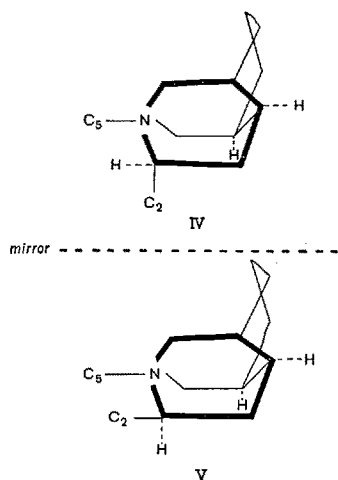


N 5.93%) and IIIa ($[\alpha]_D^{25} - 95^\circ$ in dimethylformamide)⁸, respectively, have already been reported⁷. An inspection of the three dimensional formulas, IV and V, corresponding to IIb and IIIb reveals that these structures which lack the C-17 methoxyl are mirror images. This is the result of a new element of symmetry introduced into the molecule by the quinuclidine ring system. This is most clearly seen by rotation of V 120° toward the observer. The contribution of the C-17 methoxyl to the molecular rotation of IIa and IIIa may be estimated as follows: Remembering that $[M]_D$ of IIb and $[M]_D$ of IIIb, must be of equal magnitude and opposite in sign,



the equations $\Delta(OCH_3)$ in IIa = $[M]_D$ of IIa - $[M]_D$ of IIb and $\Delta(OCH_3)$ in IIIa = $[M]_D$ of IIIa - $[M]_D$ of IIIb may be solved for $\Delta(OCH_3)$ since the molecular rotational contribution of the C-17 methoxyl in both IIa and IIIa can be assumed to be similar. Thus $\Delta(OCH_3) = (+5960 - 4560) \times 0.5 = +700$. Further, many examples drawn from the steroids indicate that the sign and magnitude of rotational contribution of hydroxyl and methoxyl groups are similar⁹. KLYNE and STOKES¹⁰ have proposed general rules regarding the contribution of hydroxyl in cyclic systems in which the -CHOH-grouping is flanked on one side by -CH₂- and on the other by



Such a system is present in IIa. It is an α -oriented substituent at C-17 which would, according to these rules, have a positive rotational contribution.

We wish to acknowledge the invaluable contributions to this problem made by Dr. E. WENKERT, Iowa State College.

C. F. HUEBNER and D. F. DICKEL

Research Laboratories CIBA Pharmaceutical Products Inc. Summit, New Jersey, April 25, 1956.

Zusammenfassung

Bei der Behandlung von 3-*epi*- α -Yohimbin mit *p*-Toluol-sulfochlorid in Pyridin bei 5° wird mit grosser Leichtigkeit und ausgezeichneter Ausbeute ein quaternäres Tosylat erhalten. Dieser Befund, zusammen mit der bekannten sterischen Beziehung zwischen 3-*epi*- α -Yohimbin und Deserpidin, stützt die Annahme der *trans*-Konfiguration der Substituenten in 16- und 17-Stellung auch im Deserpidin. Ein Vergleich der optischen Drehungen von Reserpinderivaten spricht für analogen räumlichen Bau des Kohlenstoffatoms 17 im Reserpin.

The Biogenesis of the Morphine Alkaloids and Related Topics

Several theories have been advanced for the formation in nature of the typical skeleton of the morphine alkaloids. ROBINSON and SUGASAWA¹ suggested that sinomenine (I) is formed from a protosinomenine (II, R = H) by cyclisation; they synthesised the protosinomenine but obtained insufficient for further study. For the production of thebaine (III) ROBINSON¹ suggested closure of the 4:5-oxide bridge by the dehydration of a 4:5-dihydroxy-compound. The necessary intermediate for this (IV) would, however, have to be produced by the cyclisation of an oddly substituted *isoquinoline*, and the suggestion was accordingly made¹ that base (V) (obtained from the same intermediates as protosinomenine by closure of the *isoquinoline* ring *ortho* instead of *para* to the hydroxyl group) cyclises to (VI), which then undergoes reversal of the substituents at C₍₁₄₎ and C₍₁₃₎ giving the base (IV).

More recently SCHÖPF², on the basis of the presumed oxidation of *p*-cresol to the ketone (VII)³, suggested

⁷ C. F. HUEBNER and E. WENKERT, J. Amer. chem. Soc. 77, 4180 (1955).

⁸ Analysis reported in paper C. F. HUEBNER and E. WENKERT, J. Amer. chem. Soc. 77, 4180 (1955).

⁹ D. K. FUKUSHIMA and T. F. GALLAGHER, J. Amer. chem. Soc. 73, 196 (1951).

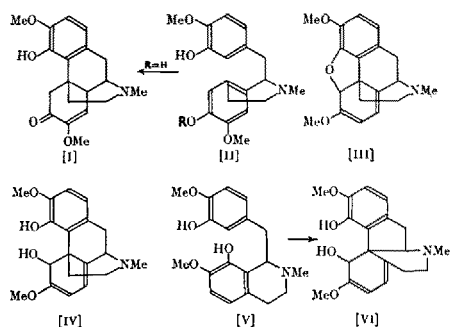
¹⁰ W. KLYNE and W. M. STOKES, J. chem. Soc. 1954, 1979.

¹ R. ROBINSON and S. SUGASAWA, J. chem. Soc. 3163 (1931); 280 (1933). – R. ROBINSON, J. chem. Soc. 1079 (1936); Nature 160, 815 (1947).

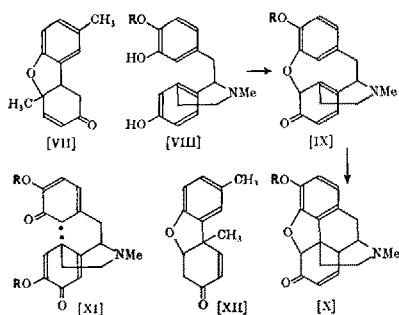
² C. SCHÖPF, Naturwissenschaften 11, 241 (1952).

³ R. PUMMERER, D. MELAMED, and H. PUTTFARCKEN, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 3116 (1922). – R. PUMMERER, H. PUTTFARCKEN, and P. SCHOPFLOCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 1808 (1925).

production of the 4:5-oxide bridge by the oxidation of a trihydroxybenzyltetrahydroisoquinoline as shown in (VIII)→(X), with the production of sinomenine via the di-radical (XI). BARTON and his co-workers⁴ however,



have recently shown that the product of oxidation of *p*-cresol has the structure (XII) not (VII), so the suggestion of a radical pairing process involving O-C coupling may be discounted, and if a radical pairing process is involved it must be of the type shown in (XI).

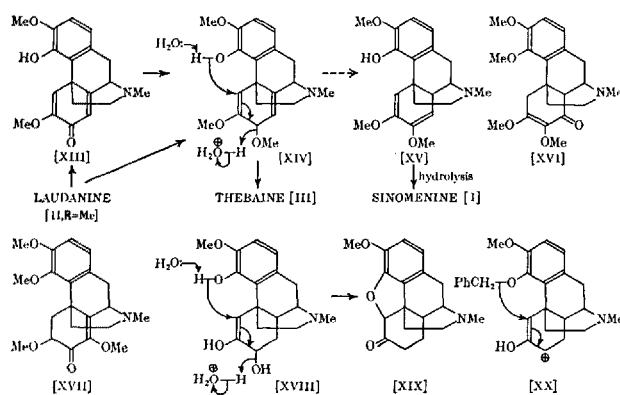


However a radical substitution reaction may be involved, and BENTLEY and CARDWELL⁵ have proposed a mode of biogenesis of thebaine (III) from laudanone (II, *R* = Me) via (XIV), which may be formed directly or via (XIII); closure of the oxide bridge is represented as the allylic expulsion of methoxyl from position 7 (XIV). Migration of the 8:14 double bond of (XIV) would give (XV), in which this type of expulsion could not occur, and hydrolysis of (XV) would then afford sinomenine (I). Thus thebaine (and from it the other alkaloids of the morphine-thebaine group) and sinomenine could arise in a simple manner from the two enantiomeric forms of laudanone. This sequence of processes affords a simple explanation of why the only alkaloids of the morphine group that do not contain the 4:5-oxide bridge (sinomenine [I] and hasubanonine [XVI]) are substituted at position 7, whereas no bases containing this bridge have been found with substituents in this position. (The published work on the chemistry of hasubanonine does not, in the author's view, exclude the structure (XVII) for this alkaloid.)

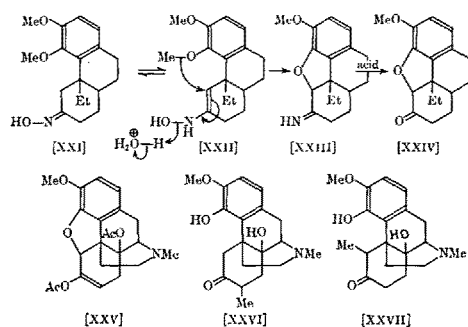
There is an analogy for the expulsion of the group depicted in (XIV) in the formation of (+)-dihydrocodeinone (XIX) from dihydrosinomeninone (XVIII) in

acids⁶. One other case of the closure of the oxide ring in a 7-substituted ketone is reported in the literature, namely the alleged formation of 7-hydroxydihydrocodeinone on treating *O*-benzyl-7-aminodihydrothebainone with nitrous acid⁷. The product (m.p. 195–197°) could well be dihydrocodeinone (m.p. 197–198°), which could arise from the carbonium ion (XX); the reaction warrants further study.

One other unexplained reaction can be accounted for in a similar way, namely the closure of the oxide bridge during the formation of the ketone (XXIV) when the oxime (XXI) is subjected to the conditions of a Beckmann transformation⁸. This could proceed through (XXII) (which need be present in only very small equilibrium amounts) to the imine (XXIII), which would be quickly hydrolysed under the acid conditions employed, giving the ketone (XXIV).



The closure of the oxide bridge in an oxime has also been reported by SMALL and LUTZ⁹ in the 14-hydroxycodeine series. The enol acetate (XXV) reacts with methylmagnesium iodide to give a mixture of two phenolic bases (presumably [XXVI] and [XXVII]) which were separated as their oximes; hydrolysis of the oxime of the major product resulted in the formation of a non-phenolic ketone.



The closure of the oxide bridge in dihydrothebainone by bromination and treatment with alkali has always been represented as proceeding through the 1:5-dibromo-compound¹⁰, but the process is equally satisfactorily

⁴ D. H. R. BARTON, A. M. DEFLOREN, and O. E. EDWARDS, *Chem. and Ind.* 1039 (1955).

⁵ K. W. BENTLEY and H. M. E. CARWELL, *J. chem. Soc.* 3252 (1955).

⁶ K. GOTO and K. MICHII, *Acta Phytochimica* 15, 187 (1949).

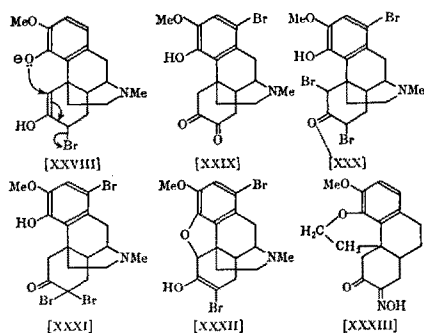
⁷ H. KONDO and S. IKAWA, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 65, 1214 (1932).

⁸ L. J. SARGENT and L. F. SMALL, *J. org. Chem.* 16, 1031 (1951).

⁹ R. E. LUTZ and L. F. SMALL, *J. org. Chem.* 4, 220 (1939).

¹⁰ C. SCHÖPF and T. PFEIFFER, *Ann.* 483, 157 (1930).

represented as involving bromination at the less hindered position 7, followed by the allylic expulsion of a bromide ion (XXVIII), and indeed there is good evidence that bromination does in fact occur at position 7. SCHÖPF¹¹ has shown¹¹ that the treatment of tribromodihydrothebainone with potassium carbonate in methanol affords the antipode of 1-bromosinomeninone (XXIX), and represented this as involving 1:5:7-tribromodihydrothebainone (XXX). Although such $\alpha\alpha'$ -dibromocompounds are known in the steroid series a much more reasonable hypothesis in this case is that the diketone (XXIX) arises from the 7:7-dibromo-compound (XXXI); the production of the diketone (XXIX) by the bromination of dihydrocodeinone presumably proceeds through the 7:7-dibromide (XXXI), formed by the 1:4-addition of hydrogen bromide to the allylic ether system of the 7-bromo-enol (XXXII).



Mono-isonitrosothebenone, allotted a 7-isonitroso-structure by WIELAND and KOTAKE¹², was thought by RAPOPORT and LAVIGNE¹³ to be a 5-isonitroso-compound, on the grounds that the mechanism of isonitroso-compound formation is similar to that of bromination; however the arguments outlined above make the 7-substituted structure (XXXIII) (which is more satisfactory on steric grounds, as reaction would be expected to occur at position 7 rather than at the much more hindered position 5) very much more probable.

K. W. BENTLEY

The Chemistry Department, The University, Aberdeen, February 17, 1956.

Zusammenfassung

Die biologische Entstehung von Thebain und Sinomenin aus zwei enantiomorphen Formen von Laudanin wird zur Diskussion gestellt. Der Schluss der 4,5-Oxyd-Brücke bei 7-Hydroxy-, 7-Amino-, Bromo- und 6-Oximino-Verbindungen verläuft analog dem vorgeschlagenen, biologischen Entstehungsweg. Es wird angenommen, dass die Bromierung der 6-Keto-7:8-dihydro-Verbindungen aus der Morphingruppe in Stellung 7 vor sich geht.

¹¹ C. SCHÖPF, T. PFEIFFER, and H. HIRSCH, Ann. 492, 213 (1932).

¹² H. WIELAND and M. KOTAKE, Ann. 444, 69 (1925).

¹³ H. RAPOPORT and J. B. LAVIGNE, J. Amer. chem. Soc. 75, 5329 (1953).

Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Pollenschläuchen

Die Selbststerilitätsreaktion äussert sich bei *Petunia* in einer Hemmung des Wachstums der Pollenschläuche im Griffelgewebe. Biochemische Untersuchungen (LINSKENS¹) zeigten, dass daran Stoffwechselprozesse beteiligt sind. Zur Ergänzung dieser Befunde untersuchten wir die Feinstruktur der Pollenschlauchmembranen im Elektronenmikroskop, um abzuklären, ob bei der Wachstumshemmung auch eine Veränderung der Wandtextur erfolgt.

Methode. Für alle Präparate dienten als Griffelspender Pflanzen von *Petunia hybrida media vulgaris* des Klon T₂U, die die Selbststerilitätsallele S3S3 enthalten. Zur Bestäubung wurden Pollen der gleichen Pflanzen benutzt, also Selbstbestäubung durchgeführt. Die Griffel entfernten wir 12 h nach der Bestäubung und fixierten sie in 1% Osmiumsäure. In den Quer- und Längsschnitten durch diese Griffel gelang es aber nicht, die Pollenschläuche mit Sicherheit von den Leitzellen zu unterscheiden. Die Griffel wurden daher vor dem Einbetten im Methacrylat kurz in 5% NaOH und 5% HCl gekocht, um das Pektin aus den Leitzellen zu entfernen. Wie aus den Abbildungen 4 und 5 hervorgeht, erscheinen dann die Pollenschläuche wegen der starken Kutinisierung kontrastreicher als die dünnen Zellwände der Leitzellen.

Zum Vergleich mit diesem im Griffel gewachsenen Pollenschlauch untersuchten wir auch die Wandtextur von frei gewachsenen Schläuchen. Zu diesem Zwecke liessen wir die Pollen der gleichen *Petunia*-Pflanzen in einer Feuchtkammer auf einer dünnen Schicht Rohrzuckeragar (0,5% Agar, 10% Rohrzucker, 0,01% Borsäure) keimen. Diese Schläuche wurden nach dem Fixieren durch Hydrolyse der Agarschicht mit verd. HCl isoliert und anschliessend abzentrifugiert. Aus Abbildung 1 ist ersichtlich, dass durch diese Behandlung die nichtzelluloseischen Wandsubstanzen noch nicht entfernt worden sind. Erst die anschliessende Erwärmung in 10% KOH löste die Inkrusten vollständig heraus (Abb. 2). Zur Untersuchung der Membranstruktur im Elektronenmikroskop wurde ein Tropfen der gewaschenen und angereicherten Pollenschlauchsuspension auf den Objektträger übertragen und nach dem Antrocknen mit Chrom beschattet.

Ergebnisse. Nach BOURGE² soll die Pollenschlauchmembran hauptsächlich aus Zellulose bestehen und als Inkrusten Pektin enthalten. Bei den auf Agar gekeimten Schläuchen tritt aber bei der Färbung mit Chlorzinkjod die violette Zellulosereaktion oft erst nach Stunden ein (VOGEL³), was darauf hindeutet, dass die Zellulose vollständig durch nichtzelluloseische Stoffe maskiert ist. Die Abbildungen 1 und 4 zeigen, dass diese Substanzen bei schwacher Hydrolyse nicht abgebaut werden und daher nicht mit Pektin identisch sind. Solange sich der Schlauch in lebhaftem Wachstum befindet, ist die Spitze weniger stark inkrustiert als der hintere Teil des Schlauches (Abb. 1). Tritt aber ein Wachstumsstillstand ein, so wird auch die Spitze mit jenen Stoffen, die die Eigenschaften von Kutin aufweisen, imprägniert. Dieser Befund deckt sich mit den Beobachtungen von SCHOCH-BODMER⁴, dass bei wachsenden Schlauchspitzen eine Plasmolyse nicht möglich ist, aber nach einem Wachs-

¹ H. F. LINSKENS, Z. Bot. 43, 1 (1955).

² Ph. BOURGE, Cellule 8, 47 (1892).

³ A. VOGEL, Die Zellwand der Pollenschläuche. Diplomarbeit Eidg. Techn. Hochschule, Zürich, 1950.

⁴ H. SCHOCH-BODMER, Ber. schweiz. bot. Ges. 55, 154 (1945); Vjschr. naturf. Ges. Zürich 92, 43 (1947).