

waschen. Die Eluate wurden mit Essigsäure auf pH 5 eingestellt, zum Sirup eingengt und mit 200 ml Pyridin versetzt, wobei das D-Galactamin ausfiel. Umsetzung mit N-Nitroso-methylcarbamoylazid wie bei 5. Aus dem Eindampfrückstand kristallisierten nach Zugabe von 20 ml Eisessig und 50 ml 90proz. Äthanol bei -20° 2,7 g rohes 7. Aus Äthanol/Wasser 1,4 g (25,6%) 7. Smp. $96-98^{\circ}$ (Zers.). $[\alpha]_D = -7^{\circ}$ ($c = 0,5$, Wasser).

$C_8H_{17}N_3O_7$ (267) Ber. C 35,95 H 6,41 N 15,73% Gef. C 35,80 H 6,41 N 15,61%

2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-Derivat von 7. Mit Acetanhydrid/Pyridin 3 Std. 20° . Aus Chloroform/Äther 83% glänzende gelbe Plättchen, unlöslich (im Gegensatz zu allen anderen Acetyl-Derivaten!) in kaltem Chloroform, löslich in Dimethylsulfoxid, Smp. $149-151^{\circ}$ (Zers.), $[\alpha]_D = -11,9^{\circ}$ ($c = 1$, Dimethylsulfoxid).

$C_{18}H_{27}N_3O_{12}$ (477) Ber. C 45,28 H 5,70 N 8,80% Gef. C 45,37 H 5,71 N 8,74%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. Suami & T. Machinami, Bull. chem. Soc. Japan 43, 2953 (1970).
- [2] T. Suami & T. Machinami, Bull. chem. Soc. Japan 43, 3013 (1970).
- [3] B. Bannister, J. Antibiotics 25, 377 (1974).
- [4] A. Meier, F. Stoos, D. Martin, G. Büyük & E. Hardegger, Helv. 57, 2622 (1974).
- [5] E. Hardegger, A. Meier & A. Stoos, Helv. 52, 2555 (1969).
- [6] E. Hardegger, G. Zanetti & K. Steiner, Helv. 46, 282 (1963).
- [7] P. Karrer & J. Meyer, Helv. 20, 626 (1937).
- [8] M. L. Wolfrom, F. Shafizadeh, J. O. Wehrmüller & R. K. Armstrong, J. org. Chemistry 23, 571 (1958).

23. Über die Oxydation des O-Methylbulbocapnins mit Jod

von Max Gerecke, René Borer und Arnold Brossi

Chemische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel

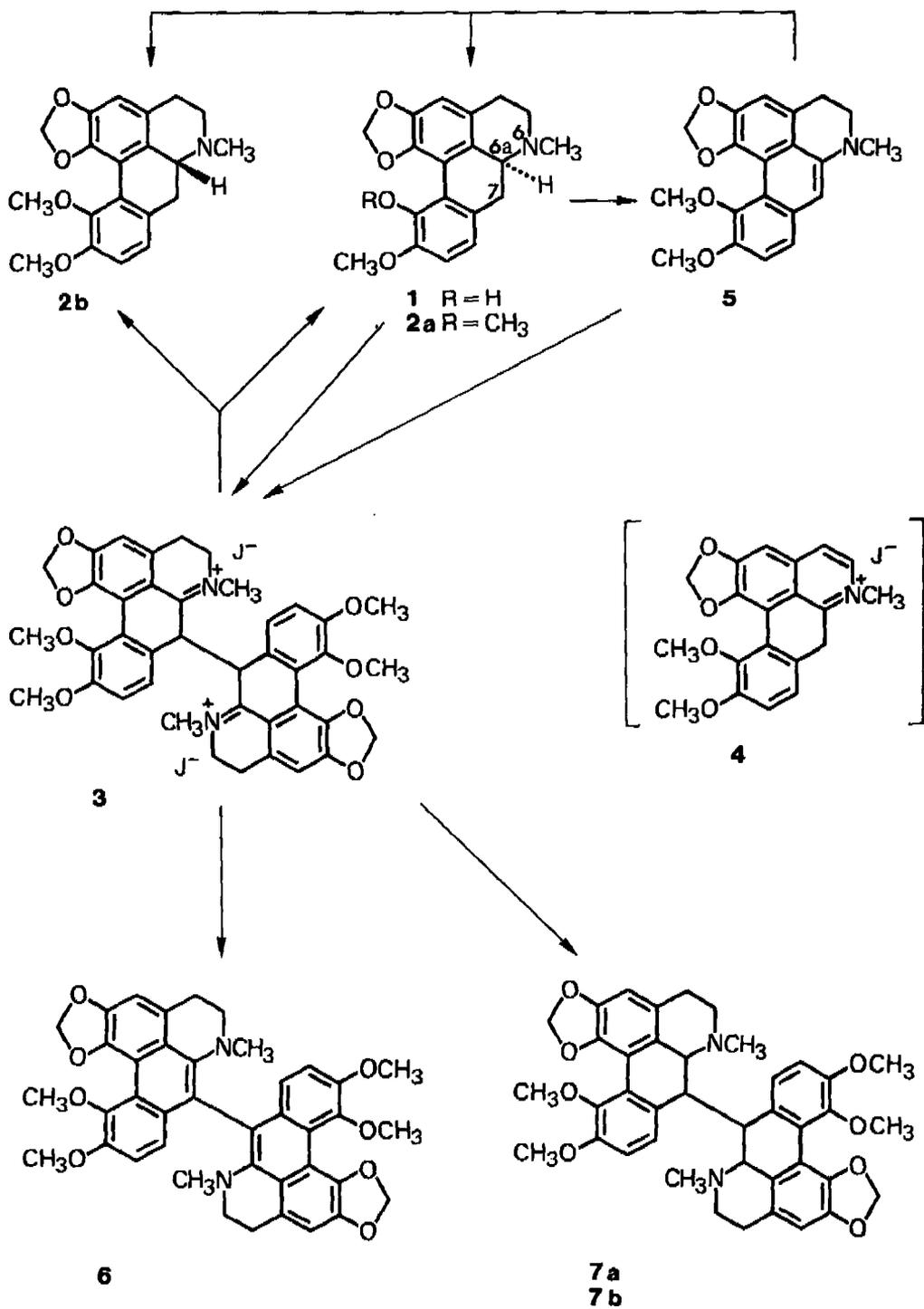
Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider zu seinem 70. Geburtstag gewidmet

(21. XII. 74)

Summary. The oxidation product obtained by treatment of bulbocapnine methyl ether (2a) with iodine in ethanol/water is not the tetrahydroaporphinium salt 4 as assigned by Gadamer & Kuntze, but a dimer of structure 3. Reduction of 3 with zinc in dilute sulfuric acid gives rac-bulbocapnine methyl ether, whereas reduction with complex hydrides affords the diastereomeric dimers 7a and 7b.

Das natürliche Bulbocapnin (1) besitzt ein (S)-konfiguriertes chirales Zentrum in Stellung 6a. Diese absolute Konfiguration wurde bei allen bisher untersuchten natürlichen 1,2,10,11-tetrasubstituierten Aporphinen gefunden. Im Rahmen einer pharmakologischen Untersuchung waren wir interessiert, aus dem aus *Corydalis cava* leicht extrahierbaren natürlichen Bulbocapnin das «unnatürliche», d. h. (6aR)-konfigurierte Enantiomere herzustellen.

Zur Racemisierung des Asymmetriezentrums und zur Trennung der Enantiomeren bot sich eine Methode an, welche bereits 1911 von Gadamer & Kuntze [1] beschrieben worden war: Durch Oxydation des O-Methylbulbocapnins 2a mit Jod in wässrig-alkoholischer Lösung erhält man in guter Ausbeute ein gelbes, optisch inaktives Oxy-



dationsprodukt vom Smp. 228°. Aufgrund des Verbrauches von 2 mol Jod während der Oxydation schrieben *Gadamer & Kuntze* diesem Produkt die Struktur **4** zu. Diese Verbindung wird mit Zink in verdünnter Schwefelsäure äusserst glatt zu *rac*-O-Methylbulbocapnin reduziert. Die optische Spaltung in **2a** und **2b** gelingt leicht mittels Weinsäure.

Vor kurzem wurde von *Cava et al.* [2] eine andere Oxydationsmethode für Aporphine beschrieben: Durch Verwendung von Jod in wasserfreiem Dioxan in Gegenwart von Natriumacetat gelangt man zu den entsprechenden 6a,7-Didehydroaporphinen. Aus O-Methylbulbocapnin erhielten wir mit dieser Methode erwartungsgemäss die Verbindung **5**, deren UV-, NMR.- und Massenspektren im Einklang mit der angegebenen Struktur stehen. **5** bildet ein Hydrojodid von Smp. 212° (Zers.) und lässt sich mit Zink in verdünnter Schwefelsäure zu *rac*-O-Methylbulbocapnin reduzieren.

Bei der Nachbearbeitung der Methode von *Gadamer & Kuntze* erhielten wir sehr leicht das von diesen Autoren beschriebene gelbe Oxydationsprodukt. Dieses ist verschieden vom Hydrojodid von **5**; die Spektren schliessen jedoch auch die Struktur **4** aus. So zeigt z. B. das NMR.-Spektrum des Produktes im Vergleich zu demjenigen des Eduktes **2a** nur einen zusätzlichen Pik, welcher einem Proton entspricht, im Bereiche über 5 ppm.

Wir sind nun aufgrund der folgenden Argumente zum Schluss gekommen, dass diesem Oxydationsprodukt die dimere Struktur **3** zugeordnet werden muss:

1. Die Behandlung von **3** mit wässrig-alkoholischer Natronlauge führt zu einer Base **6** vom Mol. Gew. 672 (nach MS.), deren UV.-Spektrum demjenigen von **5** sehr ähnlich sieht. Im NMR.-Spektrum von **6** fehlt der Pik, der dem Proton am C(7) der Verbindung **5** entspricht;

2. **3** lässt sich sowohl mit Natriumborhydrid wie auch mit Lithiumaluminiumhydrid zu einem Gemisch reduzieren, welches hauptsächlich aus zwei diastereomeren Basen **7a** und **7b** besteht. Diese konnten chromatographisch getrennt und kristallisiert werden. Beide haben Mol.-Gew. 676 (nach MS.);

3. bei sehr schonender Verdampfung der Verbindung **3**, direkt in der Ionenquelle des Massenspektrometers, gelingt es, einen Pik von *m/e* 672 nachzuweisen (die beiden Hauptpik im MS. bilden jedoch 2 Fragmente von *m/e* 337 und 335). Die Substanz verdampft rückstandslos und die erwähnten Pike lassen sich während der ganzen Dauer der Verdampfung beobachten;

4. die ¹H-NMR.-Spektren der Dimeren **3**, **6**, **7a** und **7b** zeigen für die entsprechenden Protonen der beiden Hälften der Molekel sich deckende Pike, was sich nur durch einen vollständig symmetrischen Bau dieser Verbindungen erklären lässt;

5. das ¹³C-NMR.-Fourier-transform-Spektrum von **3** lässt sich nur durch eine Verknüpfung in 7-Stellung der beiden Aporphin-Hälften erklären.

Es wurde nicht abgeklärt, ob es sich bei **3** um eine *meso*- oder um eine *rac*-Verbindung handelt.

Zur Frage der Entstehung des Dimeren **3** können wir noch folgendes bemerken: **5** lässt sich mit Jod in wässrig-alkoholischer Lösung merklich rascher als **2a** und praktisch quantitativ zu **3** oxydieren. Die Reaktion verläuft besonders rasch, wenn man zusammen mit Jod 2 mol Jodwasserstoffsäure zugibt. **5** oder die entsprechende Immonium-Verbindung (mit der Doppelbindung in Stellung 6,6a) kommen somit als mögliche Zwischenprodukte in Frage.

Bei der Reduktion von **3** zu *rac*-O-Methylbulbocapnin mit Zink in verdünnter Schwefelsäure muss die Spaltung der C-C-Bindung zwischen den beiden Hälften der Molekel sehr rasch, vor oder wahrscheinlicher gleichzeitig wie die Reduktion der C=N-Doppelbindungen stattfinden. **6** lässt sich nicht zu *rac*-O-Methylbulbocapnin reduzieren.

Den Herren Prof. Dr. A. Battersby, Cambridge, und Prof. Dr. H. Schmid, Zürich, danken wir für wertvolle Diskussionen.

Fräulein Dr. M. Grosjean und den Herren Dr. W. Arnold, Dr. G. Englert, W. Meister und Dr. W. Vetter danken wir für die Aufnahme und die Interpretation der Spektren und Dr. A. Dirscherl für die Mikroanalysen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. wurden in einem Büchi-Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind nicht korrigiert. UV.-Spektren in Äthanol; Angaben der Maxima in nm (ϵ). 100 MHz-NMR. auf Varian H-100, 90 MHz-Fourier-transform-¹H-NMR. und 22,63 MHz-Fourier-transform-¹³C-NMR. auf Bruker HX-90-15 aufgenommen, interner Standard: Tetramethylsilan = 0; chemische Verschiebung in ppm; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *m* = Multiplett. Massenspektren mit AET-Gerät, Typ MS9; Angaben in *m/e*.

3 aus 2a. Zu einer siedenden Lösung von 5,0 g (+)-O-Methylbulbocapnin in 190 ml Äthanol und 150 ml Wasser wird innert 15 Min. eine Lösung von 15,0 g Jod in 190 ml Äthanol unter Rühren getropft. Man erhitzt weitere 15 Min. unter Rückfluss und leitet sodann während 5 Min. SO₂ durch die heisse Lösung. Man kühlt sodann ab, lässt 1 Std. bei 5° kristallisieren und filtriert. Man erhält 3,75 g **3** vom Smp. 234–236° (Zers.). Die Substanz lässt sich aus Wasser/Äthanol 1:1 umkristallisieren. – UV.: 261 (25400); 378 (15500). – ¹H-NMR. (90 MHz, Fourier-transform., DMSO): *m* 3,0 bis 4,2 (C(4)H₂–C(5)H₂); *s*, 3,75 (2 OCH₃); *s*, 3,98 (N⁺–CH₃); *s*, 5,11 (H–C(7)); 2 *s*, 5,82 und 6,28 (OCH₂O); *AB*-System, Zentrum bei 6,53, $\Delta\nu$ 8 Hz, J_{AB} 9 Hz (H–C(8) und H–C(9)); *s*, 6,97 (H–C(3)). – ¹³C-NMR. (22,63 MHz, Fourier-transform., DMSO): *t*, 26,0 (C(4)); *q*, 44,5 (N–CH₃); *d*, 45,9 (C(7)); *t*, 52,1 (C(5)); 2 *q*, 55,8 und 59,7 (2 OCH₃); *t*, 102,3 (OCH₂O); 3 *d*, 106,5; 112,5 und 124,1 (C(3), C(8) und C(9)); 4 *s*, 115,7; 119,1; 119,8; 121,9 (C(7a), C(11a), C(11b), C zwischen 6a und 11b); *s*, 136,8 (C(3a)); 2 *s*, 143,2 und 145,6 (C(1), C(2)); 2 *s*, 152,9 und 156,4 (C(10), C(11)); *s*, 169,0 (C(6a)). – MS.: *m/e* 672, 337, 335, 322, 320, 279, 142, 128 und 127.

5 aus 2a. Eine Lösung von 339 mg (+)-O-Methylbulbocapnin in 30 ml wasserfreiem Dioxan wird in Gegenwart von 205 mg wasserfreiem Natriumacetat bei Rückflusstemperatur gerührt. Man tropft innert 25 Min. eine Lösung von 280 mg Jod in 30 ml Dioxan hinzu. Man rührt noch weitere 45 Min. bei Rückflusstemperatur und kühlt sodann ab. Ein brauner Niederschlag wird abfiltriert und mit Dioxan gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand (260 mg) wird an 8 g Aluminiumoxid (neutral, Akt. III) chromatographiert. Mit Benzol werden 192 mg rohes **5** eluiert, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Man erhält 169 mg **5**, gelbliche Kristalle vom Smp. 95–98°. – UV.: 265 (41900), 338 (14800), 407 (3800). – NMR. (CDCl₃): *s*, 3,02 (NCH₃); *m*, 3,1–3,4 (C(4)H₂–C(5)H₂); 2 *s*, 3,73 und 3,92 (2 OCH₃); *s*, 6,08 (OCH₂O); *s*, 6,39 (H–C(7)); *s*, 6,92 (H–C(3)); *AB*-System, Zentrum bei 7,22; $\Delta\nu$ 8 Hz, J_{AB} 9 Hz (H–C(8), H–C(9)). – MS.: *m/e* 337, 322, 279, 268,5.

C₃₀H₁₉NO₄ (337,36) Ber. C 71,20 H 5,68 N 4,15% Gef. C 71,08 H 5,76 N 3,95%

Das in Äthanol/Benzol zubereitete Hydrojodid schmilzt bei 210–212° (Zers.).

3 aus 5. Zu einer siedenden Lösung von 168,5 mg **5** in 6,5 ml Äthanol und 5,1 ml Wasser wird innert 10–15 Min. eine Lösung von 381 mg Jod und 0,185 ml Jodwasserstoffsäure (57%, $d = 1,75$) in 6,5 ml Äthanol getropft. Man erhitzt weitere 15 Min. unter Rückfluss und leitet sodann während 5 Min. SO₂ ein. Die Lösung wird im Eisbad gekühlt, die Kristalle abfiltriert und mit wenig Äthanol/Wasser 1:1 gewaschen. Man erhält 214 mg **3** als gelbe Kristalle vom Smp. 233–235° (Zers.).

6 aus 3. 190 mg **3** werden in 100 ml Äthanol/Wasser 1:1 gelöst und bei RT. mit 20 ml 0,1N Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Man rührt 3 Std. unter Argon. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und mit wenig Äthanol/Wasser 1:1 gewaschen. Man erhält 83 mg **6** als amorphe

Substanz, welche an 3,5 g Aluminiumoxid (neutral, Akt. III) chromatographiert wird. Mit Benzol werden 58 mg eluiert, die aus 15 ml Äthanol kristallisiert werden: 45 mg hellgelbe Kristalle vom Smp. 187-194°. - UV.: 253 (75 500), 263 (75 500), 344 (24 000), 400 (Schulter, 11 000). - NMR. (CDCl₃) *s*, 2,24 (NCH₃); *m*, 2,8-3,5 (C(4)H₂-C(5)H₂); 2 *s*, 3,82 und 3,87 (2 OCH₃); *AB*-System, Zentrum bei 6,14, *Av* 3 Hz, *J_{AB}* 1 Hz (OCH₂O); *AB*-System, Zentrum bei 6,94, *Av* 3 Hz, *J_{AB}* 9 Hz (H-C(8) und H-C(9)); *s*, 7,03 (H-C(3)). - MS.: *m/e* 672, 657, 350.

C₄₀H₃₆N₂O₈ (672,73) Ber. C 71,42 H 5,39 N 4,16% Gef. C 71,13 H 5,37 N 3,99%

7a und 7b aus 3. Unter Argon wird zu einer Suspension von 1,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Äther 1,0 g **3** portionenweise gegeben. Man rührt 2 Std. bei Rückflusstemperatur und zerstört das überschüssige Reagens vorsichtig mit etwas Wasser. Man filtriert, trocknet das Filtrat über Na₂SO₄ und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man erhält 670 mg eines gelblichen Rückstandes, welcher nach DC. (Silicagel; Benzol-Methanol 4:1) im wesentlichen aus zwei Substanzen besteht. Durch 3maliges Umkristallisieren aus Benzol erhält man 84,5 mg farblose Kristalle vom Smp. 233-235° (**7a**). Die Mutterlaugen werden an 50 g Silicagel (Korngrösse 0,2-0,5 mm) chromatographiert. Mit Benzol + 1% Methanol werden 90 mg reines **7b** eluiert. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Äther erhält man 36 mg **7b**, Kristalle vom Smp. 236-240°. Das Isomere **7a** wird mit Benzol + 5% Methanol, mit Benzol + 20% Methanol, mit Methanol und zuletzt mit Methanol + 10% Triäthylamin eluiert. Man erhält total 368 mg rohes **7a**, welches aus Benzol umkristallisiert wird.

7a: UV.: 226 (57 300), 280 (16 800), 310 (11 350). - NMR. (CDCl₃): *s*, 2,55 (NCH₃); *m*, 2,5-3,15 (C(4)H₂-C(5)H₂ und H-C(7)); *d*, 3,52 und 3,56 (H-C(6a)); 2 *s*, 3,52 und 3,70 (2 OCH₃); *AB*-System, Zentrum bei 5,78, *Av* 24 Hz, *J_{AB}* 1,5 Hz. (OCH₂O); *AB*-System, Zentrum bei 5,87, *Av* 90 Hz, *J_{AB}* 9 Hz (H-C(8) und H-C(9)); *s*, 6,60 (H-C(3)). - MS.: *m/e* 676, 661, 338, 322, 279.

C₄₀H₃₆N₂O₈ (676,77) Ber. C 70,99 H 5,96 N 4,14% Gef. C 70,98 H 5,98 N 4,03%

7b: NMR. (90 MHz, Fourier-transform; CDCl₃): *s*, 1,75 (NCH₃); *m*, 2,0-3,1 (C(4)H₂-C(5)H₂; H-C(6a); H-C(7)); 2 *s*, 3,65 und 3,84 (2 OCH₃); *AB*-System, Zentrum bei 6,02, *Av* 5 Hz, *J_{AB}* 1 Hz (OCH₂O); *AB*-System, Zentrum bei 6,50, *Av* 18 Hz, *J_{AB}* 9 Hz (H-C(8) und H-C(9)); *s*, 6,48 (H-C(3)). - MS.: *m/e* 676, 661, 337, 322, 279.

C₄₀H₄₀N₂O₈ · 1/2 C₆H₆ Ber. C 72,15 H 6,06 N 3,91%
(715,82) Gef. „ 72,35 „ 6,01 „ 3,70%

Durch Reduktion von **3** mit Natriumborhydrid in Äthanol/Wasser gelangt man zum gleichen Gemisch von **7a** und **7b**.

rac-O-Methylbulbocapnin aus 3. 50 mg **3** werden in 2 ml Wasser suspendiert. Man versetzt mit 1 ml 1,0N Schwefelsäure und mit 150 mg Zinkstaub. Man erwärmt 1 Std. im Wasserbad (80°). Nach Abkühlen versetzt man mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert 2mal mit Benzol. Nach Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 38 mg eines farblosen Öls, welches nach DC. (Silicagel; Benzol/Methanol 4:1) und nach NMR.-Spektrum aus reinem *rac*-O-Methylbulbocapnin besteht. Nach Kristallisieren aus wenig Äther/Hexan erhält man 31 mg Kristalle vom Smp. 130-132°. - UV.: 223 (35 600), 268 (16 200), 306 (6 000). - NMR. (CDCl₃): *m*, 2,25-3,20 (aliph. H); *s*, 2,53 (NCH₃); 2 *s*, 3,76 und 3,87 (2 OCH₃); *AB*-System, Zentrum bei 5,05, *Av* 17 Hz, *J_{AB}* 1 Hz (OCH₂O); *s*, 6,59 (H-C(3)); *AB*-System, Zentrum bei 6,90, *Av* 11 Hz, *J_{AB}* 8 Hz (H-C(8) und H-C(9)). - MS.: *m/e* 339, 324, 309, 296, 294.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. Gadamer & F. Kuntze. Arch. Pharmaz. 249, 598 (1911).
[2] M. P. Cava, A. Venkateswarlu, M. Srinivasan & D. L. Edie, Tetrahedron 28, 4299 (1972).