickstoffhaltigen Spaltstückes der Methinbase A wurden alle ozonisierten Lösungen vereinigt und mit Palladium-Bariumsulfat 15 Min. unter Wasserstoff geschüttelt. Dann wurde die Lösung schwach ammoniakalisch ausgeäthert, danach mit dem gleichen Volumen 50%iger Kalilauge versetzt und nochmals ausgeäthert. In der zweiten Ätherausschüttelung mußte sich das stickstoffhaltige Spaltstück der Methinbase A befinden. Es bildete nach Entfernen des Äthers ein zähes Öl, das in Azeton gelöst, mit Methyljodid im Überschuß versetzt und am Rückflußkühler gekocht wurde. Das sich nach einiger Zeit in Form weißer Kristalle abscheidende Jodmethylat wurde abgetrennt, in Wasser gelöst und mit Natriumhydroxyd auf eine Laugenkonzentration von 5% gebracht. Beim Erwärmen der Lösung trat sofort Trimethylaminentwicklung und Gelbfärbung auf. Nach 10minütigem Verkochen wurde die Lösung ausgeäthert. Beim Abdestillieren des getrockneten Äthers schieden sich derbe gelbe Kristallrosetten ab. Nach Umkristallisieren aus Äther Fp. 139° (korr.). Die Lösung des Aldehyds in Eisessig gab mit konzentrierter Schwefelsäure eine tiefblaue Färbung, für deren Zustandekommen die in o-Stellung zu den Aldehydgruppen befindlichen Vinylgruppen verantwortlich sind.

$C_{21}H_{20}O_6$ (368,4)	Ber.: 68,46% C	5,48% H
	Gef.: 68,47% »	5,67% »

¹⁴⁾ A. *Feldhaus*, Diss. Würzburg 1934.