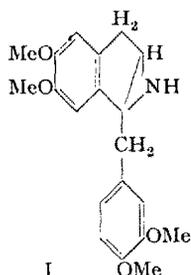


Konstitution und Bildungsmechanismus des Pavins¹

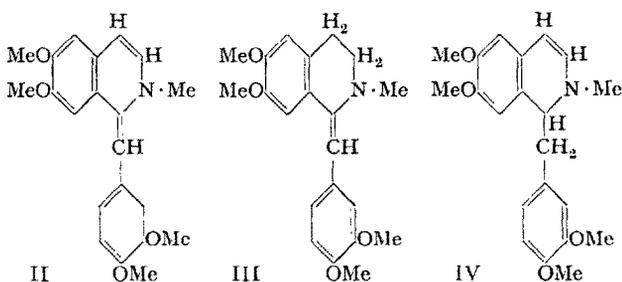
Für das Pavin, ein Reduktionsprodukt des Papaverins², hat F. L. PYMAN die Konstitutionsformel I aufgestellt³. Nun läßt sich aber N-Methyl-pavin durch konz. Brom- oder Jodwasserstoffsäure glatt entmethylieren, und die Rückmethylierbarkeit des Verseifungsproduktes zu N-Methyl-pavin-jodmethylat beweist, daß das Pavinskelett hierbei erhalten bleibt. Das spricht entscheidend gegen die Formel I, die einen Äthylenimin-



ring enthält, der durch Mineralsäuren spielend leicht aufgespalten werden sollte. Ebenso spricht gegen diese Formel, daß wir bei der Oxydation des Pavins oder seiner *des*-Base niemals auch nur spurenweise Veratrumaldehyd oder Veratrumensäure erhielten.

Ein neuer Strukturvorschlag ergibt sich nun auf Grund einer neuen, quantitativ verlaufenden Bildungsweise des Pavinskeletts.

Bereits vor längerer Zeit hatten wir das aus Papaverin-jodmethylat mit Natriumalkoholat erhaltliche N-Methyl-dihydro-isopapaverin (II) durch katalytische Hydrierung in eine Dihydroverbindung übergeführt, für die die Formeln III und IV zur Wahl standen. Aus der Annahme heraus, daß in II die Doppelbindung in der 3,4-Stellung weniger sterisch gehindert und daher leichter hydrierbar sein könnte als die zwischen den Benzolkernen stehende Doppelbindung, hatten wir für die Dihydrobase die Konstitution III angenommen⁴. Tatsächlich hat aber die aus II erhaltene Dihydrobase die Konstitution IV.

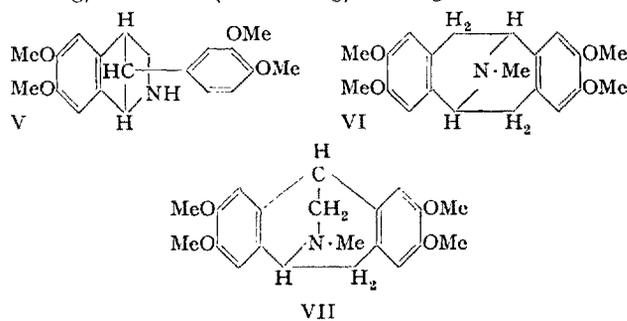


Während nämlich eine aus dem Jodmethylat des synthetisch gewonnenen 3,4-Dihydro-papaverins dargestellte, mit der aus II erhaltenen Dihydroverbindung isomere Dihydrobase vom Schmelzpunkt 117–118° der einwandfreien Konstitution III mit Ozon Veratrumaldehyd und Veratrumensäure liefert, gibt die aus II erhaltene Dihydrobase vom Schmelzpunkt 130–131° mit Ozon auch nicht spurenweise Veratrumaldehyd oder Veratrumensäure. Das beweist, daß sie nicht die Konsti-

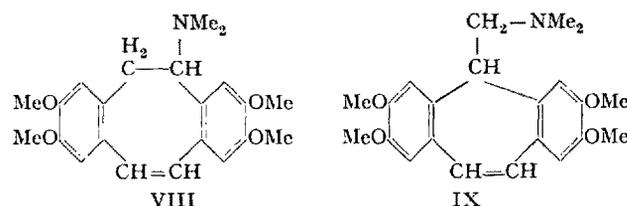
tution III haben, also auch zu der aus 3,4-Dihydro-papaverin dargestellten Base III nicht im Verhältnis der *cis-trans*-Isomerie stehen kann. Es muß ihr danach sowie wegen ihrer Bildung aus N-Methylisopapaverin (II) und wegen ihrer weiteren Überführbarkeit in Laudanosin die Konstitution IV des N-Methyl-1,2-dihydro-papaverins zukommen. Bei der katalytischen Hydrierung von II wird unter den von uns gewählten Bedingungen eigenartigerweise ausschließlich die zwischen den aromatischen Ringen liegende Doppelbindung hydriert.

Während sich nun die Dihydrobase III mit Brom- oder Jodwasserstoffsäure glatt entmethylieren läßt, ohne daß die Doppelbindung verschwindet oder das Gerüst des Moleküls sich ändert – das Produkt der Entmethylierung ist zu Laudanosolin hydrierbar –, geht das N-Methyl-1,2-dihydro-papaverin (IV) beim Kochen mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure unter Verseifung der Methoxygruppen und unter Verschwinden der Doppelbindung quantitativ in das bei 215–220° schmelzende Bromhydrat des N-Methyl-norpavins über. Seine Rückmethylierung liefert quantitativ das quartäre Salz des N-Methylpavins; es war identisch mit einem aus Pavin dargestellten Vergleichspräparat. Die Überführung von III in ein Pavinderivat ist auch ohne gleichzeitige Entmethylierung möglich; beim Erwärmen mit sirupöser Phosphorsäure geht die Base III in etwa 50% Ausbeute in N-Methyl-pavin über.

Das Verschwinden der Doppelbindung in der 3,4-Stellung des N-Methyl-1,2-dihydro-papaverins (III) bei diesen Übergängen muß darauf beruhen, daß sich an sie ein Teil des Moleküls anlagert. Aus sterischen Gründen kommt nur eine Anlagerung der in III zum Veratrolrest führenden CH₂-Gruppe unter Bildung von V¹ oder eine Anlagerung des Veratrolrestes selbst mit dem p-Wasserstoffatom unter Bildung von VI (mit 8-Ring) bzw. VII (mit 7-Ring) in Frage.



Nur von den Formeln VI und VII lassen sich *des*-Basen (VIII bzw. IX) ableiten, die die beim HOFMANN-schen Abbau entstandene Doppelbindung in einem Ring enthalten, deren Oxydation also zu einer Dicarbonsäure mit gleichviel Kohlenstoffatomen führen muß, so wie dies PYMAN beobachtet hat. Diese Formeln erklären auch allein zwanglos, warum aus Pavin und seinen Abbauprodukten durch Oxydation niemals Veratrumensäure erhalten wird.



¹ Vorläufige Mitteilung aus dem Institut für organische Chemie der Techn. Hochschule in Darmstadt. Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. PAUL KARRER, Zürich, zum 60. Geburtstag gewidmet.

² Vgl. T. A. HENRY, *The Plant Alkaloids* (1939) p. 190.

³ J. Chem. Soc. 107, 176 (1915).

⁴ C. SCHÖPF und K. THIERFELDER, *Liebigs Ann.* 497, 22 (1932).

¹ Die Bildung eines 4-Ringes wäre auch denkbar, erscheint aber gegenüber V als unwahrscheinlich.

Die Entscheidung zwischen den Formeln VI und VII hat sich bisher noch nicht treffen lassen. Der oxydative Abbau der *des*-Base hat uns eine Reihe von Oxydationsprodukten geliefert, deren Konstitution aber noch nicht geklärt werden konnte; nur Metahemipinsäure konnte identifiziert werden. Es muß also vorläufig noch offen bleiben, ob Pavin der Konstitution VI oder VII entspricht. Hat es die Konstitution VI, so wäre das deshalb von besonderem Interesse, weil dann bei den Abbauprodukten des Pavins, die Derivate des 1,2,5,6-Dibenzo-cyclooctadien-(1,5)-Rings darstellen, neuartige Isomererscheinungen zu erwarten sind, die zum Teil den bei den isomeren Disalicyliden beobachteten¹ entsprechen könnten.

Mit dem Übergang zum Pavinskelett sind einige auffallende Änderungen im chemischen Verhalten verbunden. So geht z. B. das Jodmethylat der *des*-Base des Pavins schon beim Kochen mit Wasser bzw. Alkohol unter Abspaltung von Trimethylamin-jodhydrat in einen Alkohol bzw. Äther über, und erleidet keineswegs, wie man erwarten sollte, besonders leicht den HORMANNSchen Abbau. Auch die Bildung eines Neutralkörpers der Summenformel $C_{20}H_{22}O_5$ vom Schmelzpunkt 215–217° schon bei der ersten Stufe des HORMANNSchen Abbaus neben der Bildung der *des*-Base VIII bzw. IX gehört zu den überraschenden Reaktionen dieses Ringsystems, die durch weitere Untersuchungen geklärt werden müssen.

Durch die vorliegende Untersuchung ist der Mechanismus der Bildung des N-Methyl-pavins bei der Reduktion des Papaverin-jodmethylats mit Zinn und Salzsäure geklärt. Offenbar ist das erste Reduktionsprodukt das hierbei nicht faßbare N-Methyl-1,2-dihydro-papaverin (IV), das unter dem Einfluß der Salzsäure sich zum Teil zu dem nicht weiter reduzierbaren N-Methyl-pavin stabilisiert, zum größten Teil aber zu Laudanosin weiter reduziert wird. In analoger Weise muß bei der Reduktion des Papaverins das Pavin über das noch unbekannt 1,2-Dihydro-papaverin (IV; NH statt NMe) gebildet werden. Bei rasch verlaufender Reduktion mit Zinn, das mit 1,6% Antimon legiert ist, entsteht dabei praktisch kein Pavin, da die Weiterreduktion zu Tetrahydropapaverin schneller als die Stabilisierung zum Pavinsystem erfolgt. Bei langsamerer Reduktion mit reinem Zinn tritt dagegen Pavinbildung bis zu 35% der Theorie ein².

An der Durchführung der vorstehenden Arbeit waren Fr. M. BORMUTH, Fr. L. SCHOTTENHAMMER und Herr W. VOLLRATH beteiligt.

C. SCHÖPF

Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule in Darmstadt, den 16. Februar 1949.

Summary

A new way of formation of N-methyl-pavine from N-methyl-1,2-dihydro-papaverine is described. New structural formulæ for pavine are brought forward as well as the reaction mechanism is cleared up with regard to its formation by the reduction of papaverine with tin and hydrochloric acid.

¹ Vgl. L. ANSCHÜTZ und R. NEHER, Ber. Dtsch. chem. Ges. 77, 634 (1944).

² Beobachtung von K. FALK.

Dependence, in Yeasts, of Phosphate Uptake and Polymerization upon the Occurrence of Glucose Polymerization¹

Accumulation of phosphate by phosphate-deficient, non-dividing yeast cells metabolizing glucose has been shown² to result in the formation of metaphosphate in the cells. The necessity of a metabolizable substrate for phosphate uptake by yeast cells is well known³ while inhibition of carbohydrate metabolism by cyanide inhibits both phosphate uptake and metaphosphate formation. The separation of glucose polymerization (aerobic assimilation) from glucose oxidation by the action of dinitrophenol and azide is well known⁴; the inhibitory action of DNP and azide on phosphate uptake is also known⁵.

Promotion of aerobic assimilation of glucose by yeasts by addition of riboflavin was found to be accompanied by increased phosphate uptake⁶; the rate of glucose oxidation was not accelerated by the riboflavin addition.

The effects of NaN_3 , DNP, and riboflavin on phosphate uptake and polymerization and on glucose consumption and polymerization have been studied concurrently on non-dividing, aerated suspensions of brewer's yeast, *Saccharomyces cerevisiae* (Carlsberg strain No. 237). The techniques employed were: phosphate uptake (labeled P^{32}), phosphate polymerization (WIAME-BRACHET, toluidine blue, quantitative basophily), glucose consumption (colorimetric analysis), and aerobic assimilation (increase in dry weight of non-dividing cells in a non-nitrogenous medium). The cells were rendered phosphate-deficient by growing an initial inoculum of 4.7 g wet weight in 3 passages through WIAME's phosphate-discharging medium (a glucose, ammonium sulfate, succinate buffer without phosphate) during a period of 3 days; only 10% increase in wet weight occurred during the final passage, and the cells had a smaller percentage dry weight than those of the inoculum.

As shown in the Table, $5 \cdot 10^{-4}$ M NaN_3 and $5 \cdot 10^{-4}$ M DNP completely suppress phosphate uptake, phosphate polymerization (basophily), and glucose polymerization, but cause only slight decreases in glucose consumption (oxidation). The control phosphate-deficient cells respond to the addition of phosphate by a marked phosphate uptake and polymerization, and aerobic assimilation of glucose. The smaller inhibitions in basophily and glucose assimilation prompted by 10^{-4} M DNP are identical, within the accuracies of the methods. Addition of riboflavin (10^{-5} M) promoted increases in phosphate uptake, basophily, and dry weight; this concentration of riboflavin is about 100 times that obtainable if all the riboflavin naturally contained in the cells employed were to be released. At the concentrations studied, riboflavin did not antagonize the action of DNP and NaN_3 . Before supplying phosphate to the control cells they have a very low basophily; iodine, and other glycogen stains show an almost complete absence of glycogen. Control cells maintained without phosphate during the test showed no increase in basophily or gain

¹ Presented, in part, before the Society for General Microbiology, London, March 24, 1948.

² J. M. WIAME, *Biochimica et biophysica acta* 3, 234 (1947).

³ L. J. MULLINS, *Biol. Bull.* 83, 326 (1942).

⁴ C. E. CLIFTON, *Adv. in Enzym.* 6, 269 (1946).

⁵ R. D. HOTCHKISS, *Adv. in Enzym.* 4, 153 (1944). — S. SPIEGELMAN, M. D. KAMEN, and R. DUNN, *Fed. Proc.* 5, 99 (1946).

⁶ W. J. NICKERSON and L. J. MULLINS, *Nature* 161, 939 (1948).