

ester freigesetzte Alkohol in das 3,5-Dinitro-benzoat übergeführt. Es schmolz bei 83.5° und stellte den authentischen Ester des Pyroalkohols III dar.

b) Aus (+)-6-Hydroxymethyl- $\Delta^{2.8(9)}$ -p-menthadien (III): Die unter den gleichen Bedingungen wie bei a) durchgeführte Dehydrierung des Alkohols III lieferte in 75-proz. Ausbeute einen Aldehyd, dessen Semicarbazone (Schmp. 162°) im Gemisch mit dem vorstehenden Derivat keine Depression zeigte.

(+)-6-Methyl- $\Delta^{2.8(9)}$ -p-menthadien (IX): 20 g Aldehyd VIII wurden mit 10 ccm Hydrazinhydrat (95-proz.) in 40 ccm absol. Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach erhitzte man das Reaktionsgemisch in einem Stahlautoklaven mit einer aus 6 g Na und 80 ccm absol. Äthanol hergestellten Natriumäthylatlösung 15 Stdn. auf 200°. Die flüchtigen Anteile von der anschließenden Wasserdampfdestillation des Reaktionsgutes wurden in einer Drehbandkolonne destilliert: Sdp.₁₀ 75–79°; d_4^{20} 0.8629; n_D^{20} 1.4953; α_D^{20} : +79.2°; $[\alpha]_D^{20}$: +91.78°. Ausb. 14 g (76.5 % d. Th.).

$C_{11}H_{18}$ (150.3) Ber. C 87.92 H 12.08 Gef. C 88.08 H 12.07

IR-Spektrum: Eine terminale Doppelbindung wird angezeigt durch die νCH bei 3080/cm, die $\omega C=C$ bei 1650/cm und die γCH bei 883 mit der Oberschwingung bei 1770/cm. Außerdem sind die charakteristischen Banden für eine symmetrisch disubstituierte *cis*-Doppelbindung bei 730 (γCH), 1650 ($\omega C=C$) und 3035/cm (νCH) sichtbar. Daneben zeigt sich eine Absorption bei 1610/cm ($\omega C=C$), die auf eine C=C-Konjugation hinweist. Demnach besteht das Decarbonylierungsgemisch neben der Hauptmenge an Kohlenwasserstoff IX aus einem 1,3-Dien.

— — —

GÁBOR FODOR, GÉZA JANZSÓ, LÁSZLÓ ÖTVÖS und DEZSÖ BÁNFI

Synthese von *S*(—)-Hyoscyamin-[methyl- ^{14}C] *)

Aus dem Laboratorium für Stereochemie und aus dem Isotopen-Laboratorium
der Ungarischen Akademie der Wissenschaften
(Eingegangen am 1. August 1960)

Herrn Prof. Dr. W. Treibs zum 70. Geburtstag gewidmet

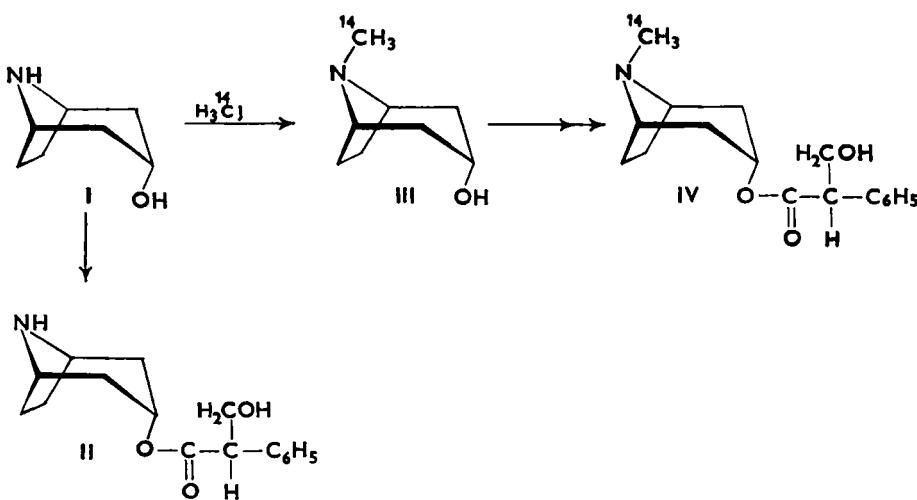
S(—)-Hyoscyamin-[methyl- ^{14}C] wurde aus Nortropin durch partielle Methylierung mit ^{14}C -Methyljodid und nachträglicher Acylierung mit *S*(—)-Acetyltaupräkürechlorid und Entacetylierung dargestellt.

In Fortsetzung früherer Arbeiten¹⁾, die gemeinsam mit A. ROMEIKE die Erkenntnis der gegenseitigen Umwandlung von Tropanalkaloiden ineinander *in vivo* erzielten, wurde optisch aktives radioaktives Hyoscyamin (IV) benötigt.

*) Vorgetragen auf dem Symposium des Vereins Ungarischer Chemiker über „Chemie der Naturstoffe und pharmakologisch wirksamer organischer Verbindungen“ in Budapest am 20. November 1959 und auf der 2. Tagung „Über Biochemie und Physiologie der Alkaloide“ in Halle am 22. Mai 1960.

¹⁾ A. ROMEIKE, Flora [Jena] 143, 67 [1956]; G. FODOR, J. TÓTH, A. ROMEIKE, I. VINCZE, P. DOBÓ und G. JANZSÓ, Angew. Chem. 69, 678 [1957]; G. FODOR, A. ROMEIKE, G. JANZSÓ und I. KOCZOR, Tetrahedron Letters [London] Nr. 7, S. 19–23 [1959].

Radioaktives Atropin wurde an Hand von Fütterungsversuchen an *Datura stramonium* mit α - ^{14}C -markiertem Ornithin erstmalig von E. LEETE, L. MARION und I. D. SPENSER²⁾ isoliert. In präparativem Maßstabe konnten in einer recht schönen Arbeit G. WERNER und Mitarb.³⁾ — unabhängig von uns — in jüngster Zeit ein in der *N*-Methylgruppe ^{14}C -markiertes Atropin erstmalig gewinnen. Als Syntheseweg wurde dabei die ROBINSON-SCHÖPFsche Kondensation von ^{14}C -Methylamin mit Acetondicarbonsäure und Bernsteinsäuredialdehyd herangezogen. Das so gewonnene radioaktive Tropinon wurde zum ^{14}C -markierten Tropin reduziert und dieses durch Veresterung mit (\pm) -Acetyl-tropasäurechlorid und anschließende partielle Verseifung in das Atropin-[methyl- ^{14}C] übergeführt.



Da aber nach A. ROMEIKE *Datura ferox* nur *S*(-)-Hyoscyamin stereospezifisch anzugreifen und in das *S*(-)-Hyoscin umzuwandeln vermag, benötigten wir unbedingt ^{14}C -markiertes *S*(-)-Hyoscyamin. Unsere hierfür ausgearbeitete Darstellungs-methode sucht eine möglichst hohe Isotopenausbeute dadurch zu erreichen, daß man den radioaktiven Kohlenstoff in der letzten (oder vorletzten) Stufe der Synthese in das fertige Tropangerüst einführt. Zu diesem Zweck wurde *nor*-Hyoscyamin (II) erstmalig synthetisch dargestellt, um es am sekundären Aminstickstoff nachträglich zum Hyoscyamin zu methylieren. Das *nor*-Hyoscyamin wurde im wesentlichen nach der für das Hyoscyamin von G. FODOR, J. RÁKÓCZI und Gy. CSEPREGHY ausgearbeiteten Methode⁴⁾ gewonnen, indem man das Nortropin-hydrochlorid (entspr. I) in der Schmelze mit optisch aktivem Acetyl-tropasäurechlorid umsetzte und die Acetylgruppe nachträglich in saurem Milieu durch partielle Hydrolyse entfernte. Das Produkt

2) Nature [London] **174**, 650 [1954].

3) G. WERNER und E. KASSNER, Naturwissenschaften **46**, 649 [1959].

4) G. FODOR und Mitarb., Angew. Chem. **72**, 139 [1960].

erwies sich mit dem natürlichen Solandrin⁵⁾ als völlig identisch. Die Ausbeute ist befriedigend.

Als nächster Schritt war die partielle Methylierung von *nor*-Hyoscyamin (II) zu IV zuerst mit inaktivem, dann mit radioaktivem ¹⁴C-Methyljodid beabsichtigt. Dazu wurde eine von F. H. CARR und W. C. REYNOLDS⁶⁾ beschriebene Methylierungsmethode herangezogen, leider führte sie aber in überwiegender Menge zum Hyoscyaminmethojodid, von welchem die Abtrennung faßbarer Mengen Hyoscyamins selbst durch Anwendung der chromatographischen Säule „Composite Column“ über Cellulosepulver mißlang; folglich mußte zwecks Vermeidung großer Isotopenverluste auf die Anwendung dieses Weges verzichtet werden.

Als nächster Versuch wurde die partielle Methylierung von Nortropin (I) mittels Methyljodids untersucht, mit dem Ziel, das so erhaltene radioaktive Tropin (III) mit der optisch aktiven Tropasäure zu verestern.

Nach einer Reihe erfolgreicher Versuche (Umsetzung von 2 Mol. Nortropin mit 1 Mol. Methyljodid ohne Anwendung von Lösungsmittel oder in Methanol) verlief die Reaktion schließlich in einer Lösung der Nortropinbase in absolutem Toluol, unter Zusatz geringer Mengen Methanols, in der erwünschten Richtung. Unter Anwendung von 1/2 Mol ¹⁴C-Methyljodid auf 1 Mol Norbase wurde radioaktives Tropin (III) erhalten. Die spezifische Aktivität des Pikkrats betrug 222100 m μ C/mMol. Radioaktives Tropin wurde erstmalig von H. SCHMID, P. KARRER und Mitarbb.⁷⁾ durch Thermolyse von Tropin-¹⁴C-methojodid erhalten (vgl. auch *l.c.*³⁾).

Ein zweiter Versuch, bei dem das radioaktive Tropin-hydrochlorid unmittelbar mit linksdrehendem Acetyl tropasäurechlorid⁸⁾ bei 80° umgesetzt wurde, führte nach der üblichen Aufarbeitung und Umkristallisieren aus 96-proz. Äthanol zu radioaktivem *S*(-)-Hyoscyamin mit der spezifischen Aktivität von 213400 m μ C/mMol.

Das radioaktive Hyoscyamin ermöglicht nunmehr nach den bereits erfolgreichen Fütterungsversuchen an der alkaloidfreien Pflanze, die Untersuchung des *in vivo*-Mechanismus der Umwandlung von Hyoscyamin in das Hyoscin auch an der normalen *Datura stramonium* zu überprüfen^{**}). Dadurch hoffen wir, den Oxydationsmechanismus von Hyoscyamin zu Hyoscin auf dem Wege des (–)-Hydroxyhyoscyamins¹⁾ und des Dehydrohyoscyamins endgültig überprüfen zu können.

⁵⁾ H. L. HOLMES in MANSKE-HOLMES, The Alkaloids, Bd. 1, S. 287, Academic Press, New York 1950.

⁶⁾ J. chem. Soc. [London] 101, 946 [1912].

⁷⁾ K. SCHMID, W. V. PHILIPSBORN, H. SCHMID und P. KARRER, Helv. chim. Acta 39, 394 [1956].

⁸⁾ Die absolute Konfiguration der (–)-Tropasäure wurde von G. FODOR und GY. CSEPREGHY bestimmt (Tetrahedron Letters [London] Nr. 7, S. 16–18 [1959]).

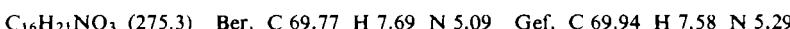
^{**)} In den letzten Wochen konnte A. ROMEIKE zeigen, daß die Radioaktivität des Hyoscyamins zwischen dem Hyoscin und dem Alkaloid V verteilt wird (s. Tetrahedron Letters [London] Heft 22 [1960]).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert)

S(–)-nor-Hyoscyamin (II): 9.4 g *Nortropin* wurden unter Kühlung in der berechneten Menge 3 n absol. methanolischer Salzsäure gelöst und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck verjagt. Der krist. Rückstand wurde mit wenigen ccm absol. Methanol auf die Nutsche gebracht und i. Vak. bei 80° getrocknet. Man erhielt so 12.1 g *Nortropin-hydrochlorid*. Man fügte 16.6 g *Acetyl tropasäurechlorid* ($[\alpha]_D^{23} = -79^\circ$ (Benzol; $c = 2$)) hinzu und erwärmt das Reaktionsgemisch 3.5 Stdn. im Ölbad auf 80°. Es erfolgte langsame Chlorwasserstoffentwicklung; das Reaktionsgemisch verflüssigte sich vollständig und verfärbte sich etwas bräunlich. Die Schmelze wurde nach dem Abkühlen in 400 ccm n HCl 24 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt, wobei eine schwach opaleszierende Lösung entstand. Nach Ausschütteln mit 50 ccm Äthylacetat wurde die wäßrige Schicht mittels einer konz. Natriumcarbonatlösung alkalisch gemacht und 10 mal mit je 250 ccm Äthylacetat ausgezogen. Die über Natriumsulfat getrockneten Auszüge wurden auf 30 ccm eingeengt, wobei ein Teil des *nor-Hyoscyamins* auskristallisierte. Dieses wurde abfiltriert und mit einem Gemisch von wasserfreiem Äther und Aceton (1:1) gewaschen und getrocknet. Ausb. 2.3 g vom Schmp. 136° und $[\alpha]_D = -23^\circ$.

Die Mutterlauge lieferte nach dem Verdampfen des Lösungsmittels weitere Mengen (12.9 g) unreines *nor-Hyoscyamin*.



Methylierung von nor-Hyoscyamin: Die Lösung von 4 g *nor-Hyoscyamin* in 8 ccm Methanol wurde nach CARR und REYNOLDS⁶⁾ mit 1.4 ccm Methyljodid versetzt, 1½ Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt und noch 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Verdampfen des Lösungsmittels wurde farbloses, kristallines *Hyoscyaminmethojodid* erhalten, das bis 300° nicht schmolz.

Tropin-[methyl-¹⁴C] (III): Zu einer Lösung von 1 g (7.878 mMol) *Nortropin* (I) in 55 ccm wasserfreiem Toluol und 7 ccm wasserfreiem Methanol, welche mit flüssiger Luft gekühlt war, destillierte man 0.556 g (3.9 mMol) ¹⁴C-Methyljodid durch einen „manyfold“ zu und ließ den Ansatz sich langsam auf 20° erwärmen. Anschließend rührte man bei 25° noch 24 Stdn. unter völligem Feuchtigkeitsausschluß mit einem magnetischen Rührer. Dabei schied sich eine geringe Menge von *Hyoscyamin-methojodid* aus, welches abfiltriert wurde. Die Mutterlauge wurde bei 45° unter vermindertem Druck eingeengt, wobei sich Kristalle ausschieden (0.9350 g), die ein Gemisch aus *Nortropin-hydrojodid*, wenig *Tropin-hydrojodid* und einer Spur *Tropinmethojodid* darstellten. Bei weiterem Verdampfen der Mutterlauge erhielt man ein gelbliches basisches Öl, welches in 2 ccm absol. Methanol gelöst und mit 2-proz. alkoholischer *Pikrinsäure* in das Pikrat, 0.9010 g, Schmp. 240–260°, übergeführt wurde. Zweimaliges Umlösen aus Äthanol ergab reines *Tropin-[methyl-¹⁴C]-pikrat*, Schmp. 270°. Ausb. 44% d. Th. (bez. auf ¹⁴CH₃J). Die spezif. Aktivität betrug 222100 m μ C/mMol. Die spezif. Aktivität des ¹⁴C-Methyljodids wurde (als Acetanilid gemessen) zu 215600 m μ C/mMol ermittelt.

0.62 g (1.67 mMol) *Tropin-[methyl-¹⁴C]-pikrat* wurden, in 50 ccm Wasser aufgeschlämmt, mit 10 ccm eines Anionenaustauschers (Dowex 1) unter Rühren behandelt. Man erhielt nach Eindampfen der farblosen Lösung 0.26 g kristallisiertes *Tropin-[methyl-¹⁴C]-hydrochlorid* (entspr. III).

S(–)-Hyoscyamin-[methyl-¹⁴C] (IV): 0.2631 g (1.6 mMol) *Tropin-[methyl-¹⁴C]-hydrochlorid* wurden mit 0.32 g (1.6 mMol) *S(–)-Acetyl tropasäurechlorid* ($[\alpha]_D^{23} = -78^\circ$ (Benzol; $c = 4$)) im Ölbad bei 50° gelöst und danach 2 Stdn. bis zum Aufhören der Chlorwasserstoffentwicklung bei 80° gehalten. Das erhaltene Öl wurde in einer Mischung von 5 ccm konz. Salzsäure in 95 ccm Wasser gelöst und 20 Stdn. zur Entacetylierung bei 25° stehengelassen.

Die leicht opaleszierende Lösung wurde dreimal mit je 10 ccm Chloroform ausgezogen, wobei unveränderte Tropasäure und gebildete Atropasäure entfernt wurden. Dann stellte man die wäßrige Schicht mittels einer konz. Kaliumcarbonatlösung auf p_{H} 10 ein und extrahierte die Base rasch fünfmal mit je 10 ccm Chloroform. Die mit Natriumsulfat getrocknete Chloroformlösung wurde filtriert und bei Raumtemperatur i. Vak. verdampft. Der Rückstand bestand aus 0.12 g kristallisiertem *S*(-)-*Hyoscyamin-[methyl-¹⁴C]*. Schmp. 108°. Die Ausb. betrug, auf Tropin bezogen, 63.1%, auf ¹⁴CH₃J bezogen, 25.3% d. Th. Spezif. Aktivität: 213400 m μ C/mMol.

Die Aktivitätsbestimmung erfolgte nach Überführung in ¹⁴CO₂ in einem im GM-Bereich arbeitenden Gaszählerapparat mit innerer Füllung.

LÓRÁND FARKAS und JÓZSEF VÁRADY

Über die Ringisomerisierung von Isoflavonen, IV¹⁾

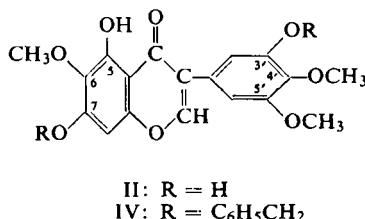
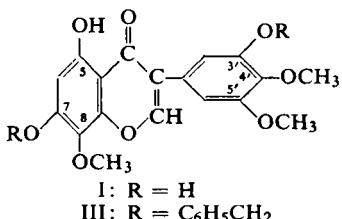
Direktsynthese des Irigenins*)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest
(Eingegangen am 3. August 1960)

Herrn Professor W. Treibs zum 70. Geburtstag

Das aus Isoirigenin gewonnene 7.3'-Dibenzyllderivat wurde mittels Kalium-äthylats zum 7.3'-Dibenzyllderivat des Irigenins isomerisiert und aus diesem durch Hydrogenolyse Irigenin dargestellt, das mit dem Naturprodukt aus *Iris florentina* identisch ist.

Im Jahr 1893 wurde Irigenin erstmals aus dem Rhizom von *Iris florentina*²⁾ isoliert. Die Strukturaufklärung als 5.7.3'-Trihydroxy-6.4'.5'-trimethoxy-isoflavanon (II) erfolgte jedoch erst 35 Jahre später³⁾.



Nach einer vor kurzem erschienenen vorläufigen Mitteilung gelang es W. BAKER und Mitarbeiter⁴⁾, II aus einer Mischung von Isoirigenin (I) und Irigenin (II), die sie aus [2.4.6-Trihydroxy-3-methoxy-phenyl]-[3-hydroxy-4.5-dimethoxy-benzyl]-keton durch Ringschluß er-

*) Vorläufige Mitteilung in *Tetrahedron Letters* [London], im Druck.

1) III. Mitteil.: L. FARKAS und J. VÁRADY, *Acta chim. Acad. Sci. hung.*, im Druck.

2) G. DE LAIRE und F. TIEMANN, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 26, 2010 [1893].

3) W. BAKER und R. ROBINSON, *J. chem. Soc. [London]* 1928, 1022.

4) *Tetrahedron Letters* [London], Nr. 5, S. 6 [1960].