

B. Göber, S. Pfeifer, V. Hanuš und G. Engelhardt

Zur Reaktion von Carbinolaminen mit Diazoalkanen

3. Mitteilung

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Humboldt-Universität zu Berlin, dem Institut für Physikalische Chemie der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften Prag und dem Arbeitsbereich für physikalische Methoden der analytischen Chemie am Institut für physikalische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin

(Eingegangen am 4. März 1968)

Diazomethan reagiert mit Cotarnin und Hydrastinin in Gegenwart von Alkoholen unter Bildung der entsprechenden 1-Alkoxy-methyl-tetrahydroisochinoline. Mit höheren Diazoalkanen werden 1-(9-Alkoxy-9-alkyl/aryl)-methyl-tetrahydroisochinoline erhalten. Es entstehen außerdem Nebenprodukte.

Diazomethane reacts with cotarnine and hydrastinine in presence of alcohols forming the corresponding 1-alkoxy-methyl-tetrahydroisochinolines. With higher diazoalkanes 1-(9-alkoxy-9-alkyl/aryl)-methyl-tetrahydroisochinolines are obtained. Some secondary products results also.

Bei der Reaktion von Diazomethan mit Cotarnolin, das bei der Spaltung des Papaveralkaloids Narcotolin entsteht und als Phenolbetain erkannt wurde¹⁾, entsteht in Gegenwart von Methanol nicht das erwartete Cotarnin (Ia), sondern ein Gemisch von Umsetzungsprodukten; pc und dc wurde die Bildung von mindestens 6 basischen Verbindungen nachgewiesen. Das aus dem Basengemisch abgetrennte Hauptprodukt war ein gelbes, viskoses Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Da diese Verbindung kein Phenol mehr darstellte, konnte angenommen werden, daß Cotarnolin zunächst zu Cotarnin methyliert wird, das dann ebenfalls mit Diazomethan reagiert. Daher wurde auch Cotarnin analog behandelt. Hierbei war die Anzahl der Reaktionsprodukte zwar geringer; in der Hauptmenge entstand aber die gleiche Verbindung wie aus Cotarnolin. Beide Öle wurden in die gut kristallisierenden Methojodide überführt, die die gleichen Schmp. aufweisen und im Gemisch ohne Depression schmelzen. Desgleichen sind die UV- und IR-Spektren der beiden Basen identisch.

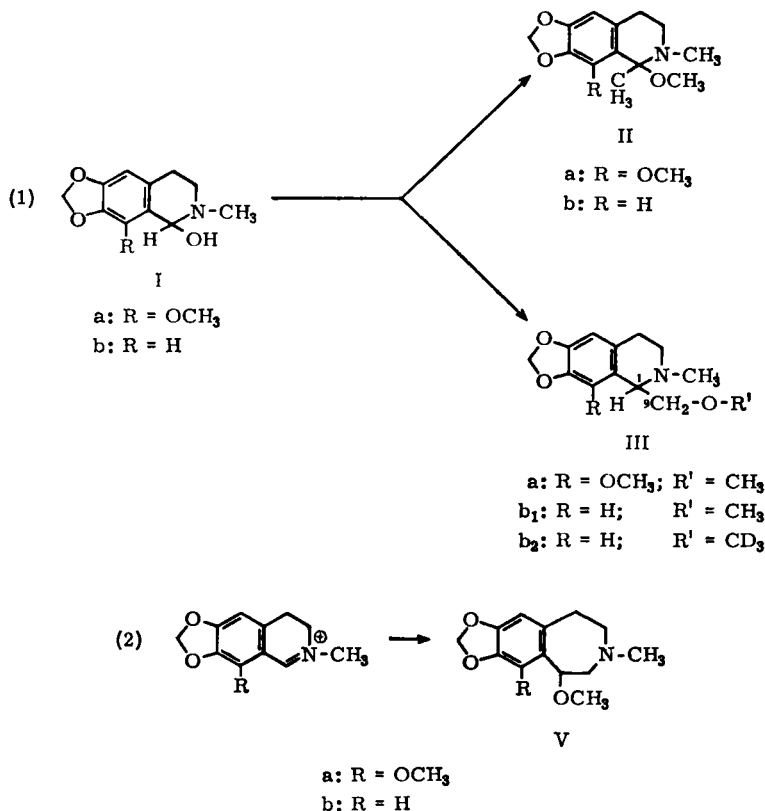
Auch Hydrastinin (Ib) reagierte in methanolischer Lösung mit Diazomethan und zeigte im DC 4 Stoffe. Das Hauptprodukt stellt ebenfalls ein Öl dar, dessen Methojodid gut kristallisiert.

Die einleitenden analytischen Untersuchungen der aus Cotarnin bzw. Cotarnolin sowie Hydrastinin erhaltenen Hauptprodukte erbrachten die Zusammensetzung $C_{14}H_{19}NO_4$ bzw. $C_{13}H_{17}NO_3$ mit zwei bzw. einer Methoxylgruppe. Da ferner beim oxydativen Abbau des Cotarnin-Reaktionsproduktes Cotarnsäure erhalten wurde,

¹⁾ B. Göber und S. Pfeifer, Arch. Pharmaz. 299, 196 (1966).

konnte eine mögliche Veränderung des aromatischen Teils des Moleküls (am C-5) ausgeschlossen werden.

In Anbetracht der Reaktionsverhältnisse der Ausgangsstoffe, vor allem unter Berücksichtigung der beobachteten Stickstoffentwicklung während der Umsetzung, war die Bildung der in den Wegen (1) (vgl. ²⁻⁴) und (2) (vgl. ²) wiedergegebenen Stoffe denkbar.



Die neben der Carbinolamin- und Ammoniumform früher diskutierte Aminoaldehydform⁵) kam, da ihre Existenz in Lösung nach neueren Untersuchungen⁶) ⁷)

²) N. J. Leonard, K. Jann, J. V. Paukstelis und C. K. Steinhardt, J. org. Chemistry 28, 1499 (1963).

³) M. Neeman, M. C. Caserio, J. D. Roberts und W. S. Johnson, Tetrahedron 6, 36 (1959).

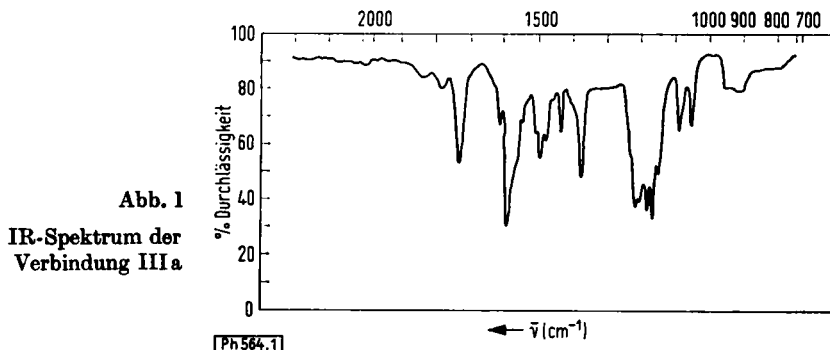
⁴) R. Huisgen, Angew. Chem. 67, 459 (1955).

⁵) E. Coufalík und F. Šantavý, Chem. Listy 47, 1609 (1953).

⁶) D. Beke, Periodica polytechn. [Budapest], chem. Ingenieurwes. 1, 51 (1957).

⁷) K. Györfi, ibid. 3, 367 (1959).

unwahrscheinlich ist, praktisch nicht in Frage. Tatsächlich konnten auch danach zu erwartende ringoffene basische Ketone und Epoxide⁸⁻¹⁰) wegen des Ausbleibens einer Reaktion auf sekundäre Amine und des Fehlens einer C=O-Bande im IR-Spektrum (Abb. 1) ausgeschlossen werden.



Das IR-Spektrum des Hauptproduktes der Umsetzung von Cotarnin zeigt eine starke Bande bei 1220 cm^{-1} , die in Übereinstimmung mit Literaturangaben¹¹⁾ als Methyläthergruppierung gedeutet werden kann, zumal sie auch in den vergleichsweise aufgenommenen Spektren von Cotarnin, 1-Methylhydrocotarnin und Hydrocotarnin fehlt. Die aus Hydrastinin gebildete Verbindung weist ein entsprechendes Spektrum auf.

Die mit Methyljodid quaternisierten Stoffe wurden beim Versuch eines Hofmann-Abbaus in Form ihrer gut kristallisierenden Hydroxide zurückerhalten. Analog verhalten sich die Methojodide von 1-Methylhydrocotarnin und 1-Methoxyhydrocotarnin und ihre Homologen sowie das aus verschiedenen Anhaloniumarten isolierte Alkaloid Pellotin¹²⁻¹⁶⁾. Eine Identität des Cotarnin-Reaktionsproduktes mit dem isomeren Äthoxyhydrocotarnin (Schmp. 84° ; Methojodid 168°) konnte durch die verschiedenen Schmelzbereiche der Basen und Methojodide ausgeschlossen werden.

Einen weiteren Hinweis auf das Vorliegen C-1-substituierter Tetrahydroisochinoline gaben die UV-Spektren der Basen (Abb. 2) (vgl. 17)).

⁸⁾ C. D. Gutsche, Organic Reactions, Bd. 8, S. 364.

⁹⁾ E. Mosettig und K. Szadek, Mh. Chem. 57, 291 (1930).

¹⁰⁾ L. Capuano und F. Jamaïque, Chem. Ber. 96, 798 (1963).

¹¹⁾ H. Tschammler und R. Leutner, Mh. Chem. 83, 1502 (1952).

¹²⁾ W. Rosner, Liebigs Ann. Chem. 254, 359 (1889).

¹³⁾ M. Freund und P. Bamberg, Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 1739 (1902).

¹⁴⁾ M. Freund, ibid. 36, 4258 (1903).

¹⁵⁾ M. Freund und H. Reitz, ibid. 39, 2219 (1906).

¹⁶⁾ E. Späth und F. Boschan, Mh. Chem. 63, 141 (1933).

¹⁷⁾ Y. Ban, O. Yonomitsu und M. Terashima, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] 8, 183, 194 (1960).

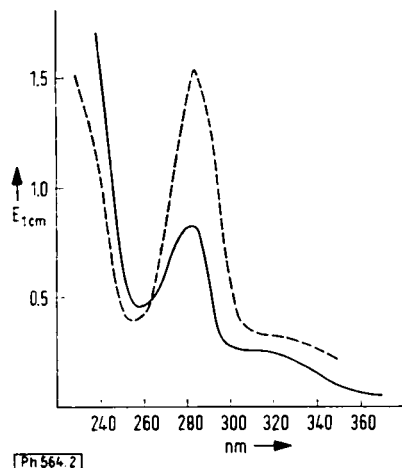


Abb. 2

UV-Spektren der Verbindungen IIIa und b₁
(— = IIIa, --- = IIIb₁)

Die Struktur V konnte damit aber keineswegs ausgeschlossen werden, zumal wir wissen, daß die Alkaloide der Rhoeadin/Papaverrubin-Klasse mit dem gleichen 7-Ring-Grundgerüst ebenfalls Absorptionsmaxima zwischen 285 und 292 nm aufweisen¹⁸⁾.

Die Entscheidung zugunsten der Struktur III erbrachten schließlich massen- und NMR-spektrometrische Untersuchungen.

In den Massenspektren von IIIa (Abb. 3) bzw. IIIb₁ sind die Ionen der Massen m/e 220 und 190 mit größter Häufigkeit vertreten. Sie stellen die Cotarninium-

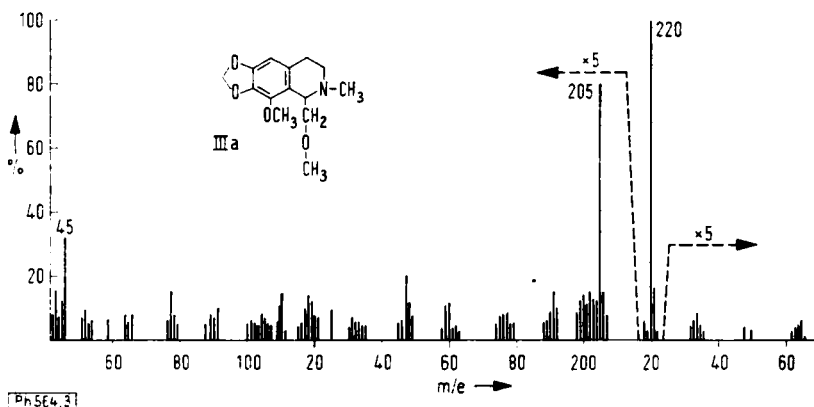
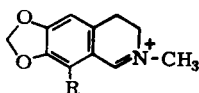
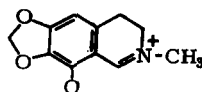


Abb. 3. Massenspektrum der Verbindung IIIa

¹⁸⁾ S. Pfeifer, I. Mann und L. Kühn, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland (im Druck).

bzw. Hydrastininiumionen **1a** und **b** dar. Diese unterliegen einer vielfältigen charakteristischen, aber schwer deutbaren weiteren Fragmentierung, wenn man von der leichten Abspaltung der Methylgruppe des Methoxyls am C-8 der Cotarnininiumionen absieht (2; m/e 205), welche durch metastabile Ionen bei m/e 191 ($220^+ \rightarrow 205^+ + 15$) belegt wird. Bei den doppelt geladenen Ionen m/e 102,5, die ebenfalls der Methylabspaltung entsprechen, bleibt die relative Häufigkeit aber kleiner als die der Ionen m/e 109,5. Im höheren Massenbereich dieser Spektren treten verschiedene Ionenarten auf, deren Häufigkeit sehr klein und zudem während des Verdampfens der Probe beim direkten Einlaß nicht konstant ist, so daß z. B. die Ionen m/e 265 ($< 0,5\%$) bzw. 235 ($< 0,5\%$) zwar mit großer Wahrscheinlichkeit, jedoch nicht mit Sicherheit den ionisierten Molekülen der Verbindungen zugeschrieben werden können.

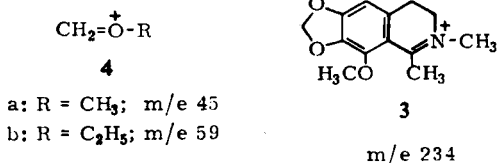
**1**a: R = OCH₃; m/e 220b: R = H; m/e 190**2** m/e 205

Die Verbindungen zeigen also bei Elektronenbeschuß ein ähnliches Verhalten wie bereits untersuchte 1-Benzyl- oder 1-Phthalyltetrahydroisochinolin-Alkaloide¹⁹⁾ und andere am C-1 monosubstituierte Tetrahydroisochinoline, bei denen die Bildung von 3,4-Dihydroisochinoliniumionen ebenfalls bevorzugt ist. Eine analoge Bruchstückbildung beobachteten wir auch beim 1-Methylhydrocotarnin bzw. -hydrastinin. Dagegen wäre bei einer 1-Methyl-1-methoxy-Struktur entsprechend **II** die Bildung des Cotarninium-(Hydrastinium-)Kations in so hoher Intensität nur schwer erklärbar; vielmehr sollte hier die Spaltung zu 1-Methyl-3,4-dihydroisochinoliniumionen (3; m/e 234) besonders leicht erfolgen.

Somit mußte für die hier untersuchten Verbindungen eine Monosubstitution am C-1 angenommen werden.

Für die Struktur der Seitenkette in den Verbindungen **IIIa** und **b₁** sind die Ionen m/e 45 von Bedeutung. Man kann für diese die Struktur **4a** annehmen, vor allem auch im Hinblick auf die Fragmentierung des aus Cotarnin, Diazomethan und Äthanol gebildeten Hauptproduktes (**IIIc₁**; siehe unten). Die hierbei gebildeten Ionen m/e 59 entsprechen **4b**. Die für m/e 45 ebenfalls denkbaren Äthoxyionen würden die Struktur eines 1-Äthoxyhydrocotarnins erfordern, die bereits ausgeschlossen wurde.

¹⁹⁾ M. Ohashi, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, M. Shamma, W. A. Slusarchyk und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 85, 2807 (1963).



Die Struktur III wird weiterhin durch das NMR-Spektrum von IIIa (Abb. 4) bestätigt. In diesem ist das Signal bei $\tau = 6,66$ ppm einer aliphatischen Methoxygruppe zuzuordnen, denn im Spektrum der mit CD₃OH dargestellten Verbindung IIIb₂ fehlt dieses Signal. Weiterhin ist auf Grund des Vergleichs mit dem NMR-Spektrum des 1-Methylhydrocotarnins das Signal bei $\tau = 6,65$ ppm als Signal der Protonen am C-9 zu deuten, das durch die Nachbarschaft des Protons am C-1 in ein Dublett ($J = 6$ Hz) aufspaltet, während das Signal des Protons am C-1 bei $\tau = 6,05$ ppm infolge Spin-Spin-Wechselwirkung mit den Protonen am C-9 als Triplet ($J = 6$ Hz) ausgebildet ist. Da das Signal für eine an einem quartären C-Atom gebundene Methylgruppe fehlt, schließt auch das NMR-Spektrum die Struktur II aus.

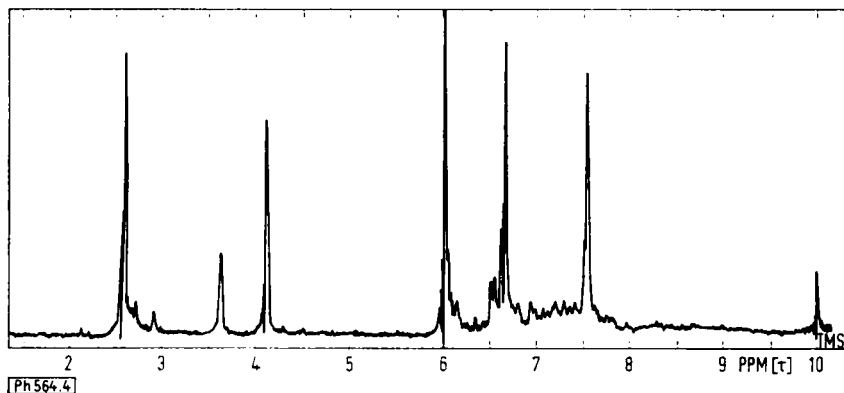


Abb. 4. NMR-Spektrum der Verbindung IIIa

Nachdem gezeigt wurde, daß Methanol an der Reaktion beteiligt ist, da die Verwendung von CD₃OH an Stelle CH₃OH bei der Umsetzung von Hydrastinin die Verbindung IIIb₂ ergibt²⁰⁾, lag es nahe, weitere Alkohole als Reaktionspartner einzusetzen. Es wurden deshalb Lösungen von Ia bzw. Ib in Äthanol, n- und i-Propanol, n-Butanol und Benzylalkohol mit ätherischer Diazomethanolösung in Überschuß versetzt. Hierbei war mit zunehmender Kettenlänge der Alkohole eine Abnahme der Reaktionsfreudigkeit zu verzeichnen. Die dc Überprüfung der Abdampfrückstände der einzelnen Reaktionsansätze zeigte dann auch, daß nur bei der Ver-

²⁰⁾ B. Göber und S. Pfeifer, Pharmazie 23, 98 (1968).

wendung von Äthyl-, n-Propyl- und Benzylalkohol eine vollständige Umsetzung der Carbinolamine zu einem Hauptprodukt und mehreren Nebenprodukten erfolgt war, nicht dagegen bei den Ansätzen mit i-Propanol und n-Butanol. Bei der Aufarbeitung der letzten beiden wurden etwa 70% der eingesetzten Menge an Ia und Ib zurückgewonnen, während die Hauptprodukte IIIc-e der Umsetzungen mit Äthanol, n-Propanol und Benzylalkohol in Form hellgelber, viskoser Öle aus den jeweiligen Rohbasengemischen in etwa 30–40proz. Ausbeute abgetrennt werden konnten (Tab. I). Diese reagieren mit Methyljodid zu den gut kristallisierenden Methojodiden, welche einem Hofmann-Abbau nicht zugänglich sind.

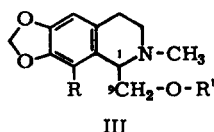
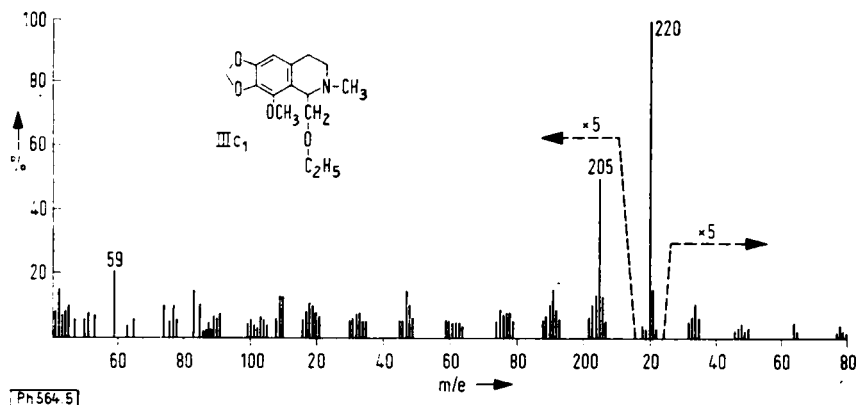

 $c_1: R = OCH_3; R' = C_2H_5$
 $c_2: R = H; R' = C_2H_5$
 $d_1: R = OCH_3; R' = C_3H_7(n)$
 $d_2: R = H; R' = C_3H_7(n)$
 $e_1: R = OCH_3; R' = H_2C-C_6H_5$
 $e_2: R = H; R' = H_2C-C_6H_5$

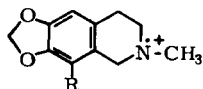
Tabelle 1

Verbin- dung	Summenformel (Mol.-Gew.)	Schmp. Methojodid °	UV λ_{max} nm	Rf-Werte		Elementaranalyse	
				Haupt-	Nebenprodukte	C	H
IIIa	$C_{14}H_{16}NO_4$ (265,3)	191–192	283	0,64	0,37; 0,89 u. a.	Ber.: 63,2 Gef.: 62,2	7,22 7,42
IIIb ₁	$C_{13}H_{17}NO_3$ (235,3)	181–182	290	0,58	0,32; 0,85 u. a.	Ber.: 66,4 Gef.: 65,9	7,28 7,35
IIIc ₁	$C_{15}H_{21}NO_4$ (279,3)	179–180	283	0,64	0,38; 0,89 u. a.	Ber.: 64,5 Gef.: 63,8	7,58 7,81
IIIc ₂	$C_{14}H_{18}NO_3$ (249,3)	182–182,5	288	0,58	0,32; 0,84 u. a.	Ber.: 67,4 Gef.: 67,1	7,68 7,42
IIId ₁	$C_{16}H_{23}NO_4$ (293,3)	169–170	283	0,62	0,38; 0,85 u. a.	Ber.: 65,5 Gef.: 64,5	7,90 7,98
IIId ₂	$C_{15}H_{21}NO_3$ (263,3)	183–183,5	288	0,60	0,33; 0,85 u. a.	Ber.: 68,8 Gef.: 68,5	8,04 7,90
IIIe ₁	$C_{19}H_{25}NO_4$ (341,4)	174–175	283	0,60	0,35; 0,88 u. a.	Ber.: 70,4 Gef.: 69,3	6,80 6,59
IIIe ₂	$C_{19}H_{21}NO_3$ (311,3)	—	291	0,55	0,30; 0,85 u. a.	Ber.: 73,3 Gef.: 72,4	6,80 6,87

Auch weisen sie annähernd gleiche spektrale Eigenschaften wie die Verbindungen IIIa und IIIb auf. Bei Elektronenbeschuß unterliegen z. B. die Äthoxyverbindungen IIIc₁ (Abb. 5) und IIIc₂ einer ähnlichen Fragmentierung wie IIIa bzw. IIIb₁, wobei die Bildung der relativ häufigen Ionen m/e 59 (4b) für IIIc₁ bzw. IIIc₂ charakteristisch ist.

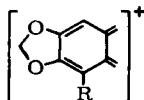
Abb. 5. Massenspektrum der Verbindung IIIc₁

Es sei ferner erwähnt, daß das Grundgerüst eines Tetrahydroisochinolins in den Massenspektren von IIIa, b₁, c₁ und c₂ durch die Ionen zum Ausdruck kommt, die durch Protonenanlagerung infolge einer Ion-Molekül-Reaktion entstehen. Bei ausreichend hohen Partialdrücken der Proben im Ionisierungsraum ist die Häufigkeit der Ionen m/e 221 und 191 (Isotopenspitzen zu m/e 220 und 190) leicht gegenüber dem normalen Isotopenverhältnis erhöht. Zugleich nimmt gegenüber den unter normalen Bedingungen aufgenommenen Spektren auch die Häufigkeit der Ionen m/e 178 bzw. 148 zu. Den zusätzlichen Ionen m/e 221 bzw. 191 können die Strukturen von Hydrocotarnin- und Hydrohydrastininionen (5a und 5b) zugeschrieben werden, aus denen dann die Ionen m/e 178 bzw. 148 (m/e 143,5: 221⁺ → 178⁺ + 43 bzw. m/e 114,6: 191⁺ → 148⁺ + 43) gebildet werden. Eine solche Fragmentierung beobachteten wir auch bei den zum Vergleich herangezogenen Basen Hydrocotarnin und Hydrocotarnolin, deren ionisierte Moleküle m/e 221 und 207 (5a und c) ebenfalls Methylmethylenimin abspalten. Für die Bruchstückionen kann in Analogie zu den Ionen m/e 104, gebildet aus N-substituierten Tetrahydroisochinolinen die Struktur 6 vermutet werden²¹⁾.



5

- a: R = OCH₃; m/e 221
b: R = H; m/e 191
c: R = OH; m/e 207



6

- a: R = OCH₃; m/e 178
b: R = H; m/e 148
c: R = OH; m/e 164

²¹⁾ M. Baldwin, A. G. Loudon, A. Maccoll, L. J. Haynes und K. L. Stuart, J. chem. Soc. (London) 1967, 154.

Es wurde weiterhin die Reaktion der tertiären Basen Ia und Ib mit anderen Diazoalkanen überprüft. Hierzu wurden die Lösungen von Ia und Ib in Methanol mit ätherischen Lösungen von Diazoäthan, Diazopropan, Diazoisopropan und Phenyl diazomethan im Überschuß versetzt. Die Reaktionsansätze blieben einige Tage im diffusen Tageslicht bei Raumtemperatur stehen. Mit zunehmender Kettenlänge und damit Abnahme der Basizität der Diazoalkane²²⁾ ist ein Absinken der Reaktionsgeschwindigkeit zu beobachten. Auch die Carbinolamine zeigen eine unterschiedliche Reaktionsfähigkeit. Ib reagiert mit Diazoäthan sehr viel langsamer als Ia, und aus dem Ansatz Ib/Diazopropan/Methanol wurde die Ausgangsbasis fast vollständig zurückgewonnen. Mit Phenyl diazomethan verlief die Umsetzung ähnlich wie mit Diazomethan, während Diazoisopropan mit Ia und Ib zwar reagierte, aber offenbar nicht in der erwarteten Richtung, weshalb die Untersuchung dieses Ansatzes zunächst zurückgestellt wurde.

Die Überprüfung der Umsetzung erfolgte dc. Hierbei waren nach etwa sieben Tagen die Ausgangsbasen nicht mehr nachweisbar; die Chromatogramme zeigten die Bildung von jeweils mindestens drei basischen Verbindungen an.

Die isolierten Hauptprodukte der Umsetzungen der beiden Carbinolamine mit Diazoäthan und von Ia mit Diazopropan sind gelbe, viskose Öle, die erst beim Abkühlen auf -15° erstarrten, bei Raumtemperatur aber wieder schmelzen. Dagegen kristallisieren die entsprechenden Verbindungen der Phenyl diazomethanumsetzungen bei Raumtemperatur, wobei die Cotarninverbindung die größere Kristallisationsfreudigkeit aufweist (Tab. 2).

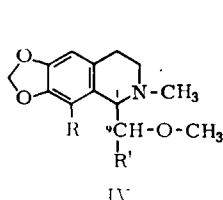
Tabelle 2

Verbin- dung	Summenformel (Mol.-Gew.)	Schmp. Methojodid °	UV $\lambda_{\max}$ nm	Rf.-Werte		Elementaranalyse	
				Haupt-	Nebenprodukte	C	H
IV a ₁	C ₁₅ H ₂₁ NO ₄ (279,3)	194—195	225; 282	0,68	0,36; 0,86	Ber.: 64,5 Gef.: 63,6	7,58 7,82
IV a ₂	C ₁₅ H ₁₉ NO ₃ (249,3)	198—199	291	0,47	0,31; 0,64	Ber.: 67,4 Gef.: 67,9	7,68 7,41
IV b	C ₁₅ H ₂₁ NO ₄ (293,3)	240—242	225; 282	0,69	0,51; 0,87	Ber.: 65,5 Gef.: 63,9	7,90 7,98
IV c ₁	C ₂₀ H ₂₃ NO ₄ (341,4)	197—198*) freie Base: 57—58	220; 282	0,58	0,66; 0,76	Ber.: 70,4 Gef.: 70,1	6,80 6,64
IV c ₂	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃ (311,3)	—*)	291	0,55	0,66; 0,76	Ber.: 73,3 Gef.: 73,7	6,80 6,51

*) Schmp. der Perchlorate: 258,5—259 (IV c₁); Rhomben (Methanol/Wasser)
270,5—271 (IV c₂); lange Nadeln (Methanol/Wasser)

²²⁾ H. Staudinger und A. Gaule, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 1897 (1916).

Unter Voraussetzung einer Dreikomponentenreaktion waren in Analogie zu den Diazomethanprodukten Verbindungen der Struktur IV zu erwarten. Die UV-Spektren (Tab. 2) zeigen demgemäß die typischen Absorptionsmaxima¹⁷⁾ bei 282 nm für die Cotarnin- bzw. bei 291 nm für die Hydrastininderivate.



a₁: R = OCH₃; R' = CH₃

a₂: R = H; R' = CH₃

b: R = OCH₃; R' = C₂H₅

c₁: R = H; R' = C₆H₅

c₂: R = OCH₃; R' = C₆H₅

Die Verbindungen dieser Reihe weichen in ihren Eigenschaften von den isomeren 1-Alkoxymethylderivaten vom Typ III ab. Dies beweist der Vergleich der IR-

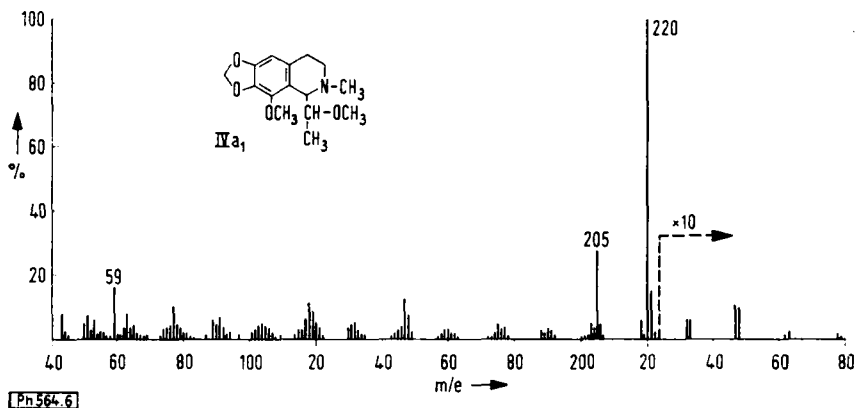


Abb. 6. Massenspektrum der Verbindung IVa₁

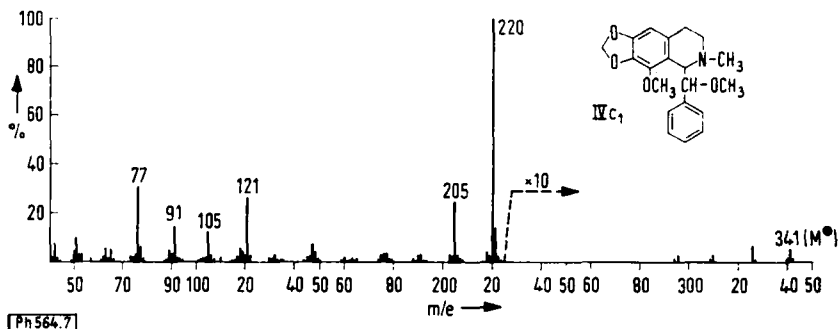
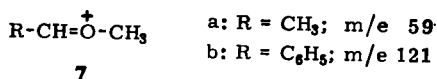


Abb. 7. Massenspektrum der Verbindung IVc₁

Spektren, der Schmp. der Methojodide und auch das unterschiedliche Fragmentierungsverhalten unter Elektronenbeschuß. In den Massenspektren der Verbindungen IV a₁ (Abb. 6) und c₁ (Abb. 7) bzw. IV a₂ und c₂ sind die Cotarninium- bzw. Hydrastininiumionen (1 a bzw. b) wieder die Hauptbruchstücke, während die ionisierten Moleküle auch hier von sehr geringer Häufigkeit sind (< 1%). Dagegen unterscheiden sich die Massenspektren von IV a₁ und a₂ von denen der Verbindungen III c₁ (Abb. 4) und c₂ durch die weitaus größere Häufigkeit der Ionen m/e 59. An Stelle der Ionen 4b werden entsprechend der Struktur 7a die isomeren Ionen gebildet²³), wobei ihre größere Häufigkeit auf den Einfluß der Methylgruppe am C-9 zurückzuführen ist. Die Bildung der Ionen 7a ist als Beweis für die Struktur IV zu werten. Noch deutlicher kommt die Abspaltung des Substituenten am C-1 in Form der Ionen 7b in den Massenspektren der Verbindungen IV c₁ (Abb. 7) und c₂ zum Ausdruck. Weiterhin treten die Ionen m/e 105 auf, aus denen die Ionen m/e 77 gebildet werden; die letzte Spaltung ist durch metastabile Ionen m/e 56,5 (105⁺ → 77⁺ + 28) belegt.

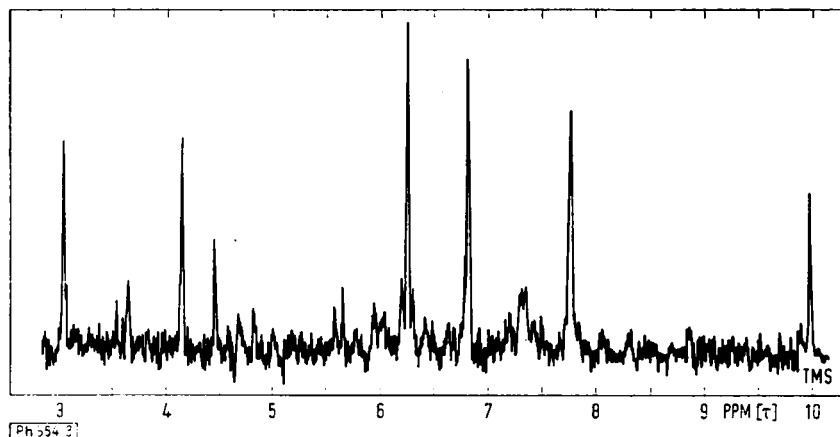
Die Struktur 7b wird durch das Massenspektrum des Dimethylacetals des Benzaldehyds gestützt. In diesem tritt als häufigste Ionenart m/e 121 auf, der zweifelsfrei die Struktur 7b durch Abspaltung eines OCH₃-Radikals aus dem Molekül zukommt. Aus diesen Ionen werden auch hier durch Abspaltung von Methan, Methan und Kohlenmonoxid bzw. durch Verlust von Formaldehyd die Ionen m/e 105, 77 bzw. 91 gebildet, deren relative Häufigkeit, bezogen auf die Ionen m/e 121 gegenüber der beobachteten relativen Häufigkeit dieser Ionen bei der Verbindung IV c₁ jedoch etwas geringer ist. Dieser Unterschied wird erklärbar, wenn man annimmt, daß den Ionen m/e 121 aus IV c₁ ein höheres Entstehungspotential zukommt als den Ionen M⁺ - 121 (Abb. 7; m/e 220), so daß jene nach der *Stevensonschen* Regel in stärker angeregtem Zustand entstehen.



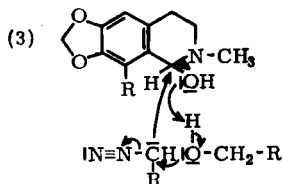
Das NMR-Spektrum der Verbindung IV c₁ (Abb. 8) steht ebenfalls im Einklang mit der allgemeinen Struktur IV, die ein neues Asymmetriezentrum enthält. Das Singulett bei $\tau = 6,82$ ppm ist den Protonen der Methyläthergruppe am C-9 zuzuordnen, während die Signale des Protons am C-1 bei $\tau = 6,05$ ppm und des Protons am C-9 bei $\tau = 5,61$ ppm durch gegenseitige Spin-Spin-Wechselwirkung jeweils in ein Dublett aufspalten ($J = 6$ Hz).

Diese Umsetzungen, für deren Ablauf nach (3) angenommen werden kann, daß der sich an der Reaktion beteiligende Alkohol mit den Diazoalkanen ein Protonenbrückenaddukt bildet, wie es für Acyl- bzw. Lactonspaltungen mit Diazomethan

²³) C. Djerassi und C. Fenselau, J. Amer. chem. Soc. 87, 5747 (1965).

Abb. 8. NMR-Spektrum der Verbindung IV c₁

und Alkohol formuliert wurde²⁴⁾ ²⁵⁾, sind weitere Beweise, daß die Aminocarbinolform das reaktionsfähigste Agens des Cotarnins und Hydrastinins ist²⁶⁾ ²⁷⁾.



Beschreibung der Versuche

Darstellung der Verbindungen III und IV

2,0 g Base (8,4 mMol Ia bzw. 9,6 mMol Ib) wurden in 50 ml des entsprechenden Alkohols gelöst und mit 100 ml ätherischer Diazoalkanlösung (30 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch blieb während 7 Tagen bei Raumtemperatur im diffusen Tageslicht stehen. Der Reaktionsablauf wurde an verschiedenen Tagen verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel unter schonenden Bedingungen eingeeengt und der ölige Rückstand in 50 ml 0,5 n H₂SO₄ aufgenommen. Die saure Lösung schüttelte man nun mehrfach mit Äther aus. Es schlossen sich Ätherextraktionen bei den pH-Werten 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5 und 7,5 an. Die einzelnen Fraktionen wurden überprüft. Das Hauptreaktionsprodukt fiel jeweils in den Fraktionen pH 6,0 oder 6,5 an. Eine säulenchromatographische Reinigung war in den meisten Fällen notwendig. Hierzu diente für die Verbindungen des Typs IV basisches Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe III, VEB Chemiewerk Greiz-Dölau/

²⁴⁾ H. Bredereck, R. Sieber und L. Kamphenkel, Chem. Ber. 89, 1169 (1956).

²⁵⁾ Th. Wieland und R. K. Rothaupt, ibid. 89, 1176 (1956).

²⁶⁾ W. Schneider und B. Müller, Liebigs Ann. Chem. 615, 40 (1958).

²⁷⁾ D. Beke, C. Szántay und M. Barczai-Beke, ibid. 636, 150 (1960).

DDR. Elutionsmittel: Zunächst Benzol, dann Benzol/Methanol (100 : 0,5—100 : 1). Die reinen Verbindungen befanden sich in den Benzol/Methanol-Gemischen. Die Verbindungen der Struktur III wurden an Kieselgel (Serva), 50—100 μ , getrocknet bei 100—110°, mit Benzol/Methanol/Aceton (5 : 3 : 2) gereinigt. Die Ausbeuten liegen bei 30%.

Darstellung der Methojodide der Basen III und IV

Jeweils 0,5 g der Basen III und IV wurden mit 5 ml CH_3J während 1 Std. geschüttelt. Nach dem Stehen über Nacht wurde der gebildete Kristallbrei abgesaugt und aus Aceton oder Methanol/Wasser umkristallisiert. Schmp. vgl. Tab. 1 und 2.

Cotarnsäure

Eine Lösung von 0,5 g IIIa in verd. H_2SO_4 wurde mit KOH auf pH 7,5 eingestellt und mit 1proz. KMnO_4 -Lösung bis zur bleibenden Rosafärbung versetzt. Anschließend wurde der Manganschlamm durch Einleiten von SO_2 gelöst, die Lösung angesäuert und ausgeäthert. Nach Versetzen des Abdampfrückstands mit ammoniakalischer CaCl_2 -Lösung, Filtrieren, Ansäuern und Ausziehen mit Äther blieb nach dem Abdampfen ein Rückstand, der aus Wasser umkristallisiert wurde. Feine, schwach gelb gefärbte Nadeln. Schmp. 174 bis 176° (Lit.:²⁸⁾ 178°). Ausbeute: $\sim 8\%$.

Darstellung der ätherischen Diazoalkanlösungen

- Diazomethan: aus Nitrosomethylharnstoff²⁹⁾.
3,5-Dinitrobenzoesäuremethylester: Schmp. 105—107°.
- Diazoäthan: aus N-Nitroso-N-äthylurethan³⁰⁾.
3,5-Dinitrobenzoesäureäthylester: Schmp. 90—92°.
- Diazopropan: aus N-Nitroso-N-propylurethan³⁰⁾.
3,5-Dinitrobenzoesäurepropylester: Schmp. 70—71°.
- Diazoisopropan: aus N-Nitroso-N-isopropylurethan³⁰⁾.
- Phenyldiazomethan: aus N-Nitroso-N-benzyl-p-toluolsulfonamid³¹⁾.
3,5-Dinitrobenzoesäurebenzylester: Schmp. 108—109°.

Schmp. wurden mit dem Heiztischmikroskop nach *Boetius* bestimmt, UV-Spektren mit dem Universalspektralphotometer VSU 1 des VEB Carl Zeiß, Jena, in methanolischer Lösung aufgenommen und IR-Spektren mit dem UR 10 der gleichen Firma in CHCl_3 .

Die Massenspektren wurden mit dem Massenspektrometer MCh 1303 (UdSSR) unter Verwendung eines direkten Einlaßsystems gemessen; die Temperatur der Ionisierungsquelle betrug 150°. Da die Verbindungen zu unterschiedlichen Zeiten zur Verfügung standen, konnten die Aufnahmen nicht unter konstanten Ionisierungsbedingungen und Fokussierungsverhältnissen erfolgen.

Die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren erfolgte in Chloroformlösung mit einem NMR-Spektrometer JNM-3H-60 der Firma Jole (Japan) bei 60 MHz.

Für die DC wurde Kieselgel G (Merck) verwendet. Laufmittel: Benzol/Methanol/Aceton (5 : 3 : 2). Detektion: Dragendorff-Sprühreagens.

Frau *Christa Lorenz* danken wir für ihre stete und zuverlässige Mitarbeit.

²⁸⁾ W. Roser, Liebigs Ann. Chem. 249, 156 (1888).

²⁹⁾ E. A. Werner, J. chem. Soc. [London] 115, 1098 (1919).

³⁰⁾ A. L. Wilds und A. L. Meader, J. org. Chemistry 13, 770 (1948).

³¹⁾ C. G. Overberger und J. P. Anselme, ibid. 28, 592 (1963).