

**Untersuchung über die Alkaloide der Papaveraceen. XIII.¹⁾
Die Alkaloide von *Corydalis incisa*. (8). Über die
Struktur des Corynoloxins²⁾**

NARAO TAKAO

Pharmazeutische Hochschule für Frauen in Kobe³⁾

(Eingegangen am 2. April 1970)

Es wird die Struktur des Corynoloxins, $C_{21}H_{19}O_5N$, ein neues Alkaloid aus *Corydalis incisa*, beschrieben. Bei der Reduktion liefert es Corynolin, das Hauptalkaloid dieser Pflanzen. Auch bei der Oxydation des Corynolins entsteht Corynoloxin. Diese Tatsachen zeigen, dass das Corynoloxin auch zu der Benzo(c)-phenanthridine-Alkaloide gehört. Durch den Emde-Abbau sind zwei Hydromethinbasen entstanden. Das Des N-Produkt, $C_{20}H_{18}O_5$, wurde durch die katalytischen Reduktion aus der beiden Hydromethinbasen abgeleitet. Die infrarot und Kernresonanz Spektren dieser Derivate weisen die Struktur und die Konstellation des Corynoloxins.

Vor einiger Zeit haben wir die tertiären Basen aus *Corydalis incisa* isoliert und dabei einige Eigenschaften der Base V und ihrer Derivate berichtet.⁴⁾ In der vorliegenden Arbeit soll die Struktur der Base V, die wir Corynoloxin (I) genannt haben, untersucht werden.

In der Arbeit⁵⁾ über die Struktur des Corynolins (II) haben wir schon gezeigt, dass I bei der Kaliumpermanganat-Oxydation von II in Aceton entstanden ist. I kristallisiert aus Chloroform und Methanol als Nadeln vom Schmp. 209—210°. Auf Grund der Elementaranalyse fanden wir für I die Summenformel $C_{21}H_{19}O_5N$. Im Infrarotspektrum (IR Spektrum) von I fehlen die Banden der Hydroxylgruppe und der Carbonylgruppe. Das Kernresonanzspektrum (NMR Spektrum) von I bestätigt eine tertiäre Methylgruppe ($\delta=1.30$ ppm Singulett), eine N-Methylgruppe ($\delta=2.20$ ppm Singulett) und zwei Methyldioxygruppe ($\delta=5.80$ und 6.10 ppm). Ferner werden die Base selbst und ihre Derivate, ebenso wie II, merkwürdigerweise alle als optisch inaktiv bezeichnet.

In Fortsetzung der Arbeiten zur Konstitutionsaufklärung des Corynoloxins (I), haben wir die Oxydation von II und die Reduktion von I erneut vorgenommen. II wurde mit verschiedenen Oxydationsmitteln, z. B. Kaliumpermanganat, Chromsäure, Quecksilber (II)-Acetat und Jod behandelt. Jedesmal konnte man I, besonders mit Quecksilber (II)-Acetat in grosser Ausbeute erhalten. Bei der Behandlung von I mit Salzsäure, entsteht ein Produkt (III) als kristallinisches Salz vom Schmp. 265° (Zers.), das die Zusammensetzung $C_{21}H_{20}O_5N^+Cl^-$ besitzt. Im IR Spektrum von III ist bei 1668 cm^{-1} eine Immonium-Bande vorhanden. Einen Hinweis auf das Vorliegen der Immonium-Gruppierung, die mit dem Benzolkern in Konjugierung steht, gibt das Ultraviolettpektrum (UV Spektrum) von III (bei $360\text{ m}\mu$ Schulter und $400\text{ m}\mu$).

Reduziert man I mit $LiAlH_4$ oder III mit $NaBH_4$, lässt sich daraus II gewinnen. Diese Tatsachen zeigen, dass das Corynoloxin (I) wie auch das Corynolin (II) zur Gruppe der Benzo(c)-phenanthridin-Alkaloide gehören. II geht mit Quecksilber (II)-Acetat in ein Dehydrierungsprodukt über, dem in saurer Lösung, bzw. als saures Salz die Formel III zuzuordnen ist. Beim Versetzen mit Ammoniak wird wieder I gebildet.

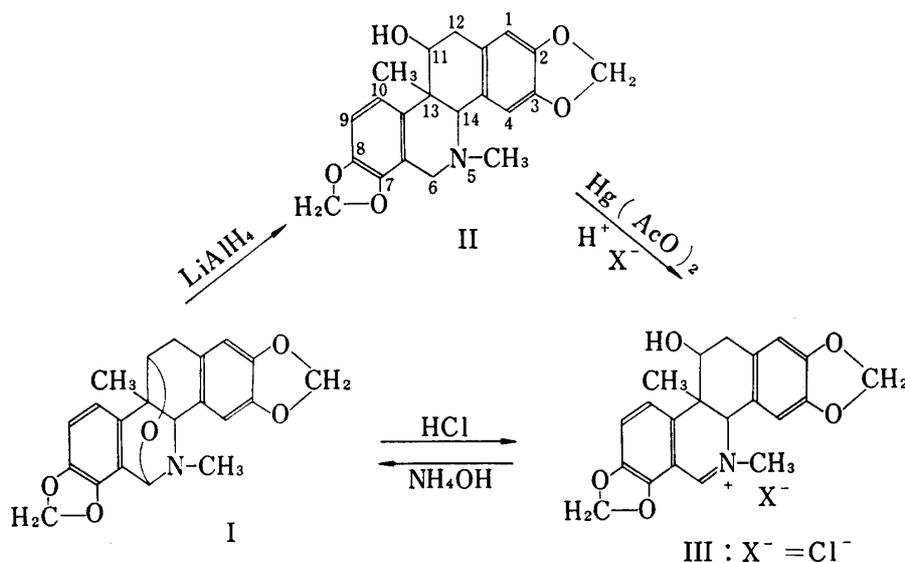
1) XII Mitt: C. Tani, I. Imanishi, und J. Nishijo, *Yakugaku Zasshi*, **90**, 1028 (1970).

2) Diese Arbeit wurde in der Tagung von Kinki Zweigstelle, pharmazeutische Gesellschaft in Japan (Osaka, Mai, 1968) vorgetragen.

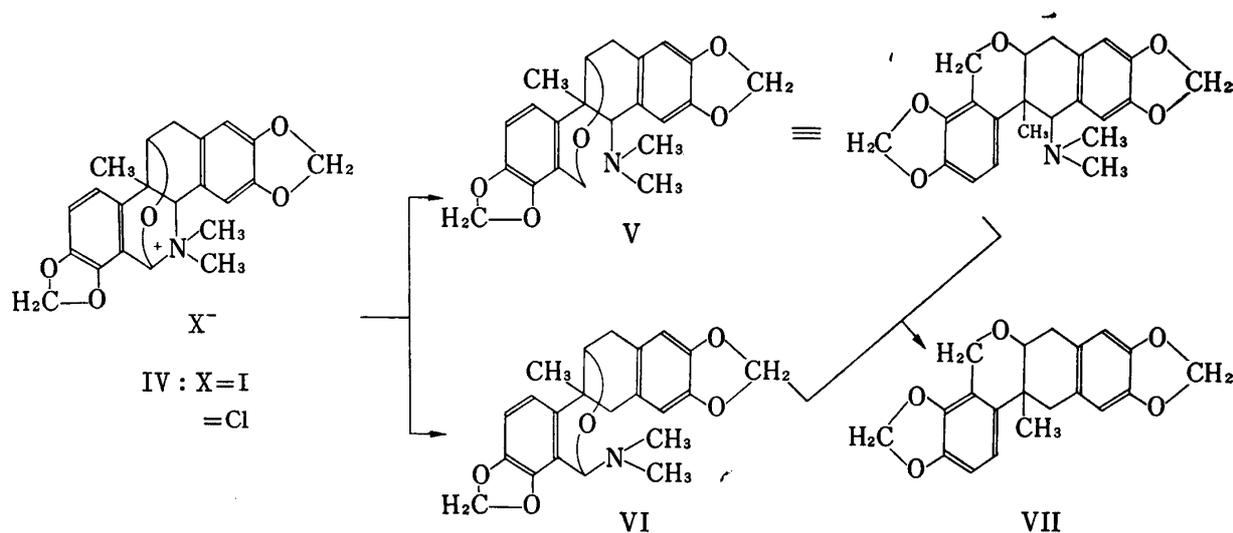
3) Standort: *Motoyamacho, Higashinada-ku, Kobe, Hyogo*.

4) C. Tani und N. Takao, *Yakugaku Zasshi*, **82**, 596 (1962).

Die angenommene Struktur I für Corynoloxin (I) konnte durch den Emde-Abbau bekräftigt werden. Mit Methyljodid liefert I leicht das Jodmethylat (IV),⁵⁾ während aus II bis jetzt noch kein Jodmethylat hergestellt wurde. Beim Emde-Abbau von IV unter modifizierten Bedingungen⁶⁾ erhielten wir zwei Abbauprodukte,⁶⁾ die hochschmelzende Hydromethinbase A und die tiefschmelzende Hydromethinbase B. Diese Abbaureaktion von IV gestattet die Aufspaltung in beiden Richtungen, sollten für die beiden Basen die Formeln (V) und (VI) in Frage kommen.



Schema 1



Schema 2

Die Entscheidung zugunsten der Strukturen beider Abbauprodukte erbrachte die Elementaranalyse und die IR und NMR spektrometrischen Untersuchungen. Die Hydromethinbase A kristallisiert aus Aceton und Methanol als farblose Säulen vom Schmp. 194° in der Zusammensetzung C₂₂H₂₃O₅N. Das IR Spektrum der Hydromethinbase A zeigt keine

5) N. Takao, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **11**, 1306 (1963).

6) S. Sugawara und T. Matsuno, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **4**, 142 (1956).

Bande im Gebiet der Hydroxyl- und Carbonyl-Gruppe. Im NMR Spektrum der Base erscheint das Singulett bei $\delta=4.80$ ppm, das den zwei Protonen der Benzyläthergruppe zuzuordnen ist. Das entsprechende Signal, das später nochmals Erwähnung finden soll, beobachtet man beim Des-N-Produkt (VII). Bei der Hydromethinbase A steht das NMR Spektrum im Einklang mit der Struktur V. Andererseits kristallisiert die Hydromethinbase B auch aus Aceton und Methanol als farblose Blättchen vom Schmp. 159° mit der Summenformel $C_{22}H_{23}O_5N$, die mit der Zusammensetzung der Hydromethinbase A ident ist. Dem IR Spektrum der Hydromethinbase B fehlen die beiden Banden Hydroxyl- und Carbonylgruppe. Im NMR Spektrum der Hydromethinbase B beobachtet man das Signal bei $\delta=5.50$ ppm (Singulett), dem das Proton des C-6-Atoms zuzuordnen ist. Das entsprechende Signal tritt im Spektrum des Corynoloxins (I) als Singulett bei $\delta=5.30$ ppm auf. Das Spektrum der Hydromethin base B lässt sich gut mit der Struktur VI vereinbaren. Beim Emde-Abbau des Corynoloxinjodmethylats (IV) wurden die Hydromethinbase A (V) und die Hydromethinbase B (VI) im Verhältnis von etwa 2:1 erhalten.

Zuerst wurde V mit Methyljodid in Aceton gekocht, um den zweiten Emde-Abbau auszuführen. Dabei entstanden Trimethylaminjodmethylat und ein Des-N-Produkt, das nicht ein Kristallinisches Produkt übergeführt werden konnte. Eine solche Erscheinung ist schon bei der Deoxydihydrocorynolin-hydromethinbase beobachtet worden.⁵⁾ Es war nun uns gelungen, durch die katalytische Hydrierung von V über einen Palladium-Kohle-Katalysator in Eisessig das Des-N-Produkt (VII) in guter Ausbeute als farblose Blättchen vom Schmp. 157° zu gewinnen. Die Summenformel von VII berechnet sich als $C_{20}H_{18}O_5$. Auch im IR Spektrum von VII fehlen die Banden der Hydroxyl- und Carbonylgruppe.

Die Hydromethinbase B (VI) wurde auch unter gleichen Bedingungen katalytisch reduziert und liefert dabei ein Neutralprodukt, das sich mit VII durch Mischprobe und IR Spektrum als identisch erwies. In diesem Fall allerdings ist die Ausbeute nicht so gut wie bei der Hydromethinbase A (V). Im NMR Spektrum von VII erscheint ein Singulett bei $\delta=4.85$ ppm, das den zwei Protonen der Benzyläthergruppe (am C-6-Atom) zuzuordnen ist. Wie oben schon erwähnt, entspricht dieses Signal dem Singulett bei $\delta=4.80$ ppm von V.

Die Tatsache, dass die katalytische Hydrierung der beiden Hydromethinbasen V und VI zu dem gleichen Des-N-Produkt (VII) führt, erklärt sich daraus, der erste Emde-Abbau in zwei verschiedenen Richtungen verläuft und V und VI ergibt. Aus obigen Resultaten geht hervor, dass für das Corynoloxin die Struktur (I) angenommen werden kann.



Schema 3

Bei der Konstellation (VIII) des Corynolins wurde schon postuliert,⁷⁾ dass dieses eine *cis*-Verknüpfung der Ringe-B und -C besitzt und die Hydroxylgruppe axial angeordnet ist.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen nehmen wir nun für das Corynoloxin die sterische Formel IX an.

7) N. Takao, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **11**, 1315 (1963).

8) Ring D ist in dieser Formel nur als Doppelbindung in Ring C angedeutet.

Experimentelle⁹⁾

1) **Die Entstehung des Corynoloxins (I) durch die Oxydation des Corynolins (II)**—i) Dehydrierungsversuche von II mit Quecksilber-(II)-Acetat: 0.5 g Corynolin (II) und 1.5 g gelbes HgO in ca. 150 ml 5%iger Essigsäure gelöst und zusammen 4 Stunden lang im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach einer halben Stunde begann Quecksilber-(I)-Acetat auszuscheiden. Nach dem Erkalten wurde die wässrige Lösung abfiltriert. Zur restlosen Entfernung des Hg²⁺ wurde Schwefelwasserstoff eine Stunde lang eingeleitet. Das ausgeschiedene Quecksilbersulfid wurde abfiltriert. Das erkaltete Filtrat wurde mit Ammoniak versetzt und ausgeäthert. Nach dem Trocknen über K₂CO₃ und Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein kristallinischer Rückstand, der aus MeOH umkristallisiert wurde. Es wurden 0.33 g einer kristallinen Substanz erhalten, die bei 204—206° schmolz. Der Mischschmelzpunkte mit (I) zeigt keine Depression C₂₁H₁₉O₅N Ber: C, 69.05; H, 5.24. Gef: C, 68.75; H, 5.68.

ii) Der Oxydationsversuch von II mit Jod: 0.2 g Corynolin (II) und 0.15 g Jod wurden in EtOH gelöst und in einem Einschlussrohr bei 100° 3 Stunden lang erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein dunkelbrauner Schlamm, der mit Natriumsulfit reduziert wurde. Die wässrige Lösung des Hydrojodids wurde mit frisch hergestelltem AgCl auf dem Wasserbad erwärmt. Das ausgeschiedene AgJ wurde abfiltriert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand wieder in Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit Ammoniak versetzt und ausgeäthert. Die Äther-Auszüge wurde über K₂CO₃ getrocknet und abgedampft. Der kristallinische Rückstand liefert nach Umlösen aus MeOH 0.11 farblose Nadeln vom Schmp. 205°. Sie zeigten bei der Mischprobe mit dem authentischen (I) keine Depression und auch die IR-Spektren stimmen überein.

2) **Die Entstehung des Corynolins (II) durch die Reduktion des Corynoloxins (I) und des salzsauren des Corynoloxins (III)**—i) Die Reduktion des Corynoloxins (I) mit LiAlH₄: In Lösung von 0.1 g LiAlH₄ in absol. Äther (ca. 50 ml) wurde allmählich eine Lösung von 0.2 g des im Lösungsgemisch von 30 ml absol. Äther und 20 ml absol. Benzol gelösten II eingeführt, und das Ganze wurde unter Rühren und Rückfluss eine halbe Stunde lang im Ölbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde LiAlH₄ vorsichtig mit Eiswasser zerstört und mit 10%igem H₂SO₄ extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit Ammoniak versetzt und mehrmals ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge trocknete man über K₂CO₃. Nach dem Abdampfen des Äther verblieb ein kristallinischer Rückstand, der aus CHCl₃ und MeOH umkristallisiert wurde. Es wurden 0.15 g farblosen Prismen vom Schmp. 215—216° erhalten. Diese Substanz erwies sich durch Mischprobe und IR Spektren als identisch mit II.

ii) Die Reduktion des salzsauren Salzes des Corynoloxins (III) mit NaBH₄: Zu einer gelben Lösung des salzsauren Salzes 0.3 g (III) in MeOH wurde eine Lösung von 0.1 g in MeOH gelöstem NaBH₄ hinzugegeben. Unter spontaner Entfärbung setzt die Reduktion ein. Auf dem Wasserbad wurde die Lösung noch eine halbe Stunde lang unter Rückfluss erhitzt. Eine kristallinische Substanz schied sich z.T. ab, die nach Umlösen aus CHCl₃ und MeOH farblose Prismen vom Schmp. 215—216° liefert. Sie zeigten bei der Mischprobe mit dem authentischen II keine Depression. Aus der Mutterlauge konnte man auch eine gewisse Menge II gewinnen. Die Ausbeute betrug 0.15 g.

3) **Emde-Abbau des Corynoloxins (I)**—i) I-Jodmethylat (IV): Zu 0.5 g I in Azeton wurden 0.5 ml Methyljodid gegeben. Unter Rückfluss wurde das Reaktionsgemisch 2 Stunden lang auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Azeton und MeOH umkristallisiert, wobei man 0.55 g farblose Nadeln vom Schmp. 248° (Zers.) erhielt.

ii) Erster Emde-Abbau von IV: 0.5 g IV wurden in MeOH mit frisch hergestelltem AgCl geschüttelt und gekocht. Das dadurch erhaltene I-Chlormethylat wurde in 10 ml Wasser gelöst und unter Eiskühlung wurde die 50%ige Natronlauge hinzugesetzt. Nach dem Filtrieren wurden 3 g Ranay-Nickel unter Rühren und Aussenkühlung mit Eis im Laufe einer Stunde nach und nach hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehen gelassen und nachher mit ca. 300 ml Äther extrahiert. Die Äther-Auszüge reinigte man durch zweimaliges Waschen mit Wasser und trocknete sie über K₂CO₃. Der nach dem Verdampfen von Äther zurückgebliebene kristallinische Rückstand wurde aus Azeton und MeOH umkristallisiert. Man erhielt 0.12 g farblose Nadeln vom Schmp. 194—195°. Diese Kristalle erfahren beim Mischen I und II eine deutliche Depression. Wir haben diese Base Hydromethinbase A (V) genannt. C₂₂H₂₃O₅N Ber: C, 69.27; H, 6.08 Gef: C, 69.17; H, 6.18. Die Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft und stehen gelassen. Dabei wurde ein Kristallgemisch von Nadeln und Blättchen ausgeschieden. Das Gemisch wurde mehrmal aus Azeton und MeOH umkristallisiert. Man erhielt 0.055 g farblose Blättchen vom Schmp. 159—160°, die wir Hydromethinbase B (VI) genannt haben. Diese Base erfährt beim Mischen mit V eine Depression. C₂₂H₂₃O₅N Ber: C, 69.27; H, 6.08. Gef: C, 69.30; H, 6.39.

iii) a) Katalytische Hydrierung der Hydromethinbase A (V): 0.1 g (V) in 5 ml Eisessig wurde mit 0.1 g 5%igem Pd-C-Katalysator und H₂ bei Raumtemperatur bis zum Aufhören der H₂-Aufnahme geschüttelt. Die H₂-Aufnahme betrug 8 ml (759.5 mmHg, 30°). Nach dem Abtrennen des Katalysators und Ein-

9) Alle Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

gen des Filtrats hinterblieb eine ölige Substanz, die einmal in Äther gelöst wurde. Die Äther-Schicht wurde mit 5%igem HCl gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene kristallinische Rückstand wurde aus Azeton und MeOH umkristallisiert. Man erhielt 0.06 g farblose Nadeln (VII) vom Schmp. 157—158°. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5$ Ber: C, 70.99; H, 5.36. Gef: C, 71.13; H, 5.39. Die 5%ige HCl-Phase wurde mit NH_4OH wieder alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die Äther-Auszüge wurde mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet und abgedampft, wobei man eine sehr geringe Menge Kristall vom Schmp. 139—140°, erhielt, der nicht weiter untersucht wurde.

b) Katalytische Hydrierung der Hydromethinbase B (VI): 0.1 g (VI) in 5 ml Eissessig wurde mit 0.1 g 5%igem Pd-C-Katalysator und H_2 bei Raumtemperatur geschüttelt. Die H_2 -Aufnahme betrug 11 ml (758 mmHg, 30°). Das durch übliche Aufarbeitung, wie oben schon erwähnt, erhaltene Rohprodukt wurde aus Azeton und MeOH umkristallisiert, wobei man 0.035 g farblose Nadeln vom Schmp. 157—158° erhielt. Diese zeigen keine Schmelzpunktdepression mit VII. Die basische Substanz, die aus 5%iger HCl-Phase erhalten wurde, wurde nicht weiter untersucht.

Anerkennung Zum Schluss möchten wir Herrn Professor Chiaki Tani von unserer Hochschule für die Anregung zu dieser Arbeit und das entgegengebrachte Interesse unseren Dank aussprechen. Wir sind Herrn Dr. Tori vom Forschungslaboratorium der Shionogi Co. und Herrn Dr. Shingu an der Kyoto-Universität für die Aufnahme der NMR Spektren sehr verbunden.