

Spektrum (10%): $\delta = 0,79/s$ (3) CH_3 -18; $1,79 + 3,04/2d/J = 18$ Hz (1+1) CH_2 -4; $2,03/s$ (3) 17-OCOCH_3 ; ca. $4,65/b$ (1) CH -17.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$ Ber. C 72,26 H 8,49% Gef. C 72,28 H 8,51%

b) Aus 3-Oxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{10,19}$ -7(10 \rightarrow 5)-abeo-5 α -androsten (8). 100 mg Substanz wurden in 20 ml Essigester 15 Min. bei -75° ozonisiert. Die tiefblaue Lösung liess man auf Zimmertemperatur erwärmen und dampfte sie im Vakuum auf $1/2$ Vol. ein. Nach Zugabe von 20 ml Wasser wurde das Gemisch $1\frac{1}{2}$ Std. auf Siedetemperatur erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 96 mg Rohprodukt, das in Benzollösung durch Al_2O_3 filtriert wurde. Nach zweimaliger Kristallisation des anfallenden Präparates aus Aceton-Hexan betrug der Smp. $172\text{--}172,5^\circ$. Nach Misch-Smp., Vergleich der IR.-Spektren und Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel G «MERCK» [Fließmittel: Aceton-Hexan-(1:4)] handelte es sich um die unter a) erhaltene Verbindung 5.

3,10-Dioxo-17 β -hydroxy-7(10 \rightarrow 5)-abeo-19-nor-5 α -androstan (6). 1-stdg. Behandlung von 91 mg der Verbindung 5 in 5 ml siedender 5-proz. methanolischer KOH-Lösung lieferte 82 mg Kristalle; Smp. $225\text{--}227^\circ$ nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Petroläther. $[\alpha]_D^{25} = +24^\circ$ ($c = 0,54$). IR.-Spektrum: $\nu_{\max} = 3630, 1742, 1705$ cm^{-1} .

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$ Ber. C 74,44 H 9,03% Gef. C 74,68 H 9,23%

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Frl. Dr. D. MEUCHE und die Herren A. WALSER und CHR. CHYLEWSKI besorgten die Aufnahme der NMR.-Spektren, Herr R. DOHNER die Aufnahme der IR.-Spektren.

SUMMARY

The irradiation of 3-oxo-10 β -hydroxy-17 β -acetoxy- $\Delta^{1,4}$ -estradiene (2) in dioxane solution with predominantly monochromatic light (2537 Å) yields a mixture of 17-O-acetyl-estradiol (3) and the diketone 4. The latter is structurally related to products previously obtained by irradiation of O-acetyl-1-dehydro-testosterone.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

31. Lokalisierung der HO-Gruppe im Discretin

von Franz Bernoulli, Horst Linde und Kuno Meyer

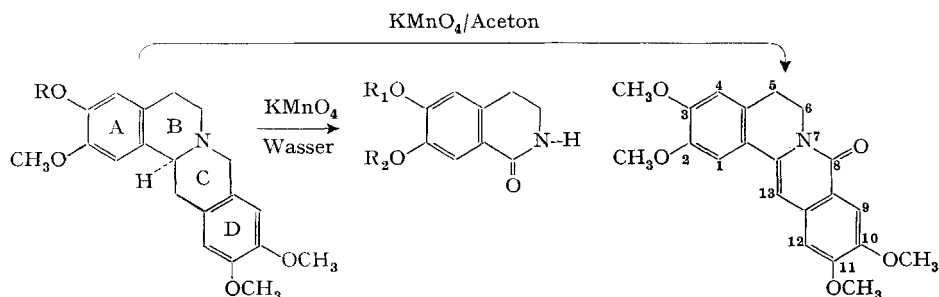
(7. XII. 62)

Vor kurzem isolierte SCHMUTZ¹⁾ aus der Rinde von *Xylopija discreta* (L. FIL.) SPRAGUE et HUTCHINS., einem Baum aus der Familie der *Anonaceen*, der im nördlichen Teil von Südamerika beheimatet ist, die 5 Alkaloide Xylopin, Xylopinin, Discretin, Discretinin und Discretamin. Xylopin gehört zum Aporphin-Typus, die andern 4 Alkaloide sind der Tetrahydroprotoberberin-Reihe zuzurechnen.

Discretin besitzt die Summenformel $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$, enthält 3 Methoxylgruppen und 1 phenolische HO-Gruppe und gab bei der Methylierung (–)-Norcoralydin (I)¹⁾, womit seine Struktur – mit Ausnahme der Stellung des phenolischen Hydroxyls – festgelegt war. Die Aufklärung dieses restlichen strukturellen Details ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

¹⁾ J. SCHMUTZ, Helv. 42, 335 (1959).

Bei den bis heute beschriebenen Protoberberin-Alkaloiden hat man solche Teilfragen meist durch oxydativen Abbau zu beantworten gesucht²⁾, wobei vorher die HO-Gruppe jeweils durch Äthylierung markiert wurde. Bei Einhaltung milder Bedingungen werden bei der Oxydation mit KMnO_4 – neben sauren Anteilen – neutrale Tetrahydro-isochinolin-Derivate (aus den Ringen A und B) gebildet, drastische Bedingungen führen demgegenüber zu Phtalsäure-Abkömmlingen (aus den Ringen A und D). Zur Eruierung der Haftstelle des phenolischen Hydroxyls beim Discretin ist die Anwendung des zuletzt genannten Verfahrens unbrauchbar, da die Ringe A und D in Phtalsäure-Derivaten (4,5-Dimethoxyphthalsäure und 4-Methoxy-5-äthoxy-phthalsäure) erscheinen würden, die über die Lage der HO-Gruppe keine Auskunft zu geben vermöchten. Eine unter milden Bedingungen durchgeführte Oxydation müsste demgegenüber entweder Abbauprodukte liefern wie 6-Äthoxy-7-methoxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (IV) oder 7-Äthoxy-6-methoxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (V), woraus sich die Stellung der ursprünglichen HO-Gruppe am Ring A exakt ableiten liesse, oder aber es entstünde 6,7-Dimethoxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin = Corydalin (VI), was lediglich den Schluss zuliesse, dass das Hydroxyl sich am Ring D befinden muss³⁾.



- I (R = CH_3) (–)-Norcoralydin Smp. 177° [–277]⁵⁾
Smp. 182 – 183° [–293]¹⁾
- II (R = C_2H_5) O-Äthyl-discretin
Smp. 158 – 159° [–290]⁶⁾
- III (R = H) Discretin
Smp. 180 – 181° (Zers.)
[–300]¹⁾

- IV ($\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3$)
Smp. 175 – 176° ⁶⁾ 7)
- V ($\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$)
Smp. 196 – 198° ⁶⁾ 7)
- VI ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$)
Corydalin
Smp. 173° ⁸⁾, 174 – 175° ⁶⁾

- VII Smp. 198 – 199° ⁶⁾
(Numerierung nach Ring Index
der Amer. chem. Society 1960,
S. 688.)

Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung (auf- oder abgerundet) für Na-Licht in Chloroform an.

²⁾ Siehe bei R. H. F. MANSKE & W. R. ASHFORD, *The Alkaloids*, Vol. IV, p. 77 bzw. Vol. VII, p. 424, Academic Press, New York 1954 bzw. 1960.

³⁾ In diesem Fall könnte wohl nur durch Totalsynthese, wie dies MANSKE & ASHFORD bei der Konstitutionsermittlung des Coreximins⁴⁾ getan haben, dieses fragliche Detail abgeklärt werden.

⁴⁾ R. H. F. MANSKE & W. R. ASHFORD, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5144 (1951).

⁵⁾ H. CORRODI & E. HARDEGGER, *Helv.* **39**, 889 (1956).

⁶⁾ Siehe Exper. Teil dieser Arbeit.

⁷⁾ E. SPÄTH & A. DOBROWSKY, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **58**, 1274 (1925); J. GADAMER, E. SPÄTH & E. MOSETTIG, *Arch. Pharmaz.* **265**, 675 (1927).

⁸⁾ L. M. MOHUNTA & J. N. RÂY, *J. chem. Soc.* **1934**, 1263.

O-Äthylidiscretin (II) (durch Verätherung von Discretin (III)⁹⁾ mit Diazoäthan gewonnen) wurde in schwach saurer wässriger Lösung bei 0° mit KMnO₄ oxydiert, wobei ein Neutralprodukt vom Smp. 175–176° resultierte, das sich nach Misch-Smp. und papierchromatographischem Verhalten als identisch mit 6-Äthoxy-7-methoxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (IV) erwies¹⁰⁾. Discretin besitzt somit Formel III.

Über die erzielten Ausbeuten, die bei Verwendung der oxydativen Abbaumethode, wie sie hier für II benützt wurde, jeweils erhalten wurden, sind in der Literatur kaum Angaben zu finden. Einzig WATANABE¹¹⁾ gibt an, aus 450 mg O,O-Diäthyl-N-desmethyl-steponin, das analog wie II gebaut ist, 4 mg 6-Äthoxy-7-methoxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin erhalten zu haben. Diese Ausbeute von etwa 1,5% entspricht den in vorliegender Arbeit gemachten Beobachtungen. Oxydationsversuche, die mit *d,l*-Norcoralydin als Modells substanz durchgeführt wurden, wobei nicht nur das pH von 4 bis 9, sondern auch die Geschwindigkeit der KMnO₄-Zugabe variiert wurde, vermochten die Ausbeute an VI nicht zu verbessern. Wurden *d,l*-Norcoralydin und (+)-Norcoralydin dagegen in Aceton statt in Wasser mit KMnO₄ abgebaut, so konnte in *guter* Ausbeute eine schön kristallisierende, gelbe Substanz vom Smp. 198–199° und der Summenformel C₂₁H₂₃O₅N isoliert werden, der die Struktur VII zukommen dürfte. Diese Formulierung ergibt sich sowohl aus den UV-, IR- und NMR.-Spektren als auch aus dem chemischen Verhalten dieser neuen Substanz: keine Salzbildung mehr, Verlust der optischen Aktivität.

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimentelles. - Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze bis 200° ± 2°.

O-Äthylidiscretin (II). 500 mg Discretin (III) wurden in 10 ml Methanol gelöst, bei 0° mit überschüssiger ätherischer Diazoäthanlösung versetzt und 40 Std. bei 4° stehengelassen, während welcher Zeit noch 2mal etwas Diazoäthanlösung zugefügt wurde. Hierauf entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum, nahm den Rückstand in 60 ml Chloroform-Äther-(4:1) auf und schüttelte mehrmals mit verd. Natronlauge und anschliessend mit Wasser aus. Die über Natriumsulfat getrocknete organische Phase gab nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum 490 mg dunkelbraun gefärbten Rückstand = rohes O-Äthylidiscretin (II). (Die wässrig-alkalische Phase wurde unter Kühlen mit konz. HCl sauer und anschliessend mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt. Ausschütteln mit Chloroform ergab 41 mg Ausgangsmaterial III.) Das rohe O-Äthylidiscretin wurde an 15 g Al₂O₃ (standardisiert nach BROCKMANN) chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform-(19:1), -(9:1) und -(8:2) eluierten Anteile (total 368 mg) gaben aus Methanol 260 mg hellgelbe Prismen von O-Äthylidiscretin (II) vom Smp. 156–157°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel stieg der Smp. auf 158–159°; $[\alpha]_D^{25} = -289,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,659$ in Chloroform).

C ₂₂ H ₂₇ O ₄ N	Ber. C 71,52	H 7,37	O 17,32	N 3,80%
(369,44)	Gef. „ 71,37	„ 7,39	„ 17,44	„ 3,81%

⁹⁾ Wir danken Herrn Dr. JEAN SCHMUTZ, Dr. A. WANDER A.-G. in Bern, bestens für die Überlassung einer ausreichenden Versuchsmenge und sein freundliches Anerbieten, diese Teilfrage durch uns abklären zu lassen, sowie für seine wertvollen Ratschläge.

¹⁰⁾ Von den beiden andern möglichen Abbauprodukten mit Tetrahydro-isochinolin-Struktur weist das 7-Äthoxy-6-methoxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (V) in dem von uns benützten System zwar denselben Rf-Wert wie IV auf, hat aber einen rund 20° höheren Smp. Das Dimethoxyprodukt VI (Corydalin) läuft im Papierchromatogramm wesentlich langsamer als IV und gibt im Gemisch mit V eine deutliche Smp.-Erniedrigung.

¹¹⁾ Y. WATANABE, J. pharmaceut. Soc. Japan 77, 278 (1957); Chem. Abstr. 57, 11 362 (1957).

6-Äthoxy-7-methoxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (IV) aus O-Äthylidiscletin (II). 100 mg O-Äthylidiscletin (II) wurden in 50 ml Wasser unter Zusatz von 2 Tropfen konz. Salzsäure in der Wärme gelöst. Dann wurde verd. Sodalösung tropfenweise bis zur eben beginnenden Trübung zugegeben (pH 5-6). Zu der auf 0° abgekühlten Lösung fügte man eine Lösung von 180 mg KMnO_4 in 10 ml Wasser und rührte das Gemisch 2 Std. unter Eiskühlung. Nach dieser Zeit war alles KMnO_4 verbraucht (Tüpfelprobe auf Filterpapier). Um den ausgefallenen Braunstein grobflockig zu erhalten, erwärmte man das Gemisch kurze Zeit auf etwa 50°. Durch Zutropfen von verd. Sodalösung wurde das pH auf 10 gestellt, der Braunstein abgenutscht und das gelbe Filtrat mit Chloroform ausgeschüttelt. Das mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Chloroform gab nach dem Eindampfen im Vakuum 64 mg Rückstand. Dieser wurde in 10 ml Benzol-Chloroform-(9:1) aufgenommen (Ungelöstes: 11 mg), auf eine mit 2 g Al_2O_3 (in wässriger Suspension pH 5,7) bereitete Säule gebracht und chromatographiert. Die erhaltenen Fraktionen wurden mittels Dünnschichtchromatographie geprüft [Lösungsmittel: Essigester-Petroläther (9:1), Sichtbarmachung der Flecke: Besprühen mit modifiziertem DRAGENDORFF-Reagens¹² und Betrachten im UV.-Licht]. Dabei zeigte sich, dass die mit Benzol-Chloroform-(3:7) und mit Chloroform cluierten Anteile (total 18 mg) einen im UV. deutlich blau fluoreszierenden Fleck (neben 3-4 anders gefärbten Flecken) vom Rf-Wert 0,3 gaben, was charakteristisch für die 3-Tetrahydro-isochinoline IV, V und VI ist¹³). Zur Isolierung des gesuchten Tetrahydro-isochinolins aus diesem Gemisch wurden die obigen 18 mg im Vakuum-Sublimierapparat nach EDER¹⁴) bei 0,02 Torr sublimiert. Nach Abtrennung der bis etwa 100° Ölbadtemperatur sublimierenden Anteile, welche unter 170° schmolzen, wurde eine Hauptfraktion zwischen 100-110° gewonnen. Diese schmolz bei 170-175° und gab mit authentischem 6-Äthoxy-7-methoxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (IV)¹⁵) (Smp. 175-176°) keine Depression, während der Misch-Smp. mit V (Smp. 196-198°)¹⁵), bzw. mit VI (Smp. 174-175°)¹⁶) bei 150-188°, bzw. bei 148-170° lag. Nach zweimaliger Wiederholung der Sublimation stieg der Smp. des aus II erhaltenen Abbauproduktes IV auf 175-176°, wobei sich während des Schmelzvorganges jeweils bei etwa 140-150° feine Nadelchen bildeten. Im Papierchromatogramm [Formamid/Benzol-Chloroform (9:1), absteigende Methode, Sichtbarmachung der Flecke durch UV.-Licht ohne vorherige Behandlung] hellblau fluoreszierender Fleck vom Rf-Wert 0,5 wie 6-Äthoxy-7-methoxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (IV) bzw. 7-Äthoxy-6-methoxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (V)¹⁷).

Abbau von d,l-Norcoralydin und (+)-Norcoralydin mit KMnO_4 in Aceton: 8-Oxo-13-dehydro-norcoralydin (VII). 100 mg d,l-Norcoralydin⁹) wurden in 10 ml Aceton gelöst und im Laufe von 1/2 Std. unter Umschwenken mit 190 mg fein gepulvertem KMnO_4 in kleinen Portionen versetzt. Die dabei erhaltene Braunsteinsuspension wurde im Vakuum bei 50° bis fast zur Trockne eingengt, mit 20 ml Wasser versetzt und das restliche Aceton im Vakuum entfernt. Dann wurde die wässrige Suspension, die ein pH von über 10 aufwies, erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt, dieser mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (61 mg) gab nach zweimaligem Umlösen aus Alkohol 27 mg gelbe Prismen von VII. Smp. 198-199°. VII lässt sich leicht bei 0,02 Torr sublimieren. Das aus Alkohol kristallisierte Sublimat schmolz ebenfalls bei 198-199°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{N}$	Ber. C 68,27	H 6,28	O 21,66	N 3,80%
(369,40)	Gef. „ 68,28	„ 6,19	„ 21,95	„ 3,62%

Bei einem genau gleich durchgeführten Abbauersuch mit (+)-Norcoralydin war VII ebenfalls das einzige in Kristallen fassbare Produkt. Es zeigte keine optische Aktivität und gab kein

¹²) R. MUNIER & M. MACHEBOEUF, Bull. Soc. Chim. biol. 33, 846 (1951).

¹³) Diese Substanzen wandern im Dünnschichtchromatogramm praktisch gleich weit.

¹⁴) R. EDER, Über die Mikrosublimation von Alkaloiden im luftverdünnten Raum, Diss. ETH., Zürich 1921, S. 21.

¹⁵) Herr Prof. Dr. F. WESSELY, Organ.-chem. Institut der Universität Wien, hatte die Freundlichkeit, uns aus der Sammlung E. SPÄTH eine Probe dieser Substanz zur Verfügung zu stellen, wofür auch an dieser Stelle bestens gedankt sei.

¹⁶) Wir danken Herrn Dr. A. BROSSI, F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. A.G., Basel, bestens für die Überlassung eines Musters an Corydaldin.

¹⁷) Diese beiden Substanzen können in dem hier benützten System nicht unterschieden werden.

Hydrochlorid, weder beim Einleiten von HCl in seine Chloroformlösung noch durch Stehenlassen in mit HCl gesättigtem Methanol. Das UV.-Spektrum (in Äthanol) zeigt bei 228, 263 und 333 m μ Maxima, was für das Vorliegen eines durchgehend konjugierten Systems gemäss Formel VII spricht¹⁸⁾. Das IR.-Spektrum weist u. a. bei 6,08 μ eine stark ausgeprägte Bande auf, wie sie für eine am Stickstoff doppelt substituierte Lactamgruppierung charakteristisch ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Um die Haftstelle der HO-Gruppe im Discretin (= Monodesmethyl-(–)-norcoralydin) zu bestimmen, wurde dieses äthyliert und anschliessend mit KMnO₄ abgebaut, wobei 6-Äthoxy-7-methoxy-1-keto-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin erhalten wurde. Discretin ist somit 3-Desmethyl-(–)-norcoralydin.

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel

¹⁸⁾ Vgl. hierzu das UV.-Spektrum des *trans*-3,3',4,4'-Tetramethoxystilbens bei A. R. BATTERSBY & I. A. GREENOCK, J. chem. Soc. 1967, 2592.

32. Die Synthese optisch aktiver N-Monomethyl-Aminosäuren¹⁾

von P. Quitt, J. Hellerbach und K. Vogler

(7. XII. 62)

In den letzten Jahren sind verschiedentlich Peptid- und Depsipeptid-Antibiotica in der Natur gefunden worden, in denen ungewöhnliche Aminosäuren als Bausteine auftreten. Unter diesen scheinen sich die N-Monomethyl-Aminosäuren besonderer Verbreitung zu erfreuen. So fand man N-Methyl-L-isoleucin in Enniatin A²⁾, N-Methyl-L-valin in Enniatin B²⁾ und in Actinomycinen³⁾, N-Methyl-L-leucin im Sporidesmolid I⁴⁾, N, β -Dimethyl-L-leucin in Etamycin⁵⁾, N-Methyl-L-phenylalanin und *p*-Dimethylamino-N-methyl-L-phenylalanin in Staphylomycin⁶⁾ bzw. Ostreogrycin⁷⁾ und schliesslich N-Methyl-L-phenylglycin in Etamycin⁶⁾. Actinomycin und Etamycin enthalten ausserdem noch Sarcosin.

Während die Herstellung optisch inaktiver oder racemischer Methylaminosäuren keinerlei Schwierigkeiten bietet, gibt es noch keine befriedigende Synthese optisch aktiver Methylaminosäuren. Die klassische Methode besteht in der Methylierung der Tosylderivate, gefolgt von Abspaltung der Tosylgruppe mittels Natrium in

¹⁾ Eine gekürzte Fassung der vorliegenden Arbeit wurde am 5. Europäischen Peptidsymposium in Oxford im September 1962 vorgetragen und wird von der Pergamon Press publiziert (im Druck).

²⁾ PL. A. PLATNER & U. NAGER, Helv. 37, 665, 2192 (1948) und U. NAGER, Diss., ETH, Zürich, 1948.

³⁾ H. BROCKMANN, Angew. Chemie 72, 939 (1960) und Ann. N. Y. Acad. Sci. 89, 323 (1960).

⁴⁾ D. W. RUSSELL, Biochem. biophys. Acta 45, 411 (1960).

⁵⁾ J. C. SHEEHAN, H. G. ZACHAU & W. B. LAWSON, J. Amer. chem. Soc. 79, 3933 (1957); 80, 3349 (1958).

⁶⁾ H. VANDERHAEGHE & G. PARMENTIER, J. Amer. chem. Soc. 82, 4414 (1960).

⁷⁾ F. W. EASTWOOD, B. K. SNELL & A. TODD, J. chem. Soc. 1960, 2286.