

Interesse zu großen Dank verpflichtet. Auch möchte ich Herrn Professor Yoshio Sasaki an der Osaka Universität für die Aufnahme der Kernresonanzspektren meinen Dank aussprechen.

Zusammenfassung

Es wird die Struktur des Corynolins, $C_{21}H_{21}O_5N$, das Hauptalkaloid von *Corydalis incisa* beschrieben. Bei der $KMnO_4$ -Oxydation liefert es ein Produkt mit 6-gliedrigem Laktam. Das des-N-Produkt, $C_{20}H_{20}O_4$, wurde durch zweimaligen Emde-Abbau aus Desoxydihydrocorynolin, sowie Desoxycorynolin abgeleitet. Durch Destillation des Corynolins mit Zinkstaub entsteht Benzo[*c*]phenanthridin. Diese Tatsachen zeigen, dass das Corynolin zu der Benzo[*c*]phenanthridin-Gruppe gehört. Ausserdem wird Hydrastsäure bei der $KMnO_4$ -Oxydation des Desoxycorynolins erhalten. Die Infrarot Spektren und Protonresonanz Spektren von einigen Derivaten weisen auf die Vermutete Struktur des Corynolins.

(Eingegangen am 29. September, 1962)

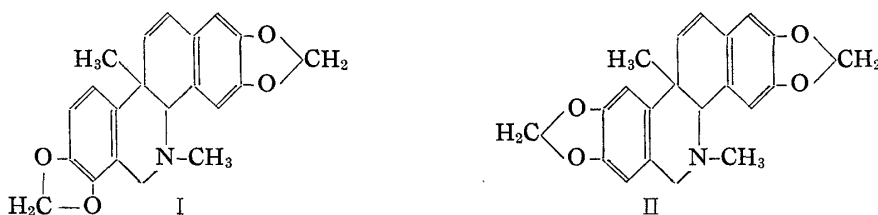
[Chem. Pharm. Bull.]
11 (10) 1312 ~ 1316

UDC 547.94 : 582.682

210. Narao Takao : Untersuchung über Alkaloide von Papaveraceen. VII. Alkaloide von *Corydalis incisa*. (6).
Über die Struktur des Corynolins. (2).

(Pharmazeutische Hochschule für Frauen in Kobe*¹)

In der letzten Mitteilung wurde die Struktur (I) oder (II) für die des Deoxycorynolins gegeben, wovon I unter Heranziehen der Infrarot Spektren wahrscheinlich zu sein scheint.

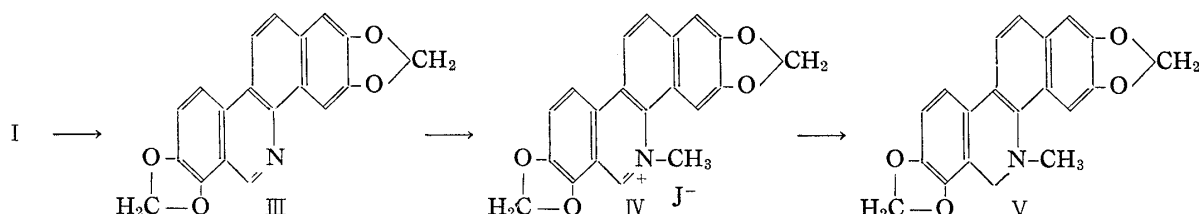


Um diese Struktur (I) endgültig zu bestätigen, habe ich nun versucht, durch die Entfernung der quartären Methylgruppe von dieser Substanz das bekannte Benzo[*c*]phenanthridin-Alkaloid abzuleiten. Indem alle Versuche, diese Substanz in Gegenwart eines Katalysators, z. B. Selen, Schwefel, oder Palladium-Kohle zu dehydrieren, fehlgeschlagen hatten, wurde es mir aber zum ersten Mal gelungen bei der Pyrolyse im Vakuum ohne Zusatz von Katalysator ein Desmethylprodukt (III) zu erhalten, das mit Salzsäure ein orangerotes Salz bildet und über 300° schmilzt. Nach dem Schmelzpunkt sollte es sich bei dieser Substanz um ein Produkt handeln, das durch die weitere Entfernung der N-Methylgruppe entstand ist. Bei der Reduktion des Jodmethylat (IV) von III mit Natriumborhydrid und darauffolgende Reinigung durch Chromatographie, läßt

*¹ Motoyama-cho, Higashinada-ku, Kobe, Hyogoken (高尾楯雄).

1) VI. Mitt. N. Takao : Dieses Bulletin, 11, 1306 (1963).

sich unter andern ein Produkt vom Schmp. 186~187° erhalten, dem auf Grund der Analyse die Zusammensetzung $C_{20}H_{15}O_4N$ zutrifft. Bei der Mischprobe mit dem aus Sanguinarinchlorid (*Bocconia cordata*)²⁾ hergestellten Dihydrosanguinarin (V) zeigt das Produkt keine Depression. Die Identität der beiden Basen beweist erneut das Vorhandensein von Benzo[*c*]phenanthridin-Ringsystem (VI) und die Stellungen der beiden Methylendioxygruppen. Die Reaktionen sind folgenderweise wiedergegeben.



Für die C-Methylgruppe wurde, wie in der vorigen Mitteilung¹⁾ gezeigt, die Stellung 13 des Benzo[*c*]phenanthrin-Kerns (VI) unter Heranziehen der Protonresonanz-Spektren als sehr wahrscheinlich angenommen, da das Corynolin, das Deoxycorynolin (I) und das Des N-Produkt¹⁾ (VII) ($C_{20}H_{20}O_4$) vom Schmp. 164~165° immer eine quartäre C-Methylgruppe haben.

Bei der Dehydrierung von VII mit Selen oder Schwefel bei 300~350°, entsteht ein kristalline Sublimat. Der durch Chromatographie und Sublimation gereinigt Kristall enthält eine Methylendioxygruppe und zeigt im Ultraviolett-Spektrum die Existenz eines Naphthalinkerns (Fig. 1). Auf Grund der Analyse errechnet sich dafür die Zusammensetzung $C_{12}H_{10}O_2$. Der Schmelzpunkt und die Zusammensetzung stimmen mit denen von 2-Methyl-6,7-methylendioxynaphthalin³⁾ (VIII) überein. Durch den direkten Vergleich mit dem anderenwegs hergestellten 2-Methyl-6,7-methylendioxynaphthalin,⁴⁾ wurde die Identität von beiden wirklich erwiesen. Bei dieser Reaktion gegen meiner eigentlichen Absicht, die quartäre Methylgruppe zu entfernen, wurde aber dabei, wie unter gezeigt, der Benzolkern abgespaltet. Durch diese Befunde wurde festgestellt, daß die Methylgruppe an der β -Stellung des Naphthalinkerns vorhanden ist.

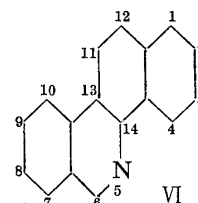
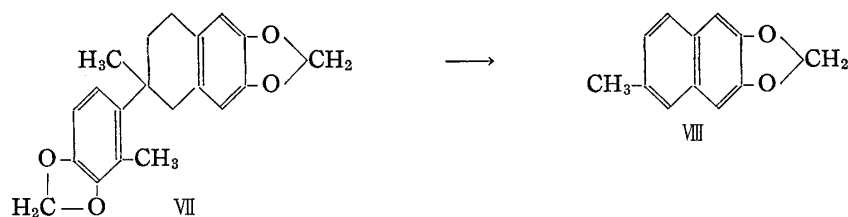


Fig. 1. Ultraviolett Absorption Spektrum (in MeOH)
 — dehydrierungsprodukt, $C_{12}H_{10}O_2$ (VII)

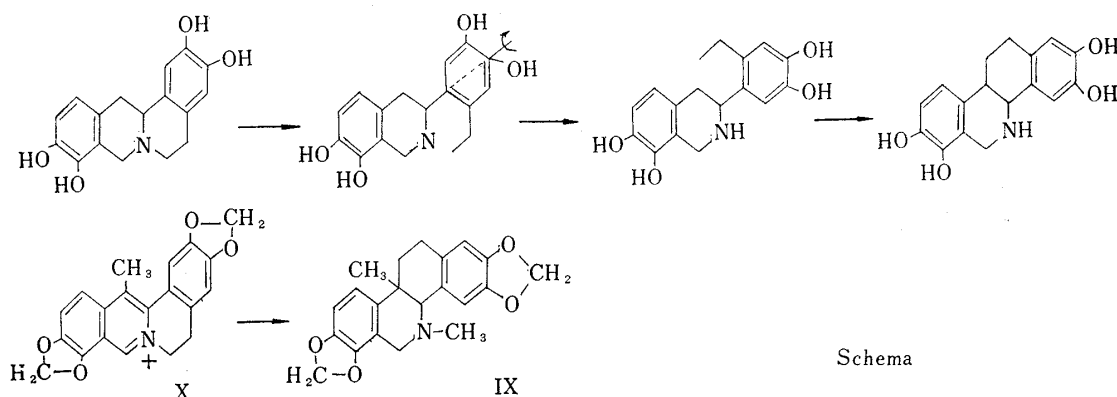
Unter der Annahme, dass diese Methylgruppe an der anderen β -Stellung (C_{11} in IV) steht, sind die NMR-Spektren nicht zu erklären und ist die Entstehung von Dihydrosanguinarin (V) weiter nicht zu verstehen. Daraus geht hervor, dass die C-Methyl-

- 2) R. H. F. Manske, H. Holmes: "The alkaloids," Vol. IV, 262 (1954), Academic Press, New York. C. Tani, N. Takao: Yakugaku Zasshi, 82, 755, 595 (1962).
- 3) Robertson: J. Chem. Soc., 1933, 86.
- 4) C. Tani, N. Takao, K. Tagahara: unveröffentlicht.



gruppe in IV an der Stellung 13 steht. Durch diese Tatsachen wurden die Strukturen des Deoxycorynolins (I), des Deoxydihydrocorynolins (IX) und des Des N-Produkts (VII) festgestellt.

Corynolin ist ein erstes Beispiel eines in der Natur vorherkommenden Benzo[*c*]phenanthridin-Alkaloid, das an dem Kohlenstoffatom 13 eine quartäre Methylgruppe hat. In Hinblick auf das Vorhandensein des Corysamins⁵⁾ (X) in dieser Pflanze, das auch eine C-Methylgruppe hat, ist es interessant die konstitutionelle Beziehung zwischen die beiden Alkaloid (X) und (IX) zu überlegen. In Betreff der Biogenese von Benzo[*c*]phenanthridin-Alkaloid wurde eine sich im Wesentlichen nicht unterscheidende Hypothese von verschiedenen Autoren wie v. Bruchhausen und Bersch,⁶⁾ Woodward und Turner,⁷⁾ sowie Robinson⁸⁾ vorgeschlagen. Für diese Hypothese, die unter schematisch wiedergegeben wird, scheint Corynolin als eine Schlüsselsubstanz eine wichtige Rolle zu spielen, da die Stellungen der beiden Methylendioxygruppen und die Stellung der C-Methylgruppe des Deoxydihydrocorynolins (IX) und auch Corysamins (X) mit dieser Hypothesen nicht im Widerstand.



Schema

Da Deoxycorynolin (I) die mit dem Benzolkern konjugierte Doppelbindung hat, sollte Corynolin nur die alkoholische Hydroxylgruppe an Stellung 11 (XII) oder Stellung 12 (XIII) haben. Zur Beantwortung dieser Frage wurde Infrarot Spektrum des Corynolins, das eine die der alkoholischen Hydroxylgruppe zuzuschreibende Bande (im Nujol) bei 3240 cm^{-1} zeigt (Fig. 2). Das Erscheinen von dieser einzigen Bande in diesen Bereich lässt sich auf das Vorliegen einer intramolekulare Wasserstoffbrücke schließen. Wäre die Hydroxylgruppe an der Stellung 12 (XIII), so müsste neben der intramolekularen Wasserstoffbindung mit einer Bande zwischen 3400 und 3500 cm^{-1} auch die Bande der freien Hydroxylgruppe bei $3500\sim 3600\text{ cm}^{-1}$ erscheinen.

Bersch⁹⁾ hat mitgeteilt, dass die Infrarot Spektren (CHCl_3) des Chelidonins und des Homochelidonins eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem Stickstoffatom

5) C. Tani, N. Takao : *Yakugaku Zasshi*, **82**, 599, 748, 751 (1962).

6) F. V. Bruchhausen, H. W. Bersch : *Ber.*, **63**, 2520 (1930).

7) R. B. Woodward, R. B. Turner, R. H. F. Manske, H. Holmes: "The alkaloids," Vol. III, 57, (1953), Academic Press, New York.

8) R. Robinson : "The structural relation of Natural products," **89**, (1955), Oxford clarendon Press.

9) H. W. Bersch : *Arch. Pharm.*, **291**, 491 (1958).

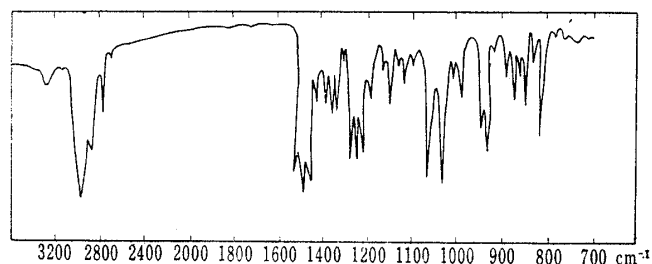
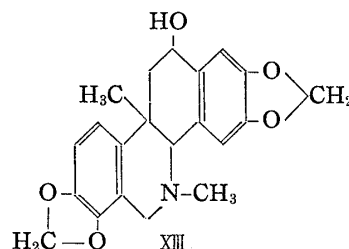
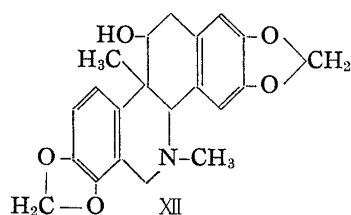


Fig. 2. Infrarot
Spektrum von
Corynolin
(Nujol)



und Hydroxylgruppe andeuten. Wie in Fig. 3 und Fig. 4 gezeigt, sind die Spektren von beiden sehr ähnlich, indem Corynolin wie Chelidonin keine scharfe Hydroxylbande, sondern eine Sattel bei $3000\sim 3100\text{ cm}^{-1}$ zeigt. Dieser Bereich vom Infrarot Spektrum, das bei den abnehmenden Konzentrationen aufgenommen werden, zeigt keine wesentliche Änderung, woraus man annehmen kann, dass es bei Corynolin eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem Stickstoffatom und der Hydroxylgruppe gibt. Zum Zustandekommen dieser intramolekularen Wasserstoffbrücken muss die Hydroxylgruppe an der Stellung 11 stehen, und für Corynolin eine dem Chelidonin analoge Konstellation (XIV) mit der *cis*-Verknüpfung der Ring B und Ring C und der axialen Anordnung der Hydroxylgruppe postuliert werden.

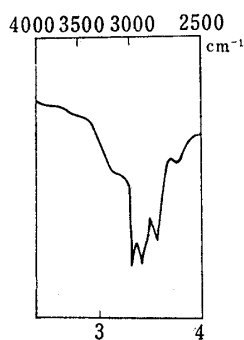
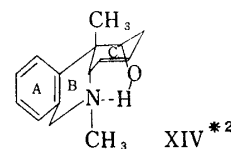


Fig. 3. Infrarot Spektrum
von Corynolin (in CHCl_3)

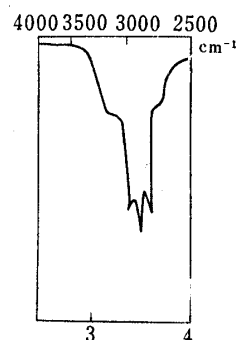


Fig. 4. Infrarot Spektrum
von Chelidonin⁶⁾ (in CHCl_3)

Experimentelles*³

1) Pyrolyse des Desoxycorynolins (I)

Ein Glasröhrchen, worin 0.4 g (I) eingefüllt wurden, wurde bei einem Vakuum von etwa $2/10\text{ mmHg}$ zugeschlossen. Die Temperatur im elektrischen Ofen wurde im Laufe einer Stunde allmählich bis zu 300° gesteigert und dann 10 Min. lang dabei gehalten. Dabei wurde eine Gasentwicklung bei ca. 200° beobachtet. Nach dem Erkalten wurde das Röhrchen geöffnet. Das Reaktionsgemisch wurde mit

*² Ring D ist in dieser Formel nur als Doppelbindung in Ring C angedeutet.

*³ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

CHCl_3 extrahiert und die CHCl_3 -Lösung mit 2%-iger KOH -Lösung gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet, und abgedampft. Der Rückstand wurde in einem Lösungsmittel von CHCl_3 -Benzol (1:1) gelöst und durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographisch getrennt. Man erhielt Ausgangsmaterial (I) vom Schmp. $154\sim 156^\circ$ und Nadeln (III) vom Schmp. über 300° . Die letzteren (III) bildeten ein orangerotes HCl -Salz, das für die Benzo-[c]-phenanthridin-Base eigentümlich ist.

2) Herstellung von Dihydrosanguinarin (V) aus Pyrolyse-Base (III)

Die Nadeln (III) in einem Lösungsmittelgemisch von Me_2CO und MeOH wurde mit 0.5 ml Methyljodid in einem verschlossenen Rohr 5 Stunden lang bei 100° erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ergab einen Rückstand. Die orangerote gefärbte Lösung von diesem Rückstand in MeOH wurde bei der Zugabe von NaBH_4 sofort farblos, die Lösung weiter eine halbe Stunde lang im Wasserbad gekocht, und abgedampft. Der Rückstand wurde mit Essigsäure angesäuert, mit NH_4OH alkalisch gemacht und mit CHCl_3 extrahiert. Nach Abdampfen der mit K_2CO_3 getrockneten CHCl_3 -Lösung wurde der Rückstand in Benzol gelöst und durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographiert, wobei man Blättchen vom Schmp. $174\sim 184^\circ$ und Prismen vom Schmp. 230° erhielt. Die Blättchen wurden nochmals chromatographisch gereinigt und dann aus CHCl_3 und MeOH umkristallisiert. Man erhielt 30 mg Blättchen vom Schmp. $186\sim 188^\circ$, die mit V keine Schmelzpunkt-Depression zeigten. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$ -Ber.: C, 72.06; H, 4.54. Gef.: C, 71.68; H, 4.45.

Das Produkt vom Schmp. 230° wurde wegen der geringen Menge nicht weiter untersucht.

3) Selen- und Schwefel-Dehydrier von Des-N-Produkt vom Schmp. $164\sim 165^\circ$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$) (VII)

i) **Selen-Dehydrierung**—0.5 g (VII) wurden mit 0.7 g Selen gemischt, im Verbrennungsrohr (Durchmesser 0.9 cm, Länge 50 cm) eingefüllt und im Stickstoffstrom bei $300\sim 320^\circ$ 5 Stunden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit Et_2O extrahiert. Die Et_2O -Lösung wurde mit 5%-iger NaOH -Lösung und dann mit 5%-iger HCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und abgedampft. Man erhielt einen kristallinen Rückstand, der in Benzol gelöst, durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographiert und dann im Vakuum (8/100 mmHg, bei $80\sim 130^\circ$) sublimiert wurde. Das Sublimat lieferte durch Umlösen aus CHCl_3 und MeOH 40 mg Blättchen vom Schmp. $125\sim 126^\circ$, die eine positive Gabelreaktion zeigten. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2$ -Ber.: C, 77.40; H, 5.41. Gef.: C, 76.84; H, 5.68.

Diese Substanz zeigte weiter bei der Mischprobe mit dem synthetisch hergestellten 2-Methyl-6,7-methyldioxy-naphthalin keine Depression.

ii) **Schwefel-Dehydrierung**—0.25 g (VII) wurden mit 0.07 g Schwefel gemischt und im Verbrennungsrohr eingefüllt. Die Temperatur wurde im Laufe einer Stunde allmählich bis zu 180° gesteigert und bei $180\sim 220^\circ$ noch eine halbe Stunde lang gehalten. Die am Ausgang des Rohrs sublimierend gehaftete Substanz wurde in Benzol gelöst, durch eine Al_2O_3 chromatographiert, und dann im Vakuum sublimiert. Das Sublimat lieferte nach Umlösen aus CHCl_3 und MeOH 12 mg Blättchen vom Schmp. $126\sim 128^\circ$, die mit dem authentischen 2-Methyl-6,7-methyldioxy-naphthalin keine Schmelzpunkt-Depression zeigten.

Dem Fond zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Unterrichtsministerium) danke ich bestens für die Unterstützung dieser Arbeit. Ich bin Herrn Professor Masao Tomita an der Kyoto-Universität und Herrn Professor Chiaki Tani von unserem Institut für die Anregung zu dieser Arbeit und das entgegengebrachte Interesse zu großer Dank verpflichtet. Ich möchte auch Herrn Professor Hans-Werner Bersch an der Technischen Hochschule Braunschweig für gute Ratschläge danken.

Zusammenfassung

Die Stellungen der beiden Methyldioxygruppe des Corynolins werden dadurch bestimmt, dass Dihydrosanguinarin aus Desoxycorynolin abgeleitet wurde. Ausserdem wurde die Stellung der quartären Methylgruppe dadurch bestimmt, dass 2-Methyl-6,7-methyldioxy-naphthalin aus dem Des-N-Produkt von Desoxycorynolin, sowie Desoxydihydrocorynolin durch Pyrolyse-Reaktion erhalten wurde. Die Stellung der alkoholischen Hydroxygruppe und die Konstellation des Corynolins werden aus den herangezogenen Infrarot Spektren diskutiert.

(Eingegangen am 29. September, 1962)