

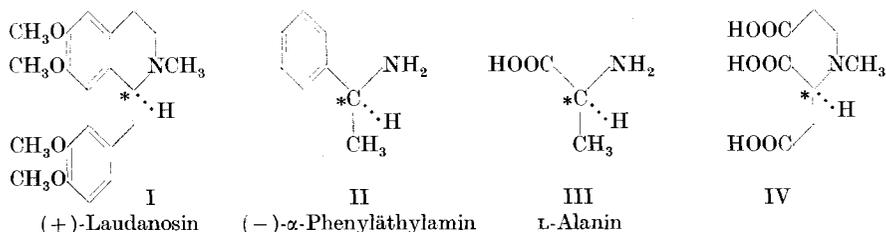
## 107. Die Konfiguration des natürlichen (+)-Laudanosin sowie verwandter Tetrahydro-isochinolin-, Aporphin- und Tetrahydro-berberin-Alkaloide

von H. Corrodi und E. Hardegger.

(14. III. 56.)

Die vergleichende Untersuchung der optischen Aktivität des im Opium vorkommenden Alkaloids (+)-Laudanosin (I) und des synthetisch hergestellten (-)- $\alpha$ -Phenyläthylamins (II) in Lösungsmitteln verschiedener Polarität führte W. *Leithe*<sup>1)</sup> vor mehreren Jahren zum Schluss, dass den beiden Verbindungen I und II sehr wahrscheinlich dieselbe Konfiguration zukomme. Das (-)- $\alpha$ -Phenyläthylamin (II) konnte von *Leithe* auf etwas umständlichem, aber völlig einwandfreiem Wege durch oxydativen Abbau stereochemisch mit dem L-Alanin (III) verbunden werden, welches seinerseits durch kinetische Untersuchungen konfigurativ mit der D-Milchsäure und demzufolge auch mit dem D-Glycerinaldehyd verknüpft ist<sup>2)</sup>.

Da sich vom (+)-Laudanosin (I) strukturell und damit auch für biogenetische Betrachtungen zahlreiche Alkaloide der Isochinolin-, Aporphin- und Tetrahydro-berberin-Reihe ableiten lassen, erschien uns eine von der *Clough*'schen Regel unabhängige exakte Konfigurationsbestimmung dieser wichtigen Schlüsselsubstanz I wünschenswert. Die wohl einfachste Methode zur Konfigurationsbestimmung würde im oxydativen Abbau des Laudanosins I zum optisch aktiven Asparaginsäure-Derivat IV bestehen.



Im Zusammenhang mit unseren früheren Untersuchungen zur Konfigurationsaufklärung des Apomorphins<sup>3)</sup> wurde festgestellt, dass die durch Ozonabbau des Apomorphins wie des Laudanosins (I) zu

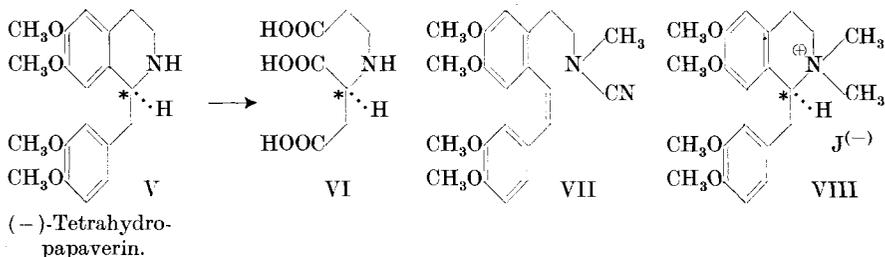
<sup>1)</sup> W. *Leithe*, Ber. deutsch. chem. Ges. **63**, 1498, 2343 (1930); **64**, 2827 (1931); **67**, 1261 (1934).

<sup>2)</sup> Literatur bei W. *Klyne*, Progress in Stereochemistry, Vol. 1. Butterworth Sci. Pbs., London 1954.

<sup>3)</sup> H. *Corrodi* & E. *Hardegger*, Helv. **38**, 2038 (1955).

erwartende optisch aktive N-Methyl-N- $\beta$ -carboxyäthyl-asparaginsäure (IV) leicht racemisiert und unter den Bedingungen des Ozonabbaues instabil ist. Zur Konfigurationsbestimmung erschien deshalb die direkte Ozonolyse des Laudanosins (I) wenig aussichtsreich.

Als sehr geeignete Verbindung für den skizzierten Abbau betrachteten wir dagegen das Tetrahydro-papaverin (N-Nor-laudanosin) (V), das sich einerseits leicht mit dem Laudanosin (I) verknüpfen lässt und andererseits bei der Ozonolyse die stabile N- $\beta$ -Carboxyäthyl-asparaginsäure (VI) erwarten liess. Wir stellten zunächst racemisches Laudanosin durch Reduktion von Papaverin-jodmethylat mit amalgamiertem Zink-Cadmium-Gemisch<sup>4)</sup> dar und trennten das Racemat mit D-(-)-Chinasäure in die Antipoden<sup>5)</sup>. Dabei wurde in mässiger Ausbeute leicht das unnatürliche (-)-Laudanosin ( $[\alpha]_D = -106^\circ$  in Alkohol) erhalten. Leider gelang es nicht, aus dem Laudanosin durch Entmethylierung am Stickstoff das Tetrahydro-papaverin (N-Nor-laudanosin) (V) zu erhalten. Der mit racemischem Laudanosin durchgeführte Bromcyan-Abbau lieferte in guter Ausbeute erwartungsgemäss<sup>6)</sup> nur das N-Methyl-N-cyan-2- $\beta$ -äthylamino-4,5,3',4'-tetramethoxy-stilben (VII), während überraschenderweise Azodicarbonester mit Laudanosin überhaupt keine Reaktion einging. Andere Methoden zur Abspaltung des N-Methyls, d. h. zur Umwandlung von Laudanosin in N-Nor-laudanosin (Tetrahydro-papaverin) erschienen wegen ihres oxydativen Charakters von vornherein ungeeignet und wurden gar nicht versucht.



Nach diesen Ergebnissen wählten wir als Variante die noch nicht beschriebene Spaltung des racemischen Tetrahydro-papaverins in die opt. Antipoden und bestimmten deren Zusammenhang mit dem (+)-Laudanosin durch Methylierung. Da uns die von *L. E. Craig & D. S. Tarbell*<sup>7)</sup> beschriebene katalytische Hydrierung von Papaverin zu Tetrahydro-papaverin aus unbekanntem Ursachen trotz Variierung der

<sup>4)</sup> *W. Aue & H. Hunger*, Ber. deutsch. chem. Ges. **70**, 472 (1937).

<sup>5)</sup> *A. Pictet & B. Athanesescu*, Ber. deutsch. chem. Ges. **33**, 2346 (1900).

<sup>6)</sup> *J. v. Braun*, Ber. deutsch. chem. Ges. **49**, 2624 (1916).

<sup>7)</sup> *L. E. Craig & D. S. Tarbell*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2783 (1948). Wir danken den Herren *D. S. Tarbell* und *L. E. Craig* für die private Mitteilung weiterer exptl. Details.

Versuchsbedingungen grosse Schwierigkeiten bereitete (es konnten in allen Ansätzen nur max. 10% an Tetrahydro-papaverin erhalten werden), griffen wir auf die von *E. Späth & A. Burger*<sup>8)</sup> beschriebene elektrolytische Reduktion des Papaverins an einer Bleikathode zurück. Auf diesem Wege erhielten wir leicht auf reproduzierbare Weise 60% Ausbeute an reinem Tetrahydro-papaverin. Das Präparat wurde über das sehr schwer lösliche Hydrojodid<sup>9)</sup> von unverändertem Papaverin abgetrennt und schliesslich über das Hydrochlorid weiter gereinigt. Die daraus mit Alkali freigesetzte Base widerstand allen Kristallisationsversuchen und lag nach der Hochvakuumdestillation als farbloser Syrup vor<sup>8)</sup>).

Die Trennung des *d,l*-Tetrahydro-papaverins in die optischen Antipoden gelang leicht mit Di-*p*-toluyl-*D*-weinsäure, mit (+)-*N*-Acetyl-threo- $\beta$ -phenyl-*L*-serin<sup>10)</sup>, schlecht mit Dibenzoyl-*D*-weinsäure und gar nicht mit *D*-(-)-Chinasäure und mit *D*-Weinsäure. Für präparative Zwecke am geeignetsten erwies sich jedoch das *N*-Acetyl-*L*-leucin<sup>11)</sup>. Durch zweimalige Umkristallisation aus Methanol-Äther konnte das schwererlösliche *N*-Acetyl-*L*-leucin-Salz des (-)-Tetrahydro-papaverins (V) optisch rein erhalten werden; es schmolz bei 168° und drehte in Alkohol + 14°. Die daraus freigesetzte Base V zeigte in Alkohol eine spez. Drehung von - 13,3° und in Chloroform von - 21°. Das Hydrochlorid des (-)-Tetrahydro-papaverins (V) schmolz bei 167° ( $[\alpha]_D = + 38^\circ$  in Wasser).

Aus den basischen Mutterlaugen der Racemat-Spaltung liess sich ohne Schwierigkeiten durch Behandeln mit Di-*p*-toluyl-*L*-weinsäure das (+)-Tetrahydro-papaverin isolieren, ( $[\alpha]_D = + 13,3^\circ$  in Alkohol).

Das (-)-Tetrahydro-papaverin gab bei der Methylierung mit Methyljodid und Pottasche in Aceton ein Jodmethylat ( $[\alpha]_D = + 120^\circ$  in Alkohol), das sich als Antipode des aus dem unnatürlichen (-)-Laudanosin mit Methyljodid erhältlichen (-)-Laudanosin-jodmethylats (VIII) ( $[\alpha]_D = - 120^\circ$ , Alkohol) erwies. Diese Feststellung beweist, dass das (-)-Tetrahydro-papaverin dieselbe Konfiguration besitzt wie das natürliche, in Alkohol rechtsdrehende (+)-Laudanosin (I). Sie beweist ferner die optische Reinheit des aus dem Racemat isolierten (-)-Tetrahydro-papaverins (V).

Die Anwendung der von *Craig & Tarbell*<sup>7)</sup> beschriebenen reduktiven Methylierung mit methanolischer Formaldehydlösung, Wasserstoff und *Raney*-Nickel als Katalysator auf das (-)-Tetrahydro-papa-

<sup>8)</sup> *E. Späth & A. Burger*, Ber. deutsch. chem. Ges. **60**, 704 (1927).

<sup>9)</sup> *F. L. Pyman*, J. chem. Soc. **95**, 1610 (1909).

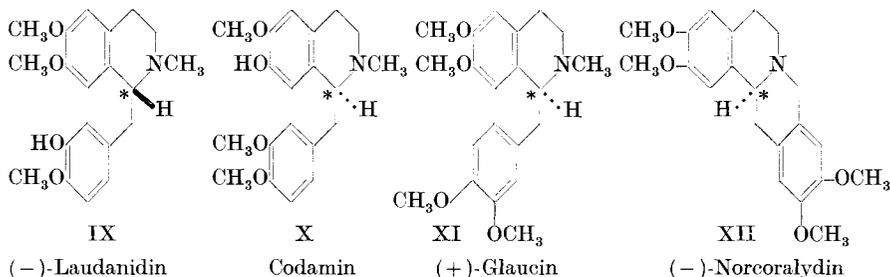
<sup>10)</sup> Wir danken der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Cie. AG.* in Basel für die Überlassung dieser Substanz.

<sup>11)</sup> Zur Trennung von racemischen Basen empfohlen von *H. D. De Witt & A. W. Ingersoll*, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3359 (1951).

verin (V) führte in guter Ausbeute zum natürlichen, durch Trennung von *d,l*-Laudanosin früher nicht rein<sup>5)</sup> herstellbaren (+)-Laudanosin (I). Dadurch ist dieses Alkaloid, das, wie bereits einleitend erwähnt, im Opium nur in sehr geringer Menge vorkommt, totalsynthetisch leicht und in guter Ausbeute zugänglich geworden.

Die energische Ozonisation von (-)-Tetrahydro-papaverin (V) in Chloroform-Methanol-Lösung lieferte nach Aufoxydation mit Ameisensäure in ca. 10-proz. Ausbeute die *N*- $\beta$ -Carboxyäthyl-L-asparaginsäure (VI), die eindeutig mit dem D-Glycerinaldehyd als stereochemischer Standardsubstanz verknüpft ist<sup>3)</sup>. Unsere Abbauversuche haben somit in eindeutiger Weise die *Leithe*'sche<sup>1)</sup> sterische Formel I für das natürliche (+)-Laudanosin bestätigt. Ein als Nebenprodukt des oxydativen Abbaus isoliertes Präparat vom Smp. 182° ( $[\alpha]_D = +73^\circ$  in 1-n. HCl) wurde nicht weiter untersucht.

In der neulich erschienenen Arbeit von *K. W. Bentley & H. M. E. Cardwell*<sup>12)</sup> wurden die konfigurativen Zusammenhänge des Laudanosins mit weiteren Alkaloiden unter der Annahme der Richtigkeit der *Leithe*'schen Resultate eingehend diskutiert. Zusammenfassend ist aber erst auf Grund der vorliegenden Arbeit streng bewiesen, dass dem im Opium vorkommenden (-)-Laudanidin die Formel IX zukommt, da IX bei der Methylierung mit Diazomethan das unnatürliche in Alkohol linksdrehende (-)-Laudanosin liefert<sup>13)</sup>. Ein anderes, ebenfalls im Opium vorkommendes Alkaloid, das Codamin (X), besitzt dagegen die gleiche absolute Konfiguration wie das (+)-Laudanosin, in das es bei der Methylierung übergeht.



Da *F. Faltis & E. Adler*<sup>14)</sup> aus (-)-Laudanosin durch Nitrierung, Reduktion, Diazotierung und *Pschorr*'schen Ringschluss das unnatürliche (-)-Glaucin erhielten, ist dem in der Natur vorkommenden (+)-Glaucin die Formel XI zuzuschreiben. Über weitere, zum Teil weniger gut gesicherte (Reihe der 3,4,5,6-Tetrahydroxy-aporphine)

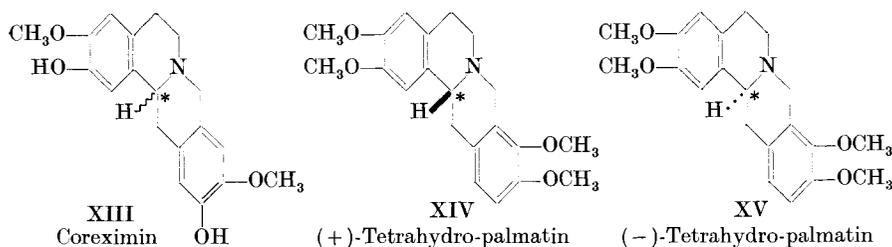
<sup>12)</sup> *K. W. Bentley & H. M. E. Cardwell*, *J. chem. Soc.* **1955**, 3252.

<sup>13)</sup> *O. Hesse*, *Liebigs Ann. Chem.* **153**, 47 (1870); **282**, 208 (1894); *Ber. deutsch. chem. Ges.* **4**, 693 (1871).

<sup>14)</sup> *F. Faltis & E. Adler*, *Arch. Pharm.* **284**, 281 (1951).

Zusammenhänge der andern Aporphinalkaloide vgl. die Arbeit von *Bentley & Cardwell*<sup>15)</sup>.

Aus dem (-)-Tetrahydro-papaverin erhielten wir mit Formaldehyd in saurer Lösung nach *Craig & Tarbell*<sup>7)</sup> das (-)-Norcoralydin (XII); somit ist auch die Stereochemie der mit XII verknüpfbaren Alkaloide aufgeklärt. Bis heute ist aber nur eine Verbindung dieser Reihe bekannt geworden, nämlich das von *R. H. F. Manske* entdeckte und strukturechemisch aufgeklärte Coreximim XIII (früher als Alkaloid F 29 aus *Dicentra eximia* beschrieben)<sup>16)17)</sup>. Coreximim XIII kann durch Methylierung mit Diazomethan in ein optisch aktives Norcoralydin übergeführt werden<sup>16)</sup>; unerklärlicherweise ist aber in der Literatur weder die Drehung des Coreximims noch jene des daraus erhaltenen Norcoralydins angegeben. Unser synthetisch erhaltenes Norcoralydin (XII) zeigte in Chloroform eine spez. Drehung von  $-277^{\circ}$  und einen Smp. von  $177^{\circ}$ .



Das aus *d,l*-Tetrahydro-papaverolin erhältliche<sup>18)</sup>, mit Norcoralydin (XII) isomere Tetrahydro-palmatin wurde stereochemisch nicht mit dem (-)-Tetrahydro-papaverin verbunden. Die eindeutige, hohe Drehung des (+)-Tetrahydro-palmatins ( $[\alpha]_{\text{D}} = +292^{\circ}$  in Alkohol) zeigt jedoch, dass XIV am asymmetrischen Kohlenstoff die gleiche Konfiguration besitzt wie das (+)-Norcoralydin. Hydroxy- und Methoxygruppen haben erfahrungsgemäss keinen grossen Einfluss auf die spezifische Drehung in solcherart gebauten Molekeln<sup>1)</sup>. (+)-Tetrahydro-palmatin kann daher die Formel XIV zugesprochen werden.

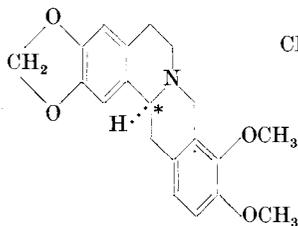
<sup>15)</sup> *W. A. Ayer & W. J. Taylor*, *J. chem. Soc.* **1956**, 472, stellten aus Bulbocapnin durch Reduktion Morphothebain her; unverständlicherweise ist jedoch die Drehung des Morphothebains nicht angegeben. Aller Wahrscheinlichkeit nach müsste aus Bulbocapnin der Antipode des aus Thebain herstellbaren (-)-Morphothebains entstanden sein. – Nachschrift bei der Korrektur: Wir erfahren soeben von Herrn Dr. *W. J. Taylor* (CIBA, Summit, N.J.), dass obige Voraussage zutrifft und dass er aus Bulbocapnin (+)-Morphothebain ( $[\alpha]_{\text{D}} = -118^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ) erhielt und für Morphothebain aus Thebain  $[\alpha]_{\text{D}} = -117^{\circ} \pm 1^{\circ}$  bestimmte. Damit ist nun auch streng bewiesen, dass den von *Bentley & Cardwell* diskutierten 3,4,5,6-Tetrahydro-aporphin-Alkaloiden die Konfiguration des (+)-Glaucons zukommt.

<sup>16)</sup> *R. H. F. Manske*, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 4796 (1950); *Canad. J. Research B* **16**, 81 (1938).

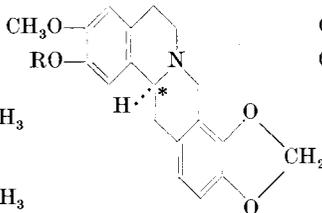
<sup>17)</sup> *R. H. F. Manske & W. R. Ashford*, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5144 (1951).

<sup>18)</sup> *E. Späth & E. Kruta*, *Mh. Chem.* **50**, 341 (1928).

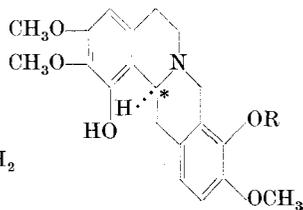
Alle bis jetzt bekannten Tetrahydro-berberinalkaloide mit nur einem asymmetrischen Kohlenstoffatom besitzen Drehungswerte um  $\pm 300^{\circ}$  (in Alkohol), so dass allen eindeutig ihre Konfiguration zugeteilt werden kann; einzelne sind zudem mit dem (+)- oder (-)-Tetrahydro-palmatin experimentell verknüpft worden<sup>19)</sup>. Somit haben (-)-Canadin (XVI) ( $-299^{\circ}$  in Alkohol), (-)-Sinactin (XVII) ( $-321^{\circ}$  in Chloroform), (-)-Cheilanthifolin (XVIIa) ( $-311^{\circ}$  in Methanol), (-)-Capaurin (XVIII) ( $-271^{\circ}$  in Chloroform), (-)-Capaurimin (XVIIIa) ( $-287^{\circ}$  in Chloroform), (-)-Stylopin (XIX) ( $-315,2^{\circ}$  in Chloroform), die gleiche Konfiguration wie das (-)-Tetrahydro-palmatin ( $-292^{\circ}$  in Chloroform) (XV). Dagegen haben (+)-Corypalmin (XX) ( $+280^{\circ}$  in Chloroform), (+)-Isocorypalmin (XXa) ( $+303^{\circ}$  in Chloroform), (+)-Scoulerin (XXb), (Tetrahydro-berberrubin) (XXI) ( $+303^{\circ}$  in Chloroform) die dem (+)-Tetrahydro-palmatin (XIV) entsprechende Konfiguration. Von einigen der erwähnten Alkaloide wurden bemerkenswerterweise beide Antipoden in der Natur aufgefunden<sup>19)</sup>.



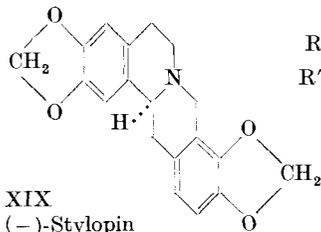
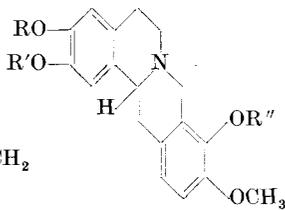
XVI (-)-Canadin



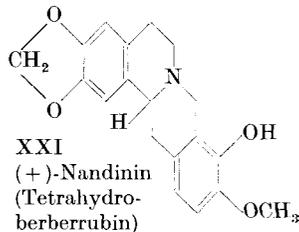
XVII R = CH<sub>3</sub>  
(-)-Sinactin  
XVIIa R = H  
(-)-Cheilanthifolin



XVIII R = CH<sub>3</sub>  
(-)-Capaurin  
XVIIIa R = H  
(-)-Capaurimin

XIX  
(-)-Stylopin

XX R = H R' = R'' = CH<sub>3</sub> (+)-Corypalmin  
XXa R = R'' = CH<sub>3</sub> R' = H (+)-Isocorypalmin  
XXb R = CH<sub>3</sub> R' = R'' = H (+)-Scoulerin

XXI  
(+)-Nandinin  
(Tetrahydro-berberrubin)

Wir danken der *F. Hoffmann-La Roche & Cie. AG.* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

<sup>19)</sup> Einzelheiten dazu siehe *R. H. F. Manske & H. L. Holmes*, „The Alkaloids“, Acad. Press, New York 1954, Band 4, 77 ff.

**Experimenteller Teil<sup>20)</sup>.**

N-Methyl-N-cyan-2- $\beta$ -äthylamino-4,5,3',4'-tetramethoxystilben (VII): 357 mg *d,l*-Laudanosin<sup>4)</sup> wurden in 20 cm<sup>3</sup> Äther gelöst und mit 106 mg Bromcyan versetzt. Nach 12-stdg. Reaktion bei Zimmertemperatur wurden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Dabei ging entstanden *d,l*-Laudanosinhydrobromid in Lösung. Der Rückstand wurde aus Essigester umkristallisiert. Smp. 103°. Zur Analyse wurde das Präparat 12 Std. im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 69,09 H 6,85% Gef. C 68,97 H 6,80%

Im UV. zeigte das Präparat ein von Laudanosin völlig verschiedenes, dem Stilben ähnliches Spektrum mit einer breiten Bande bei 328–340  $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,27). Auch das IR.-Spektrum liess sich mit Struktur VII erklären.

*d,l*-Tetrahydro-papaverin. Die Vorschrift von *E. Späth & A. Burger*<sup>8)</sup> wurde wie folgt modifiziert: 20 g Papaverin wurden in 600 cm<sup>3</sup> 33-proz. Schwefelsäure gelöst und im offenen *Tafel*'schen Apparat bei einer Stromdichte von 0,11 Amp·cm<sup>-2</sup> elektrolytisch reduziert. Die Bleikathode hatte eine Fläche von 150 cm<sup>2</sup>. Diaphragma: Tonzelle, Anolyt: 50-proz. Schwefelsäure. Die Reduktion dauerte 6 Std. Verkürzung der Elektrolysendauer bewirkte namhafte Verminderung der Ausbeute an V. Die Temperatur des Katholyten überstieg auch ohne Kühlung nie 40°.

Nach Beendigung der Reduktion wurde der Katholyt mit konz. Natronlauge alkalisch gemacht und erschöpfend mit Äther extrahiert. Der Eindampf-Rückstand (16 g) bestand aus einem fast farblosen Öl. Es wurde in 100 cm<sup>3</sup> 4-n. Salzsäure gelöst und mit festem Kaliumjodid versetzt. Nach einiger Zeit kristallisierte das zuerst ölig ausgefallene, sehr schwer lösliche Tetrahydro-papaverin-hydrojodid aus. Es wurde abfiltriert und aus sehr viel Wasser umkristallisiert. Zur weiteren Reinigung wurde das Hydrojodid in die Base übergeführt und aus dieser mittels alkoholischem Chlorwasserstoff das Tetrahydro-papaverin-hydrochlorid zubereitet. Aus Methanol-Essigester Smp. 216°. Das Analysenpräparat wurde 12 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>NCl Ber. N 3,69 Cl 9,33% Gef. N 3,63 Cl 9,31%

Die aus dem analysenreinen Hydrochlorid hergestellte Base kristallisierte trotz vielen Versuchen nicht. Sdp. 210° im Hochvakuum. Farbloses Öl.

Spaltung von racemischem Tetrahydro-papaverin in die optischen Antipoden. 4,2 g *d,l*-Tetrahydro-papaverin wurden zusammen mit 2,1 g (-)-N-Acetyl-L-leucin in 30 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 30 cm<sup>3</sup> Äther versetzt. Nach einiger Zeit, beim Animpfen sofort, erfolgte die Kristallisation des (-)-Tetrahydro-papaverin-N-acetyl-L-leucines. Nach 12 Std. wurden die Kristalle abfiltriert und zweimal aus Methanol-Äther umgelöst. 1,8 g, Smp. 168°.  $[\alpha]_D = +14^\circ$  (c = 1 in Alkohol); keine Änderung bei weiterem Umkristallisieren. Aus den Mutterlaugen konnten noch 0,3 g Substanz isoliert werden. Zur Analyse wurde das Präparat 12 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 65,09 H 7,80% Gef. C 64,62 H 7,61%

(-)-Tetrahydro-papaverin (V): 2,1 g (-)-Tetrahydro-papaverin-N-acetyl-L-leucinat wurden in 20 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und mit Pottasche alkalisch gemacht. Die Base wurde durch erschöpfendes Extrahieren mit Äther isoliert. Farbloses Öl, kristallisiert nicht. Sdp. 210° im Hochvakuum.  $[\alpha]_D = -13,3^\circ$  (c = 1 in Alkohol);  $-21^\circ$  (c = 1 in Chloroform).

(+)-Tetrahydro-papaverin-di-p-toluyl-L-tartrat: Die Mutterlaugen des (-)-Tetrahydro-papaverin-N-acetyl-L-leucines wurden alkalisch gemacht und die Base mit Äther extrahiert. Der Eindampfrückstand wurde in Methanol aufgenommen, mit Di-p-toluyl-L-weinsäure versetzt und mit Äther verdünnt. Nach kurzer Zeit kristallisierte das schwerlösliche (+)-Tetrahydro-papaverin-di-p-toluyl-L-tartrat aus. Es wurde durch zweimaliges Umlösen aus Methanol-Äther gereinigt.  $[\alpha]_D = +43^\circ$  (c = 1 in Alkohol).

(+)-Tetrahydro-papaverin: Aus obigem Salz wie der Antipode. Farbloses Öl.  $[\alpha]_D = +13,3^\circ$  (c = 1 in Alkohol);  $+21^\circ$  (c = 1 in Chloroform).

<sup>20)</sup> Alle Smp. sind korrigiert.

(-)-Tetrahydro-papaverin-N-acetyl-threo- $\beta$ -phenyl-L-serinat: aus *d,l*-Tetrahydro-papaverin und (+)-threo-N-Acetyl- $\beta$ -phenyl-L-serin. Umkristallisiert aus Methanol-Aceton.  $[\alpha]_D = +45^{\circ}$  ( $c = 1$  in Alkohol).

(-)-Tetrahydro-papaverin-hydrochlorid: Aus der Base mit alkoholischem Chlorwasserstoff. Umkristallisiert aus Methanol. Smp.  $167^{\circ}$ .  $[\alpha]_D = +38^{\circ}$  ( $c = 1$  in Wasser). Das Analysenpräparat wurde 12 Std. bei  $100^{\circ}$  im Hochvakuum getrocknet.

$C_{20}H_{26}O_4NCl, \frac{1}{2}H_2O$  Ber. C 61,70 H 6,99% Gef. C 61,40 H 7,29%

(-)-Laudanosin-jodmethylat: 200 mg (-)-Laudanosin<sup>5)</sup> wurden in 5 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 1 cm<sup>3</sup> Methyljodid versetzt. Nach zweistündigem Kochen unter Rückfluss wurde eingedampft. Der Rückstand kristallisierte sofort und wurde aus Methanol umkristallisiert. Smp.  $217-221^{\circ}$ .  $[\alpha]_D = -120^{\circ}$  ( $c = 1$  in Alkohol). Das Analysenpräparat wurde 12 Std. im Hochvakuum bei  $100^{\circ}$  getrocknet.

$C_{22}H_{30}O_4NJ$  Ber. C 52,91 H 6,06% Gef. C 52,99 H 6,10%

(+)-Laudanosin-jodmethylat: 0,42 g (-)-Tetrahydro-papaverin (V) wurden mit 20 cm<sup>3</sup> Aceton, 2 cm<sup>3</sup> Methyljodid und 1 g Pottasche zwei Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Nach kurzer Zeit kristallisierte das ausgeschiedene Öl. Das Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert. Smp.  $218-221^{\circ}$ , Misch-Smp. mit dem Antipoden  $214^{\circ}$ .  $[\alpha]_D = +120^{\circ}$  ( $c = 1$  in Alkohol). Das Analysenpräparat wurde 12 Std. bei  $100^{\circ}$  im Hochvakuum getrocknet.

$C_{22}H_{30}O_4NJ$  Ber. C 52,91 H 6,06% Gef. C 53,00 H 6,18%

(-)-Norcoralydin-hydrochlorid (XII): 0,50 g (-)-Tetrahydro-papaverin-hydrochlorid ( $[\alpha]_D = +38^{\circ}$  in Wasser) wurden in 4 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und auf dem Wasserbad erhitzt. Im Verlauf von  $\frac{1}{4}$  Std. wurde 1 cm<sup>3</sup> 35-proz. wässrige Formaldehydlösung zugefügt und weiter  $\frac{1}{4}$  Std. erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert und aus Methanol-Essigester umkristallisiert. Weisse, zu Büscheln vereinigte Nadeln, Smp.  $230^{\circ}$  Zers.<sup>20)</sup>.  $[\alpha]_D = -227^{\circ}$  ( $c = 1$  in Alkohol). Das Analysenpräparat wurde 24 Std. bei  $100^{\circ}$  im Hochvakuum getrocknet.

$C_{21}H_{26}O_4NCl \cdot 1H_2O$  Ber. C 61,76 H 6,66% Gef. C 61,80 H 6,86%

(-)-Norcoralydin (XII). Aus dem Hydrochlorid mit Pottasche freigesetzt und mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand färbte sich an der Luft sofort gelb. Er kristallisierte erst nach der Hochvakuum-Destillation bei  $220^{\circ}$ . Nach der Kristallisation aus Methanol, Smp.  $177^{\circ}$ <sup>21)</sup>,  $[\alpha]_D = -277^{\circ}$  ( $c = 1$  in Chloroform). Zur Analyse wurde das Präparat 12 Std. im Hochvakuum bei  $100^{\circ}$  getrocknet.

$C_{21}H_{25}O_4N$  Ber. C 70,92 H 7,09 N 3,94%  
Gef. „ 70,52 „ 7,08 „ 3,70%

Ozonisierung von (-)-Tetrahydro-papaverin (V): 1 g V wurde in 50 cm<sup>3</sup> Chloroform-Methanol 10:1 8 Std. mit einem 4-proz. Strom von Ozon behandelt. Durchströmgeschwindigkeit ca. 300 cm<sup>3</sup>·min<sup>-1</sup>. Das verdampfte Lösungsmittel wurde jeweils ersetzt. Am Anfang färbte sich die Lösung tief braun, nach und nach hellte sie sich dann auf und wurde ganz farblos. Die Mischung wurde mit 7 cm<sup>3</sup> 30-proz. Wasserstoffsperoxyd und 7 cm<sup>3</sup> Ameisensäure versetzt und zur Aufoxydation zwei Std. unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde Wasser zugegeben und ausgeschüttelt. Der wässrige Extrakt wurde mit einer Spur kolloidalem Pt zur Zerstörung der überschüssigen Ameisensäure auf dem Wasserbad solange erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr auftrat. Durch Eindampfen im Vakuum wurde ein Rückstand erhalten, aus dem sich beim Zusatz von wenig Wasser nach einiger Zeit Kristalle abschieden. Durch Zugabe von Alkohol konnte die Menge der Kristalle vermehrt werden. Abgetrennt und aus Wasser-Alkohol umgelöst, Smp.  $207^{\circ}$ . Drehung, Smp. und Misch-Smp. identisch mit denjenigen von synthetischer N- $\beta$ -Carboxy-

<sup>21)</sup> Manske<sup>16)</sup> fand für den Dimethyläther des Coreximins (XIII) einen Smp. von  $177^{\circ}$  und für dessen Hydrochlorid einen Smp. von  $236-237^{\circ}$ .

