

mit Kaliumhydroxyd bis zur 50%igen Konzentration versetzt und auf 160° erhitzt. Unter Dimethylaminentwicklung schied sich ein Öl ab, das nach Erkalten in Äther aufgenommen werden konnte. Nach Behandeln der ätherischen Lösung mit Salzsäure, Trocknen und Abdestillieren des Äthers blieb ein Öl zurück, das sofort kristallin erstarrte. Nach Umkristallisieren aus Äthanol entstanden farblose, glänzende Schüppchen vom Schmelzpunkt 99°. Der Mischschmelzpunkt mit Phenanthren zeigte keine Depression.

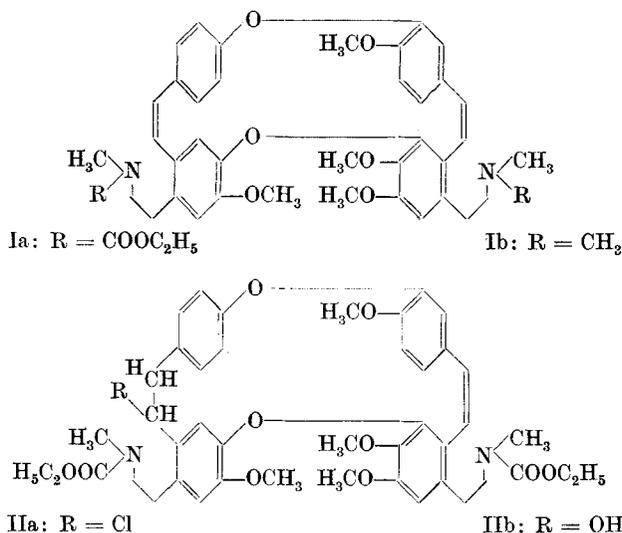
Anschrift: Prof. Dr. H.-W. Bersch, Inst. f. Pharmaz. Chem. u. Lebensmittelchem. der T.-H. Braunschweig.

1595. Friedrich v. Bruchhausen und Christoph Schäfer\*)

## Über die Spaltung des Berbamins mit Chlorkohlensäureester\*\*)

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

Die von *Gadamer* und *Knoch*<sup>1)</sup> erstmals durchgeführte Spaltung von Tetrahydroisochinolin-Alkaloiden mit Chlorkohlensäureäthylester (CKE) verläuft am Berbamin anomal, wie bereits *v. Bruchhausen* und *Knabe*<sup>2)</sup> berichteten. Die Autoren hatten versucht, die Methinbase A des Berbaminmethyläthers durch Aufspaltung der Tetrahydroisochinolinringe mit CKE (Ia) und durch anschließende Reduktion mit Lithiumalanat zu erhalten (Ib), da der Hofmann-Abbau nur in sehr geringen Ausbeuten die gewünschte Bis-Stilbenbase ergibt.



\*) Herrn Professor Dr. Dr. h. c. O. Keller zum 80. Geburtstag gewidmet.

\*\*\*) Teil der Diplomarbeit, *Chr. Schäfer*: Über den Chlorkohlensäureester-Abbau des Berbamins und Oxyacanthins und über Konstitution und Lichtabsorption von Biscoclairin-Alkaloiden, T. H. Braunschweig 1957.

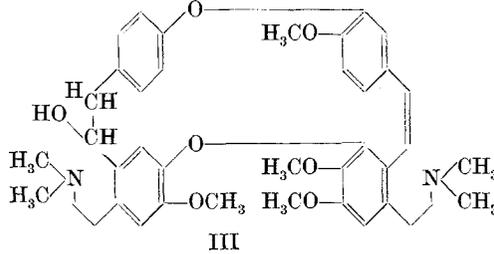
<sup>1)</sup> *J. Gadamer* und *F. Knoch*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 259, 148 (1921).

<sup>2)</sup> *F. v. Bruchhausen* u. *J. Knabe*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 237, 601 (1954).

Bei der Aufspaltung mit CKE bildete sich jedoch nur auf einer Seite des Moleküls eine Stilbendoppelbindung aus (IIa). Es gelang auch durch Kochen mit alkohol. Kalilauge nicht, die Einführung der zweiten Stilbendoppelbindung durch HCl-Abspaltung zu erzwingen. Das Chloratom wurde dabei lediglich gegen Hydroxyl ausgetauscht (IIb).

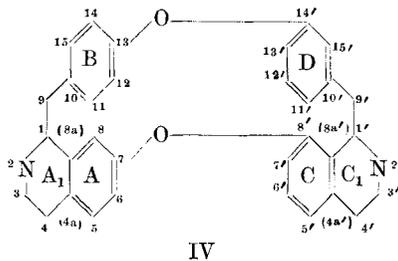
Die Reduktion des chlorhaltigen Diurethans (IIa) mit Lithiumalanat führte zum tertiären Amin unter gleichzeitiger Substitution des Chloratoms durch Hydroxyl (III).

Die Lage der Doppelbindung und die des Chloratoms konnten aus Materialmangel damals nicht geklärt werden.



Die eigenen Versuche hatten zum Ziel, die Stellung des Chloratoms im Berbaminmethyläther-diurethan und die Ursache des anomalen Verhaltens des Berbamins gegenüber CKE aufzuklären.

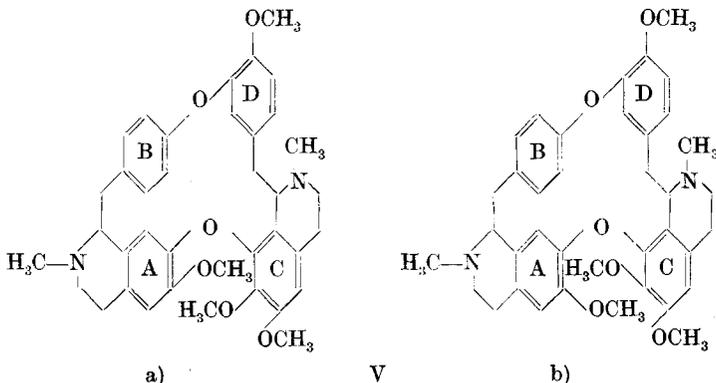
Da die in der Literatur<sup>3)</sup> angegebene Numerierung der Bisbenzylisoquinolin-Alkaloide den Anforderungen nicht mehr gerecht wurde, erwies sich eine neue Nomenklatur als notwendig (IV):



Generell wird vorgeschlagen, die Bezifferung auf der Seite des Moleküls zu beginnen, deren Benzolkern in der oberen Molekülhälfte keine Phenol- oder Methoxygruppe trägt. Außerdem erschien es zweckmäßig, die Benzol- und Isochinolinringe zu kennzeichnen. Die Bezeichnungen „rechte“ und „linke“ Molekülhälfte sind definitionsgemäß durch Formel IV festgelegt.

Betrachtungen am Stuart-Modell zeigen, daß die räumlichen Verhältnisse im Berbaminmolekül von denen des ebenen Formelbildes stark abweichen. Der wahren Molekülstruktur würde daher Formel Va besser gerecht:

<sup>3)</sup> M. Kulka in Manske-Holmes, *The Alkaloids*, Vol. IV (1954), S. 200.



Die Methoxygruppe am  $C_{(7')}$ -Atom liegt dabei wegen sterischer Hinderung „vor“ der Methoxygruppe am  $C_{(6)}$ -Atom. Die umgekehrte Konfiguration, Methoxygruppe am  $C_{(6)}$ -Atom „vor“ der Methoxygruppe am  $C_{(7')}$ -Atom (Vb), erscheint aus sterischen Gründen unwahrscheinlich.

Modellbetrachtungen des Chlor-Berbaminmethyläther-diurethans (IIa) lassen erkennen, daß die Benzolkerne C und D und die Doppelbindung  $\Delta^{1',9'}$  eine coplanare trans-Stilbenkonfiguration ausbilden können. Die Benzolkerne A und B sind dagegen weit aus der gemeinsamen Ebene herausgedreht. Die Doppelbindung  $\Delta^{1,9}$ , die beim Hofmann-Abbau zu max. 10% entsteht, kann nur in cis-Form vorliegen. Eine Konfiguration  $\Delta^{1,9}$ -trans ist aus sterischen Gründen nicht konstruierbar. Die Atome  $C_{(1)}$  und  $C_{(9)}$  sind durch die Lage der Benzolkerne A und B eindeutig fixiert.

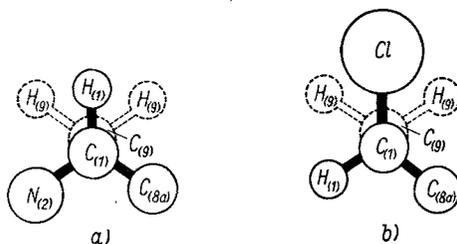


Abb. 1

Abb. 1 gibt die Stellung der Substituenten an den Atomen  $C_{(1)}$  und  $C_{(9)}$  vor (Abb. 1a) und nach (Abb. 1b) der CKE-Spaltung schematisiert wieder. Da der CKE-Abbau mit Waldenscher Umkehr verbunden ist, tritt das Chloratom nicht an die Stelle des  $N_{(2)}$ -Atoms, sondern an die des Wasserstoffatoms. Das Chloratom steht nun zu den beiden H-Atomen am  $C_{(9)}$  genau „auf Lücke“, d. h. cis-ständig (Abb. 1b). Voraussetzung für eine HCl-Abspaltung aber ist außer der trans-Stellung eine ebene Lage der vier an der Reaktion beteiligten Zentren, Cl —  $C_{(1)}$  —

$C_{(9)} - H_{(9)}$ . Diese Anordnung ist in keinem Fall realisierbar. Entgegen früherer Ansicht ist demnach am  $C_{(9)}$ -Atom kein trans-ständiger Wasserstoff verfügbar.

Die Tatsache, daß der Hofmann-Abbau des Berbaminmethyläthers nur in max. 10% Ausbeute zur Methinbase A ( $\Delta^{1,9}$ -cis,  $\Delta^{1',9'}$ -trans) führt, obwohl ein zum Stickstoff trans-ständiges H-Atom am  $C_{(9)}$  zur Verfügung steht (Abb. 1a), erklärt sich daraus, daß die Ausbildung der Doppelbindung  $\Delta^{1,9}$ -cis mit keinem Energiegewinn verbunden ist, da die Benzolkerne A und B wegen sterischer Hinderung aus der Ebene herausgedreht und resonanz-entkoppelt sind. Demgegenüber bringt die Bildung der coplanaren Styrolgruppierung  $\Delta^3$  infolge Vergrößerung der Mesomerie einen Gewinn an Resonanzenergie mit sich, so daß der Hofmann-Abbau fast quantitativ in dieser Richtung verläuft.

Im Gegensatz zum Hofmann-Abbau kann der CKE-Abbau stets nur in einer Richtung verlaufen, da die Aufspaltung der Tetrahydroisochinolinringe an eine Benzylaminstruktur gebunden ist, die darüberhinaus durch einen para- oder ortho-ständigen Elektronendonator (Hydroxyl- oder Methoxygruppe) aktiviert sein muß<sup>4)</sup>.

Ob es nach der Aufspaltung der Benzylaminstruktur zu einer Ausbildung der Stilbendoppelbindungen kommt, hängt von der Lage der Chloratome zu den am benachbarten C-Atom befindlichen H-Atomen ab, sowie von der Größe des Gewinns an Resonanzenergie. CKE- und Hofmann-Abbau verhalten sich auch in dieser Beziehung verschieden. Daß am Berbamin beide Abbaureaktionen nahezu gleichartig verlaufen, ist ein Sonderfall und hängt mit dem sterischen Aufbau des Berbaminmoleküls zusammen.

Im Oxyacanthin, das sich vom Berbamin nur durch die Lage seiner Ätherbrücke in der unteren Molekülhälfte unterscheidet, liegen die räumlichen Verhältnisse viel unübersichtlicher als im Berbamin. Hier ergibt der Hofmann-Abbau in über 70% Ausbeute die Bis-Stilbenbase, während der CKE-Abbau ebenfalls anomal verläuft.\*)

Durch die Modellbetrachtungen war die Stellung des Chloratoms im Chlor-Berbaminmethyläther-diurethan mit sehr großer Wahrscheinlichkeit am Kohlenstoffatom  $C_{(7)}$  festgelegt. Diese Annahme konnte auch durch spektroskopische Untersuchungen bekräftigt werden.

Die Bildung einer coplanaren trans-Stilbenkonfiguration muß sich im UV-Spektrum durch eine deutliche bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums nachweisen lassen. Tatsächlich zeigen die UV-Spektren der Aufspaltungsprodukte mit CKE (Abb. 2, II), verglichen mit dem Spektrum des Berbaminmethyläthers (Abb. 2, I), eine starke Resonanzbande hoher Intensität zwischen 320–325  $m\mu$ . Demgegenüber sollte die Doppelbindung  $\Delta^{1,9}$ -cis wegen der

\*) Wird der CKE-Abbau ohne den üblichen Zusatz von 15%iger Natronlauge ausgeführt, so entsteht beim Oxyacanthin ein Dichlor-Oxyacanthinmethyläther-diurethan, während sich beim Berbamin auch unter diesen Reaktionsbedingungen die Doppelbindung  $\Delta^{1',9'}$ -trans ausbildet. Am Dichlor-diurethan des Oxyacanthinmethyläthers gelingt mit alkohol. Kalilauge zumindest die Einführung einer Stilbendoppelbindung. Noch unveröffentlicht.

<sup>4)</sup> J. Knabe, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 289, 479 (1956).

Resonanzentkopplung der Benzolkerne A und B keinen Einfluß auf die Lage und Intensität der Absorptionsbanden haben und mittels UV-Spektrum nicht nachweisbar sein. Das vor kurzem von Tomita und Ishii<sup>5)</sup> veröffentlichte UV-Spektrum der Berbaminmethyläthermethinbase A bestätigt diese Überlegungen (Abb. 2, III). Die Intensität der für coplanare trans-Stilbenkonfiguration entscheidenden Absorptionsbande bei 320—325 m $\mu$  liegt sogar noch unter der des 1-Chlor-Berbaminmethyläther-diurethans und ist nur als Schulter ausgeprägt.

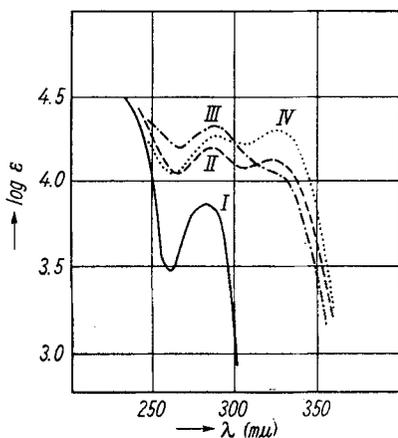


Abb. 2

- I ——— Berbaminmethyläther
- II - - - - 1-Chlor-Berbaminmethylätherdiurethan
- III - · - · - Berbaminmethyläther-methinbase A
- IV ······· 1-Oxy-Berbaminmethyläther-methinbase A, FP. 147° u. 198°

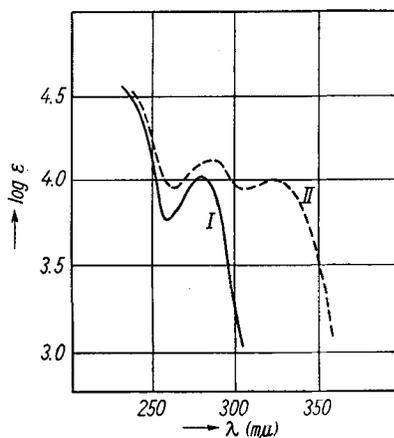


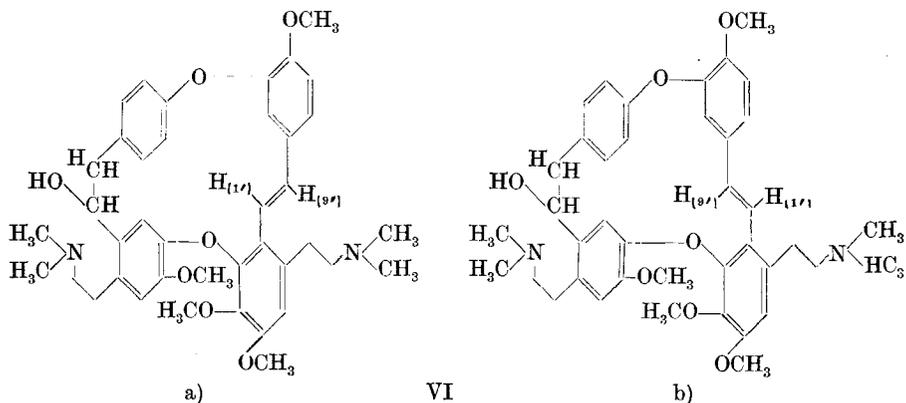
Abb. 3

- I - - - - 1-Oxy-Berbaminmethyläther-N<sub>(2)</sub>-monourethan
- II ——— 1-Oxy-Berbaminmethylätherdiurethan

Bei der Reduktion des 1-Oxy-, bzw. 1-Chlor-Berbaminmethyläther-diurethans (IIa, IIb) mit Lithiumalanat entstanden zwei isomere 1-Oxy-Berbaminmethyläther-methinbasen A (III), FP. 198° und FP. 147°, deren UV-Spektren bei 325 m $\mu$  die für coplanare trans-Stilbenkonfiguration typische Resonanzbande besaßen ( $\log \epsilon = 4,304$ ) und in ihrem Kurvenverlauf völlig übereinstimmten (Abb. 2, IV). Im IR-Spektrum waren dagegen im Bereich von 1080—1110  $\text{cm}^{-1}$  deutliche Unterschiede in der Absorption zu erkennen. Den Isomeren sind mit großer Wahrscheinlichkeit die Konstellationen VIa und VIb zuzuordnen.

Die Bildung beider Lagen ist nur aus dem Stuart-Modell des Berbaminmethyläthers ersichtlich. In diesem Fall kann auch die Strukturformel III des Berbaminmethyläthers keine Erklärung geben, da im Molekül die Atome C<sub>(1')</sub> und C<sub>(9')</sub> nicht nebeneinander, sondern „hintereinander“ liegen, d. h. die Bindungsachse C<sub>(1')</sub>—C<sub>(9')</sub> steht senkrecht auf der Ebene der Benzolkerne C und D. Um eine coplanare trans-Stilbenkonfiguration auszubilden, müssen die beiden C-Atome um 90° gedreht werden. Diese Drehung kann entweder nach links oder nach rechts erfolgen. Da beide entstehenden Verbindungen die gleiche coplanare Lage besitzen, müssen auch ihre UV-Spektren identisch sein.

<sup>5)</sup> M. Tomita und H. Ishii, J. pharm. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 76, 1322 (1956).



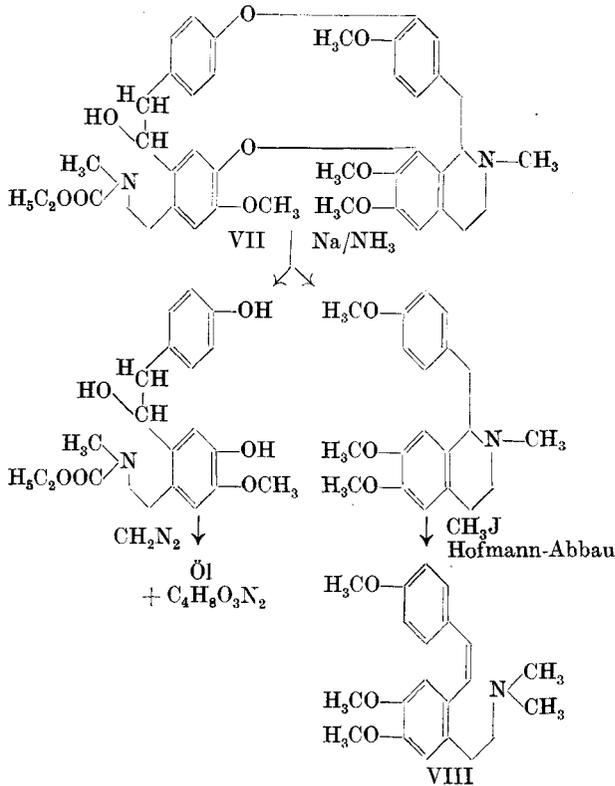
Die Stellung des Chloratoms am Kohlenstoffatom  $C_{(1)}$  galt es auch chemisch zu beweisen. Wie oben erwähnt, tritt die CKE-Spaltung nur dann ein, wenn zur Benzylamino-Gruppierung in ortho- oder para-Stellung ein Elektronendonator (= Methoxygruppe) steht, der eine zusätzliche Polarisierung der C-N-Bindung bewirkt. Bei einer unsymmetrischen Anordnung der Methoxygruppen an den Benzolkernen A und C müßte eine unterschiedliche Stärke der Polarisierung und eine verschiedene Stabilität der  $C_{(1)}-N_{(2)}$ - und  $C_{(1')} - N_{(2')}$ -Bindungen resultieren. Die Aufspaltung der Tetrahydroisochinolinringe mit CKE sollte demnach nicht gleichzeitig, sondern nacheinander erfolgen. Da wegen der Methoxygruppe am  $C_{(7')}$ -Atom der polarisierende Einfluß der Methoxygruppe am  $C_{(6')}$  auf die  $C_{(1')} - N_{(2')}$ -Bindung abgeschwächt ist, war zu erwarten, daß der Tetrahydroisochinolinring  $A_1$  mit CKE zuerst aufgespalten wird. Bei der Einwirkung einer nur für die Aufspaltung eines Tetrahydroisochinolinringes berechneten Menge CKE entstand in 90% Ausbeute eine basische Verbindung, die mit Silbernitrat eine Fällung von Silberchlorid ergab und nach der Aufarbeitung, bei der das Cl-Atom gegen OH ausgetauscht wird, in warzenförmigen Kristallen vom Schmelzpunkt  $203^\circ$  anfiel. Das UV-Spektrum zeigte keine Resonanzbande (Abb. 3, I). Die Analyse stimmte auf eine Verbindung mit nur einem aufgesprengten Tetrahydroisochinolinring. Der Verbindung konnte demzufolge nur die Konstitution eines 1-Oxy-Berbaminmethyläther- $N_{(2)}$ -monourethans (VII) zukommen.

Läßt man auf das Monourethan ein weiteres Mol CKE einwirken, so wird auch der zweite Tetrahydroisochinolinring geöffnet unter Bildung von 1-Oxy-Berbaminmethyläther-diurethan (IIb). Im UV-Spektrum ist nun die coplanare trans-Stilbenkonfiguration deutlich zu erkennen (Abb. 3, II).

Das Monourethan wurde nach den Angaben von Tomita<sup>6)</sup> der Spaltung mit Natrium in flüssigem Ammoniak unterworfen. Die entstandene Nichtphenolbase wurde mit Methyljodid quaternisiert und durch Hofmann-Abbau in die Methinbase des Armevinmethyläthers (VIII) überführt, FP.  $86^\circ$  (Tomita: FP.  $86^\circ$ ). Ein

<sup>6)</sup> M. Tomita, E. Fujita, F. Murai, J. pharm. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 71, 226, 301, 1035, 1039 (1951).

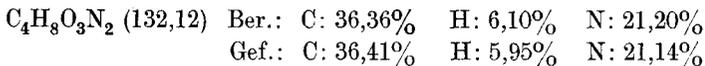
Mischschmelzpunkt mit Arnepavinmethyläther-methinbase (FP. 87°) ergab keine Depression (FP. 86°).



Damit war bewiesen, daß der Tetrahydroisochinolinring A<sub>1</sub> des Berbaminmethyläthers durch CKE zuerst aufgespalten wird, und daß die Hydroxylgruppe, bzw. das Chloratom am C<sub>(1)</sub>-Atom stehen muß.

Das nichtbasische, phenolische Spaltstück wurde nicht identifiziert, sondern sofort mit Diazomethan methyliert. Aus dem entstandenen hellbraunen Öl mit aromatisch-fruchteterartigem Geruch schieden sich Kristalle ab (13 mg), die sich nach Dekantieren des Öles aus Benzol oder Toluol umkristallisieren ließen und zwischen 100—120° sublimierten. FP. (im zugeschmolzenen Röhrchen): 164°.

Aus der Elementaranalyse folgt eine Summenformel (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)<sub>x</sub> und für x = 1 ein Molekulargewicht von 132,12. Daraus berechnen sich die Werte:



Im UV-Spektrum sind keine Benzolbanden zu erkennen. Eine Verbindung mit x > 1 kann daher fast mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Wegen der breiten Absorptionsbanden im IR-Spektrum lassen sich lediglich die Banden von CO-, NH- und Wasserstoffbrückenbindungen nachweisen. Es wird vermutet, daß ent-

weder bei der Natriumpaltung oder der Methylierung mit Diazomethan eine Abspaltung des Urethanrestes eingetreten ist. Zur Klärung des Reaktionsverlaufes und der Konstitution dieser Verbindung wurden Modellversuche mit Laudanosinurethan und anderen Urethanderivaten eingeleitet. Eine Untersuchung des Öles, das nicht einheitlich zu sein scheint, steht noch aus.

Dem Fonds der Chemie sind wir für Unterstützung der Arbeit zu Dank verpflichtet.

### Beschreibung der Versuche

#### 1-Chlor-Berbaminmethyläther-diurethan

1,25 g Berbaminmethyläther wurden in 25 ccm Chloroform gelöst, mit 1,5 ccm Chlorkohlensäureäthylester (CKE) versetzt und mit 20 ccm 15%iger Natronlauge geschüttelt. Danach wurden nochmals 1,5 ccm CKE zugesetzt, 30 Minuten weitergeschüttelt und über Nacht stehengelassen. Die Chloroformlösung wurde abgetrennt und im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Es hinterblieb ein hellbraunes Öl, das im Hochvakuum amorph erstarrte. Nach Lösen in 200 ccm Äthanol und Versetzen mit Ligroin bis zur beginnenden Trübung wurde der Alkohol langsam abdestilliert und beim Einsetzen einer Trübung die Destillation abgebrochen. Beim langsamen Erkalten schied sich ein farbloses Pulver ab. FP. etwa 82°.

Ausbeute: fast quantitativ (1,57 g).

Beilsteinprobe: positiv.

Mit alkohol. Silbernitratlösung ergab die alkohol. Lösung des Urethans bereits in der Kälte Abscheidung von Silberchlorid.

Drehung: 171,1 mg / 20 ccm Äthanol,  $l = 2$  dm,  $\alpha = -0,60^\circ$

$$[\alpha]_D^{20} = -35,1^\circ \quad (c = 0,856, \text{Äthanol})$$

UV-Spektrum:  $\lambda_{\min} = 265 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 11500$ ;  $\lambda_{\min} = 308 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 12330$   
 $\lambda_{\max} = 287 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 15880$ ;  $\lambda_{\max} = 322 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 13350$

Elementaranalyse:

$C_{44}H_{51}O_{10}N_2Cl$ (803,32)	Ber.: C 65,82%	H 6,40%
	Gef.: „ 66,10%	„ 6,51%

#### 1-Oxy-Berbaminmethyläther-methinbase A, FP. 198°

0,5 g 1-Oxy-Berbaminmethyläther-diurethan, das aus 1-Chlor-Berbaminmethyläther-diurethan mit alkohol. Kalilauge erhalten worden war, wurden in 100 ccm abs. Äther gelöst und eine Suspension von 0,3 g Lithiumalanat in 50 ccm abs. Äther tropfenweise unter Rühren zugegeben, wobei sofort eine weiße Fällung eintrat. Nach zweistündigem Sieden am Rückfluß wurde der Überschuß an Lithiumalanat durch vorsichtige Zugabe von 10 ccm getrocknetem Essigester beseitigt, wozu nochmals 15 Minuten zum Sieden erhitzt wurde. Die erkaltete Lösung wurde mit 15%iger eiskalter Salzsäure versetzt, die Ätherphase im Scheidetrichter abgetrennt, zur salzsauren Lösung etwa 5 g Seignettesalz zugesetzt, um eine Abscheidung des Aluminiums als Aluminiumhydroxyd zu verhindern, mit 30% iger Natronlauge stark alkalisch gemacht und die ausgefallene Base mehrmals mit Äther extrahiert. Schon vor dem Einengen des Äthers begannen sich warzenförmige Kristalle abzuscheiden. FP. 198° (Block). Ausbeute: 0,4 g.

Drehung: 265,2 mg / 25 ccm Äthanol,  $l = 2$  dm,  $\alpha = -0,16^\circ$

$$[\alpha]_D^{20} = -7,54^\circ \quad (c = 1,061, \text{Äthanol})$$

UV-Spektrum:  $\lambda_{\min} = 262,5 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 11430$ ;  $\lambda_{\min} = 308 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 16870$   
 $\lambda_{\max} = 290 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 18820$ ;  $\lambda_{\max} = 325 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 19770$

Elementaranalyse:

$C_{40}H_{48}O_7N_2$ (668,84)	Ber.: C 71,83%	H 7,23%
	Gef.: „ 71,50%	„ 7,24%

## 1-Oxy-Berbaminmethyläther-methinbase A, FP. 147°

1,3 g 1-Chlor-Berbaminmethyläther-diurethan, in 100 ccm abs. Äther gelöst, wurden mit 0,7 g Lithiumalanat in 50 ccm abs. Äther analog obiger Vorschrift umgesetzt. Beim Aufarbeiten wurde der Lithiumalanat-Komplex jedoch nicht mit Essigester beseitigt, sondern die Lösung direkt mit eisgekühlter 15%iger Salzsäure versetzt. Nach dem Einengen des Äthers schieden sich warzenförmige Kristalle ab. FP. 147° (Block).

Drehung: 933,0 mg / 25 ccm Äthanol,  $l = 2$  dm,  $\alpha = -0,78^\circ$

$$[\alpha]_D^{19} = -10,45^\circ \quad (c = 3,732, \text{Äthanol})$$

UV-Spektrum:  $\lambda_{\min} = 262,5 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 10900$ ;  $\lambda_{\min} = 308 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 16750$   
 $\lambda_{\max} = 290 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 18660$ ;  $\lambda_{\max} = 325 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 20130$ .

Elementaranalyse:

$C_{40}H_{48}O_7N_2$ (668,84)	Ber.: C 71,83%	H 7,23%
	Gef.: „ 71,81%	„ 7,28%

1-Oxy-Berbaminmethyläther-N<sub>(2)</sub>monourethan

Zu einer Lösung von 0,279 g CKE in 500 ccm Chloroform wurde die äquimolare Menge (1,598 g) Berbaminmethyläther, gelöst in 100 ccm Chloroform, schnell hinzugegeben und 10 Minuten kräftig geschüttelt. Nach Stehen über Nacht konnten der Chloroformlösung mit 3%iger Salzsäure nur geringe Mengen basischer Stoffe entzogen werden. Das salzsaure Salz des Reaktionsproduktes mußte demnach schwerlöslich sein. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erstarrte die Verbindung amorph. Die Beilsteinprobe war stark positiv. Die Verbindung wurde in 50 ccm Aceton gelöst und 10 ccm 15%ige Salzsäure zugefügt. Nach Verdunsten des Acetons kristallisierte das Hydrochlorid in silberglänzenden Blättchen aus. Nach dem Abfiltrieren wurden die Kristalle in der Hitze in etwa 1000 ccm Wasser gelöst, schnell auf Zimmertemperatur abgekühlt und sofort mit Ammoniak die Base gefällt, da sonst sehr schnell das Hydrochlorid wieder auskristallisiert. Die freie Base wurde mehrmals mit Äther extrahiert, die vereinigten Ätherextrakte mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei sich das 1-Oxy-Berbaminmethyläther-N<sub>(2)</sub>-monourethan in warzenförmigen Kristallen abschied. FP. 203° (Block).

Ausbeute: 1,69 g (90%)

Beilsteinprobe: negativ; Silbernitratprobe: negativ

Drehung: 219,0 mg / 20 ccm Äthanol,  $l = 2$  dm,  $\alpha = -1,65^\circ$

$$[\alpha]_D^{20} = -75,34^\circ \quad (c = 1,095, \text{Äthanol})$$

UV-Spektrum:  $\lambda_{\min} = 260 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 6110$ ;  $\lambda_{\max} = 280 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 10470$

Elementaranalyse:

$C_{41}H_{48}O_9N_2$ (712,81)	Ber.: C 69,08%	H 6,79%
	Gef.: „ 69,09%	„ 6,90%

Aufspaltung von 1-Oxy-Berbaminmethyläther-N<sub>(2)</sub>-monourethan mit CKE

Die Lösung von 0,3 g 1-Oxy-Berbaminmethyläther-N<sub>(2)</sub>-monourethan in 10 ccm Chloroform wurde mit 0,4 ccm CKE und 5 ccm 15%iger Natronlauge 15 Minuten geschüttelt, nochmals 0,4 ccm CKE zugegeben und 15 Minuten weitergeschüttelt. Die Aufarbeitung verlief wie oben beschrieben. Aus Äthanol kristallisierte das 1-Oxy-Berbaminmethyläther-diurethan in Warzen: FP. 192° (sintern ab 188°).

Beilstein- und Silbernitratprobe: negativ.

Drehung: 243,0 mg / 15 ccm Äthanol,  $l = 2$  dm,  $\alpha = -0,59^\circ$

$$[\alpha]_D^{15} = -18,2^\circ \quad (c = 1,620, \text{Äthanol})$$

UV-Spektrum:  $\lambda_{\min} = 262,5 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 9020$ ;  $\lambda_{\min} = 309 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 9020$   
 $\lambda_{\max} = 287 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 13200$ ;  $\lambda_{\max} = 322 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 10125$ .

### Spaltung von 1-Oxy-Berbaminmethyläther-N<sub>(2)</sub>-monourethan mit Natrium in flüssigem Ammoniak

Unter Rühren wurden zu 300 ccm flüssigem Ammoniak 0,5 g met. Natrium in kleinen Stückchen eingetragen, eine Lösung von 0,6 g 1-Oxy-Berbaminmethyläther-N<sub>(2)</sub>-monourethan in 10 ccm absol. Toluol tropfenweise zugegeben und das Rühren unter Feuchtigkeitsausschluß solange fortgesetzt, bis die tiefblaue Farbe der Lösung verschwand (etwa 1 Stunde). Das Reaktionsgefäß wurde offen über Nacht stehengelassen, zu dem Rückstand 100 ccm Wasser gegeben und mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit verd. Natronlauge geschüttelt und die natronalkalische mit der wäßrigen Lösung vereinigt.

Die Ätherlösung wurde mit 3%iger Salzsäure geschüttelt. Beim Alkalisieren der salzsauren Lösung mit Ammoniak schied sich ein weißer Niederschlag ab. Das nichtphenolische Spaltstück war also basisch. Der Niederschlag wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verjagt. Es hinterblieben 0,12 g eines hellbraunen Öles.

Die natronalkalische Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und wiederholt mit Äther extrahiert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Entfernen des Äthers hinterblieben 0,1 g eines dunkelbraunen, stark nach Phenol riechenden Öles.

### Hofmann-Abbau der Nicht-Phenolbase

0,12 g der Nicht-Phenolbase (= Armepevinmethyläther) wurden in wenig Methanol gelöst und mit einem Überschuß an Methyljodid auf dem Wasserbad 2 Stunden erhitzt. Nach dem Entfernen des überschüssigen Methyljodids kristallisierte beim Erkalten das Jodmethylat in länglichen Kristallen aus. Aus Methanol umkristallisiert schmolzen die noch etwas bräunlichen Kristalle bei 134° (Tomita: 135—136°).

Das Jodmethylat wurde nach den Angaben von Tomita<sup>6)</sup> mit einer Lösung von 0,5 g Natriumhydroxyd in 7 ccm Methanol 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, das Lösungsmittel abdestilliert, 20 ccm Wasser zugegeben und mit Äther mehrfach extrahiert. Die Ätherextrakte wurden mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Verjagen des Äthers blieben 0,055 g eines farblosen Öles zurück. Es wurde mit einigen Tropfen Petroläther versetzt und im Eisschrank über Nacht stehengelassen, wobei sich kleine Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 86° abschieden. Die Kristalle ergaben mit Armepevinmethyläther-methinbase A, FP. 87°, keine Depression des Mischschmelzpunktes.

UV-Spektrum:  $\lambda_{\min} = 258 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 7010$ ;  $\lambda_{\min} = 316 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 21900$   
 $\lambda_{\max} = 298 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 23020$ ;  $\lambda_{\max} = 327 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 24270$ .

### Methylierung des phenolischen Spaltproduktes mit Diazomethan

Das phenolische Spaltprodukt wurde selbst nicht identifiziert, sondern sofort in 10 ccm Methanol gelöst und mit 50 ccm einer ätherischen Diazomethanlösung, die aus 2 g Nitrosomethylarnstoff gewonnen worden war, versetzt und über Nacht stehengelassen.

Die Lösung wurde vom Äther befreit und nochmals mit 50 ccm ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Am nächsten Tag wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl hatte einen angenehm aromatischen, anisartigen Geruch. Aus dem Öl schieden sich nach einigem Stehen Kristalle ab, die mechanisch abgetrennt wurden. Ausbeute 13 mg, die jedoch noch durch anhaftendes Öl verunreinigt waren. Zur Reinigung wurde viermal aus absol. Toluol umkristallisiert. Trotzdem waren die erhaltenen farblosen Kristalle (5 mg) noch nicht rein, wie die Analyse zeigte (Gef.: C 37,25%, H 5,54%). Die Mutterlauge wurden eingeengt und die Kristalle durch Sublimation gereinigt.

Sublimationspunkt: zwischen 100 und 120°.

Schmelzpunkt (im zugeschmolzenen Röhrchen): 164° (Block).

Aus der erneuten Elementaranalyse errechnet sich eine Summenformel (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)<sub>x</sub> und für x = 1 ein Molekulargewicht von 132,12.

Elementaranalyse:

$C_4H_8O_3N_2$ (132,12)	Ber.: C 36,36%	H 6,10%	N 21,20%
	Gef.: „ 36,41%	„ 5,95%	„ 21,14%.

Alle angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Die Elementaranalysen wurden von Dr. A. Schoeller, Kronach/Ofr., vorgenommen.

Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte im Unicam-Spektrophotometer in methanolischer Lösung.

1596. W. Awe und W. Winkler

## Über die Alkaloide des Klatschmohns\*)\*\*)

Aus dem Institut für Angewandte Pharmazie der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 5. Juli 1957)

Rhoeadin, das Hauptalkaloid von *Papaver Rhoeas* aus der Familie der *Papaveraceae*, findet sich nach unseren Erfahrungen<sup>1)</sup> bis zu etwa 0,06% vornehmlich in den Blütenblättern und Kapseln dieser Pflanze und wurde zuerst von O. Hesse<sup>2)</sup> im Jahre 1866 isoliert. O. Hesse beobachtete außerdem, daß Rhoeadin beim Erhitzen in saurer Lösung unter Rotfärbung eine Umwandlung erleidet und nach dem Alkalisieren nur als Rhoeagenin wiedergewonnen werden kann. Rhoeadin und Rhoeagenin hielt er zunächst für Isomere und vermutete ohne exakte Anhaltspunkte in den Blütenblättern neben Rhoeadin ein zweites, frucht mit Rhoeagenin identisches Alkaloid. 1906 konnte V. Pavesi<sup>3)</sup> das Rhoeadin in fast allen Teilen von *Papaver Rhoeas* nachweisen. In den dreißiger Jahren haben etwa gleichzeitig W. Awe<sup>4)</sup> und E. Späth<sup>5)</sup> Rhoeadin und Rhoeagenin erneut untersucht. Während E. Späth hauptsächlich Rhoeagenin aus Blütenblättern isolierte, gelang es W. Awe aus Kapseln und Blütenblättern Rhoeadin, frei von Rhoeagenin, zu gewinnen. Beide Bearbeiter fanden erneut, daß Rhoeadin beim Aufbewahren in saurer Lösung diese rot färbt und daher bei saurer Aufarbeitung zumindest teilweise zu Rhoeagenin gespalten wird. In jüngster Zeit erwähnt S. Pfeifer<sup>6)</sup> bei der Isolierung von Narkotolin aus Opiumzubereitungen die Abtrennung dieser Phenolbase vom begleitenden Rhoeadin und Rhoeagenin. Nach diesem Befund muß daher auch *Papaver somniferum* Rhoeadin und Rhoeagenin führen, es sei denn, daß die hier offenbar dem Rhoeadin zugeschriebene Rotfärbung\*\*\*), auf das in der

\*) Herrn Prof. Dr. Dr. O. Keller zum 80. Geburtstag gewidmet.

\*\*) 3. Mittlg. über die Inhaltsstoffe von *Papaver Rhoeas* (s. hierzu Lit.-Angabe 4).

\*\*\*) W. Awe, Einige Mitteilungen über Mohnalkaloide, insbesondere das Rhoeadin (s. Vortragsreferate: Dtsch. Apotheker-Ztg. 97, 559 (1957), Pharm. Ztg. 102, 729 (1957)).

<sup>1)</sup> W. Winkler, Diss. Braunschweig 1957.

<sup>2)</sup> O. Hesse, Liebigs Ann. Chem. 140, 145 (1866); 149, 35 (1869); Liebigs Ann. Chem. 140 (1866), Suppl.-Bd. IV, 50; Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 228, 7 (1890).

<sup>3)</sup> V. Pavesi, Atti, R. Istituto, Bot. Univ. Pavia 9 (1906). Chem. Zbl. 1906, I, 690.

<sup>4)</sup> W. Awe, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 274, 439/45 (1936), 1. Mittlg.; Forsch. u. Fortschr., 15, 117—118 (1939); Habilitationsschrift Göttingen 1939, auszugsweise veröffentlicht im Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 279, 116/34 (1941), 2. Mittlg.

<sup>5)</sup> E. Späth, L. Schmid und H. Sternberg, Mh. Chem. 68, 33 (1936).

<sup>6)</sup> S. Pfeifer, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 290, 209 (1957).