

244. Die Konfiguration des Apomorphins und verwandter Verbindungen

von H. Corrodi und E. Hardegger.

(2. XI. 55.)

Nach dem Konfigurationsbeweis für das Colchicin¹⁾ schien der energische oxydative Abbau mit Ozon u. a. auch zur Konfigurationsbestimmung in der Apomorphin-Reihe aussichtsreich. Die oxydative Spaltung der Ozonisierungsprodukte des Apomorphins (I) sollte zu einem optisch aktiven Asparaginsäure-Derivat V führen, welches das einzige asymmetrische C-Atom des Apomorphins in der ursprünglichen Konfiguration enthält. Da die L-, bzw. D-Asparaginsäure (II bzw. VI) konfiguratativ mit dem D-Glycerinaldehyd verknüpft ist²⁾, genügte zur Konfigurationsbestimmung des Apomorphins (I) neben der Isolierung des optisch aktiven Abbauprodukts V die Umwandlung optisch aktiver Asparaginsäure (II oder VI) in dieses Abbauprodukt V.

Die Herstellung einer optisch aktiven Tricarbonsäure IV von der Konstitution der erwarteten Abbausäure (V) erfolgte über die schön kristallisierte N- β -Carboxyäthyl-L-asparaginsäure (III), welche durch geringe Abänderung der von L. L. McKinney, E. A. Setzkorn & E. H. Uhing³⁾ an DL-Asparaginsäure ausgearbeiteten Vorschrift aus L-Asparaginsäure (II) mit Acrylsäurenitril und Natronlauge leicht zugänglich war. Entsprechend wurde aus D-Asparaginsäure (VI) der optische Antipode von III, die N- β -Carboxyäthyl-D-Asparaginsäure (VII) bereitet.

Das gesuchte N-Methyl-Derivat IV wurde aus der Tricarbonsäure III der L-Reihe durch katalytische Hydrierung mit Palladiumkohle in Gegenwart von Formaldehyd in guter Ausbeute erhalten. Das kristallisierte Präparat IV, welches bei schonender Aufarbeitung eine spezifische Drehung von $+8,5^\circ$ aufwies, racemisierte teilweise schon bei einmaligem Umkristallisieren aus heissem Wasser, wobei die optische Drehung auf $+4^\circ$ sank. Auch N,N-Dimethyl-L-asparaginsäure racemisiert wie bekannt bei gleicher Behandlung⁴⁾. Ferner liess sich unter Versuchsbedingungen, die dem beabsichtigten Abbau des Apomorphins (I) entsprachen, d. h. nach Einwirkung von Ozon und Perameisensäure auf die Tricarbonsäure IV, aus den Reaktionsprodukten kein Ausgangsmaterial IV, sondern nur Fumarsäure (VIII)

¹⁾ H. Corrodi & E. Hardegger, *Helv.* **38**, 2030 (1955).

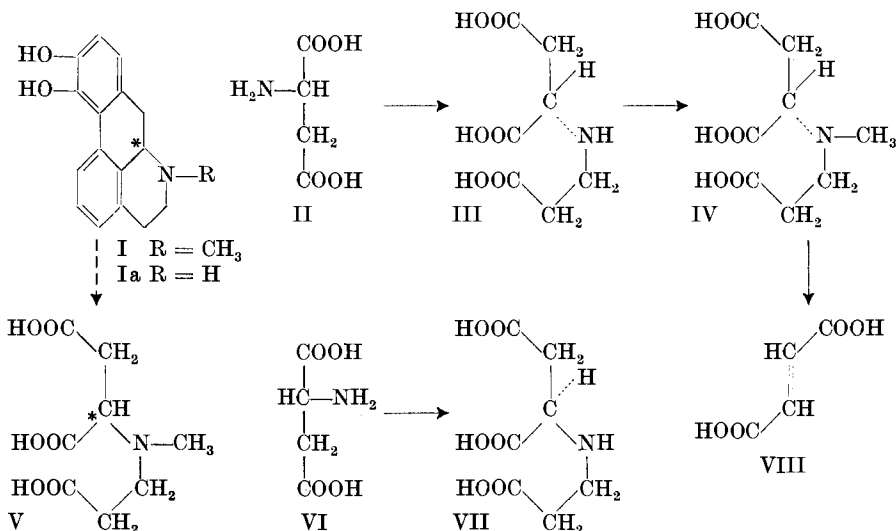
²⁾ Vgl. z. B. *Nature* **166**, 178 (1950).

³⁾ J. Amer. chem. Soc. **74**, 1942 (1952).

⁴⁾ Vgl. R. E. Bowman & H. H. Stroud, *J. chem. Soc.* **1950**, 1342.

isolieren, welche aus IV wahrscheinlich über das N-Oxyd entstanden war. Für die Konfigurationsbestimmung des Apomorphins (I) über die synthetisch zugängliche Tricarbonsäure IV oder ihres Antipoden wäre daher die Ausarbeitung einer milderen Abbaumethode erforderlich.

Wir haben diesen Weg nicht weiter verfolgt, sondern wählten, da die N- β -Carboxyäthyl-asparaginsäuren (III und VII) im Gegensatz zur Säure IV von Ozon und Perameisensäure nicht verändert wurden, als Alternative den Abbau eines Derivates von N-Nor-apomorphin zur Tricarbonsäure III oder VII.



Für die zunächst versuchte Entmethylierung des Apomorphin-dimethyläthers (IX)¹⁾ zum N-Nor-apomorphin-dimethyläther (X) fiel der Bromcyan-Abbau ausser Betracht, da dabei unter Aufspaltung des Ringes D ein Phenanthren-Derivat entsteht²⁾. Versuche zur oxydativen Entfernung des N-Methyls aus dem Apomorphin-dimethyläther (IX) mit salpetriger Säure oder durch Oxydation des Apomorphin-dimethyläther-N-oxyds, d. h. mit Hilfe von Verfahren, welche den Abbau von Codein (XI) zu N-Norcodein (XII) erlauben³⁾, waren in unseren Händen erfolglos und gaben aus IX nur braune, nichtbasische Reaktionsprodukte. Die ebenfalls zur Umwandlung von Codein (XI) in N-Norcodein (XII) bewährte Abbaumethode mit Azodicarbonester⁴⁾ führte mit Apomorphin-dimethyläther (IX) zu einem kristallisierten, gelben Additionsprodukt der erwarteten Bruttoformel $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}_3$. Diese optisch inaktive und deshalb unbrauchbare Verbindung hatte im UV. ein typisches Phenanthren-Spektrum; sie war auch beim Kochen mit konz. Salzsäure nicht spaltbar, während die Additionsprodukte von Dimethylanilin oder von Codein schon beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure zerlegt werden⁴⁾.

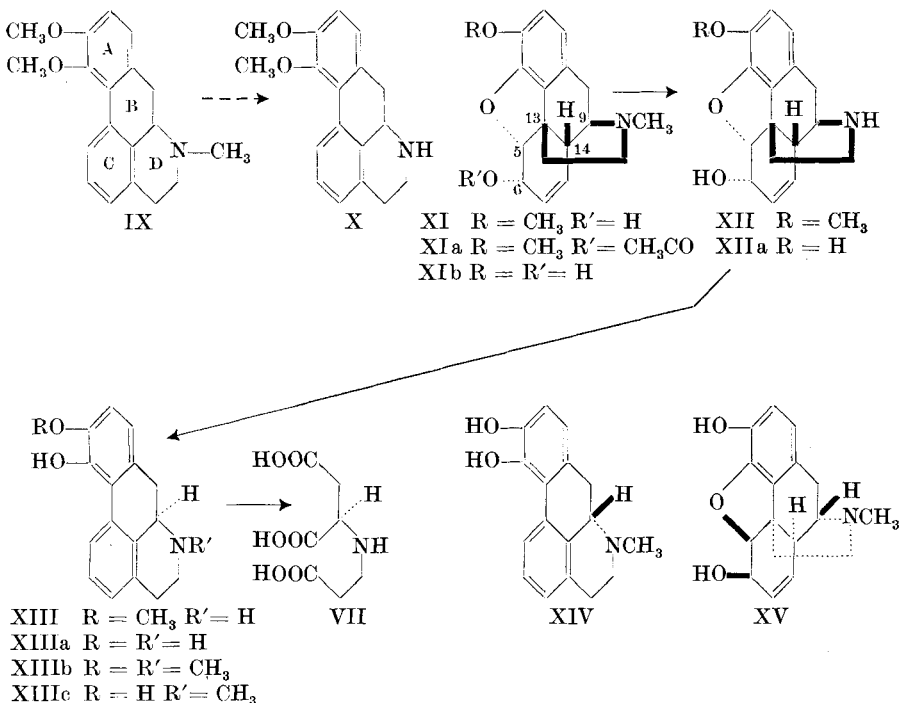
¹⁾ Hergestellt nach R. Pschorr, B. Jäckel & H. Fecht, Ber. deutsch. chem. Ges. **35**, 4377 (1902).

²⁾ J. v. Braun & E. Aust, Ber. deutsch. chem. Ges. **50**, 43 (1917).

³⁾ Vgl. dazu E. Speyer & L. Walther, Ber. deutsch. chem. Ges. **63**, 852 (1930); E. Speyer & E. F. Roell, ibid. **63**, 539 (1930).

⁴⁾ Vgl. O. Diels & E. Fischer, Ber. deutsch. chem. Ges. **47**, 2043 (1914).

Als weitere Möglichkeit zur Beschaffung von N-Nor-apomorphin-Derivaten blieb u. a. noch die Umlagerung von N-Normorphin (XIIa) oder N-Norcodein (XII) zum N-Nor-apomorphin (XIIIa)¹⁾ oder N-Nor-apocodein (XIII). Wir wählten das letztere, weil Apocodein (XIIIb) an der Luft beständiger ist als Apomorphin (I bzw. XIIIc).



N-Norcodein (XII) wurde aus Acetylcodein (XIa) in 60-proz. Ausbeute nach *J. v. Braun*²⁾ durch Bromcyan-Abbau gewonnen. Die Umlagerung zum Nor-apocodein (XIII) gelang in 13-proz. Ausbeute beim Schmelzen mit wasserfreier Oxalsäure nach der von *K. Folkers*³⁾ für die Herstellung von Apocodein (XIIIb) aus Codein (XI) angegebenen Vorschrift; wasserfreie Phosphorsäure⁴⁾ gab nur ca. 6% Nor-apocodein (XIII). Über das Hydrochlorid gereinigtes Nor-apocodein (XIII) zeigte im UV.-Spektrum die für Apomorphin-hydrochlorid charakteristischen Banden bei 310 m μ (log ϵ = 3,58) und 274 m μ (log ϵ = 4,19).

Die Ozonisation von N-Nor-apocodein (XIII) in 5-proz. wässriger Ameisensäure und die Nachoxydation der Ozonisierungsprodukte

¹⁾ *J. v. Braun* erwähnt das N-Nor-apomorphin ohne experimentelle Angaben und ohne Analysenwerte; Ber. deutsch. chem. Ges. **47**, 2312 (1914).

²⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **47**, 2312 (1914).

³⁾ J. Amer. chem. Soc. **58**, 1814 (1936).

⁴⁾ Vgl. *L. Small, B. F. Faris & J. E. Mallonee*, J. org. Chemistry **5**, 334 (1940).

mit verdünnter Perameisensäure führte in etwa 20-proz. Ausbeute zur N- β -Carboxyäthyl-D-asparaginsäure (VII), die sich mit dem synthetischen Präparat VII nach Smp., optischer Drehung und Mischprobe identisch erwies.

Mit der Isolierung und Identifizierung des D-Asparaginsäure-Derivats VII aus den Oxydationsprodukten des Nor-apocodeins ist dieses mit dem D-Glycerinaldehyd konfiguratив eindeutig verknüpft und seine räumliche Strukturformel XIII bewiesen. Die gleiche Konfiguration kommt dem Apocodein (XIII b), dem Apomorphin (XIII c) und dem Nor-apomorphin (XIII a) zu, da diese Verbindungen (XIII a, b, c) mit dem Nor-apocodein (XIII) unter Ausschluss stereochemischer Veränderungen strukturell verbunden sind. Aus der Konfiguration des Nor-apocodeins (XIII), bzw. des Apomorphins (XIII c) kann auch für das Morphin (XI b) u. a. die Konfiguration an den C-Atomen 9 und 13 gemäss Formel XI b mit grosser Wahrscheinlichkeit abgeleitet werden. Inzwischen haben *J. Kalvoda, P. Buchschacher & O. Jeger*¹⁾ die Konfiguration XI b des Morphins an den C-Atomen 9, 13 und 14 entsprechend dieser Annahme bewiesen. Die beiden sich ergänzenden Konfigurationsbeweise für das Apomorphin (diese Arbeit) und das Morphin¹⁾ stehen im Gegensatz zu den Resultaten von *J. R. C. Bick*²⁾, der auf Grund von Drehungsverschiebungen und der strukturellen Verwandtschaft mit dem Laudanosin für das Apomorphin und das Morphin die spiegelbildlichen Formeln XIV und XV zur Diskussion stellte. Die beiden Konfigurationsbeweise bestätigen die Ergebnisse von *K. W. Bentley & H. M. E. Cardwell*³⁾, welche u. a. durch geschicktere Interpretation der *Clough*'schen Regel soeben für das Morphin und das Apomorphin die richtige Konfiguration XI, bzw. XIII c postulierten⁴⁾ und eingehend auf weitere konfigurative Zusammenhänge verwandter Alkaloide hinwiesen.

Herrn Prof. Dr. *A. Stoll (Sandoz AG.)* in Basel möchten wir für die Unterstützung dieser Arbeit unseren ergebensten Dank aussprechen.

Experimenteller Teil⁵⁾.

N- β -Carboxyäthyl-L-asparaginsäure (III) aus L-Asparaginsäure (II). 1,33 g II und 0,9 g Natriumhydroxyd wurden in 3 cm³ Wasser gelöst, auf 0° gekühlt und unter Schütteln mit 0,60 g Acrylsäurenitril versetzt. Nach 15 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wurden nochmals 0,90 g Natriumhydroxyd zugegeben und die Lösung 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wurde genau mit der berechneten Menge konz. Salzsäure angesäuert, wobei sich nach einiger Zeit die N- β -Carboxyäthyl-L-asparaginsäure (III) in feinen Nadeln ausschied. Zweimal aus Wasser umkristallisiert schmolz die Säure bei

¹⁾ Helv. **38**, 1847 (1955).

²⁾ Nature **169**, 755 (1952).

³⁾ J. chem. Soc. **1955**, 3252.

⁴⁾ Vgl. dazu auch die kristallographische Untersuchung des Morphins von *M. Mackay & D. M. Crawford-Hodgkin*, J. chem. Soc. **1955**, 3261.

⁵⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

207° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +17,5^{\circ}$ ($c = 1$ in 1-n. HCl). Zur Analyse wurde das Produkt 24 Std. bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

$C_7H_{11}O_6N$ Ber. C 40,98 H 5,40% Gef. C 40,91 H 5,43%

N- β -Carboxyäthyl-D-asparaginsäure (VII) aus D-Asparaginsäure (VI). Die Säure VII wurde aus 0,66 g D-Asparaginsäure gleich wie die L-Verbindung hergestellt. Smp. 205° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -17,5^{\circ}$ ($c = 1$ in 1-n. HCl).

$C_7H_{11}O_6N$ Ber. C 40,98 H 5,40% Gef. C 40,72 H 5,39%

N-Methyl-N- β -carboxyäthyl-L-asparaginsäure (IV aus III). 2 g N- β -Carboxyäthyl-L-asparaginsäure (III) wurden in 110 cm³ Wasser aufgeschlämmt, mit 4,5 cm³ 35-proz. Formaldehyd-Lösung und 1,5 g 10-proz. Pd-Kohle versetzt und bis zur Sättigung hydriert. (Wasserstoffaufnahme 248 cm³, wie berechnet.) Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum bei 50° eingedampft. Der Rückstand kristallisierte langsam. Das aus Wasser-Alkohol umgefällte Präparat schmolz bei 115°. $[\alpha]_D^{20} = +8,5^{\circ}$ ($c = 1$ in 1-n. HCl). Nach einmaligem Umkristallisieren aus heissem Wasser zeigte das Produkt $[\alpha]_D^{20} = +4,0^{\circ}$ ($c = 1$ in 1-n. HCl), und nach zweimaligem Umkristallisieren war die Säure vollständig racemisiert. Zur Analyse wurde das optisch aktive Präparat ($[\alpha]_D = +8,5^{\circ}$) 24 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$C_8H_{13}O_6N, 1 \frac{1}{2} H_2O$ Ber. C 39,05 H 6,50 N 5,70%
Gef. „ 39,38 „ 6,32 „ 5,87%

Apomorphin-dimethyläther (IX). Aus Apomorphin nach R. Pschorr, B. Jäckel & H. Fecht¹⁾ dargestellt. Das ölige Präparat wurde durch Destillation im Hochvakuum bei 175° gereinigt.

Sein Pikrat, Smp. 140° (Zers.) aus Methanol umkristallisiert, wurde zur Analyse 24 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{25}H_{24}O_9N_4$ Ber. C 57,25 H 4,61% Gef. C 57,22 H 4,74%

Kondensationsprodukt von Apomorphin-dimethyläther (IX) mit Azodicarbonester. 0,4 g IX wurden in 2 cm³ Äther gelöst und mit 0,4 g Azodicarbonsäurediäthylester versetzt. Unter Braunfärbung trat heftige Wärmeentwicklung ein. Bald kristallisierte ein gelbes Produkt aus, das aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert wurde: gelbe Nadeln vom Smp. 161° (Zers.), die nicht mehr optisch aktiv waren und im UV. ein typisches Phenanthrenspektrum gaben. Zur Analyse wurde die Verbindung 24 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{25}H_{31}O_6N_3$ Ber. C 63,94 H 6,66% Gef. C 63,88 H 6,63%

N-Nor-apocodein (XIII aus XII). Das Gemisch von 2 g fein pulverisiertem N-Norcodein (XII) mit 12 g wasserfreier Oxalsäure wurde 1½ Std. im Ölbad unter gelegentlichem Umrühren erhitzt (Badtemperatur $160^{\circ} \pm 5^{\circ}$). Die Schmelze wurde in Wasser gelöst und mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht. Das Nor-apocodein wurde in Äther aufgenommen und wie üblich isoliert. Zur Reinigung wurde es mittels alkoholischer Salzsäure ins Hydrochlorid übergeführt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Essigester schmolz das Hydrochlorid bei 270° (Zers.). Es kristallisierte mit ½ Mol. Kristallwasser, das bei 100° entwich. Ausbeute an reinem Hydrochlorid 13%. Das Analysenpräparat wurde bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{17}H_{15}O_2NCl, \frac{1}{2} H_2O$ Ber. C 65,41 H 6,09% Gef. C 65,68 H 6,08%

Im Hochvakuum bei 100° 24 Std. getrocknet.

$C_{17}H_{16}O_2NCl$ Ber. C 67,21 H 5,97% Gef. C 67,19 H 5,96%

Das Hydrochlorid wurde durch Lösen in Wasser und Versetzen mit Ammoniak in die freie Base übergeführt. Diese wurde mit Chloroform extrahiert und aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 92–93°. Zur Analyse wurde das Präparat 24 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{17}H_{17}O_2N$ Ber. C 76,38 H 6,41% Gef. C 76,07 H 6,05%

¹⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **35**, 4377 (1902).

N- β -Carboxyäthyl-D-asparaginsäure (VII) aus N-Nor-apocodein (XIII). 0,50 g XIII wurden in 25 cm³ 5-proz. Ameisensäure 24 Std. mit einem 2-proz. Strom von Ozon behandelt. Anfangs färbte sich die Lösung tiefbraun, nachher entfärbte sie sich allmählich. Die Reaktionslösung wurde mit einer Mischung von 5 cm³ 30-proz. Wasserstoffsuperoxyd und 5 cm³ Ameisensäure 24 Std. stehengelassen und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde dreimal in Wasser gelöst und wieder eingedampft, um die Ameisensäure zu entfernen. Durch Auskochen mit abs. Alkohol wurden Nebenprodukte (Oxalsäure) entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst. Nach einiger Zeit kristallisierte die N- β -Carboxyäthyl-D-asparaginsäure (VII) aus. Aus Wasser umkristallisiert, Smp. 205° (Zers.); $[\alpha]_D = -17,0^\circ$ (c = 1 in 1-n. HCl); Misch-Smp. mit synthetischer Säure VII ohne Erniedrigung. Zur Analyse wurde das Präparat 24 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

C₇H₁₁O₆N Ber. C 40,98 H 5,40% Gef. C 40,91 H 5,45%

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

Zusammenfassung.

Durch oxydativen Abbau zu N- β -Carboxyäthyl-D-asparaginsäure (VII) wurde die Konfiguration des N-Nor-apocodeins (XIII), sowie jene des Apomorphins (XIIIb) und verwandter Verbindungen bewiesen. Die daraus gezogenen Folgerungen bezüglich der Konfiguration des Morphins (XIb) wurden inzwischen von anderer Seite bestätigt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

Errata.

Helv. **38**, 1125–1126 (1955), Abhandlung Nr. 129 von C. A. Grob & H. P. Schad. Die Zahlenwerte für die auf diesen Seiten angeführten Analysen sind verwechselt; es muss heissen:

S. 1125: C₁₆H₂₂O₄N₂ (306,35)

Ber. C 62,72 H 7,24 N 9,14% Gef. C 62,74 H 7,41 N 9,14%

S. 1126: C₁₆H₁₉O₂N (257,32)

Ber. C 74,68 H 7,44 N 5,44% Gef. C 74,74 H 7,51 N 5,62%

Helv. **38**, 1262 (1955), Abhandlung Nr. 144 von H. Primas & Hs. H. Günthard, vor dem letzten Abschnitt lies: Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds für die Unterstützung dieser Arbeit (Projekt Nr. 201).

Helv. **38**, 1599 (1955), Abhandlung Nr. 193 von Hch. Zollinger, 5. und 6. Zeile von unten: Die Indices der beiden Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten sind verwechselt; lies: k_1 = Konstante der nicht katalysierten Kupplung (5); k_2 = Konstante der Pyridin-Kupplung (4).