

Untersuchung über die Alkaloide der Papaveraceen. XIV.¹⁾ Die Alkaloide von *Corydalis incisa*. (9). Die Abbaureaktion des Corynolins und Corynoloxins²⁾

NARAO TAKAO,^{3a)} HANS-WERNER BERSCH^{3b)} und SACHIKO TAKAO^{3a)}

Pharmazeutische Hochschule für Frauen in Kobe^{3a)} und Technische Universität Braunschweig^{3b)}

(Eingegangen am 18. April 1970)

Die Hydromethinbase (V), die durch den Emde-Abbau des Corynolin-O-Acetat (III) erhalten wurde, lieferte durch den Hofmann-Abbau ein Neutralprodukt (VII), C₂₀H₁₉O₅, vom Schmp. 157—158°. Es stimmt mit der N-freien Verbindung aus dem Corynoloxin (I) überein. Weiterhin wurde die Abbaureaktion der Hydromethinbase B des Corynoloxins (VII) untersucht. Damit wurde die sterische Struktur des Corynoloxins (I) und Corynolins (II) gesichert.

In der letzten Mitteilung⁴⁾ wurde die Struktur des Corynoloxins mit I angegeben. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Bestätigung dieser Struktur durch chemische Korrelation dieses Alkaloids mit dem Corynolin⁵⁾ (II), dem Hauptalkaloid aus *Corydalis incisa*. Dabei wird auch die Einwirkung von Methyljodid auf die Hydromethinbase B⁵⁾ des Corynoloxins nochmals genauer untersucht, die nach Angaben der früheren Arbeit nicht zur Bildung der quartären Base, sondern zu einem Abbau des Alkaloids geführt zu haben scheint.

Es wurde schon von N. Takao⁵⁾ bestätigt, dass man aus dem Emde oder Hofmann-Abbau des Jodmethylats von II gegen die Erwartung nur das Ausgangsmaterial zurückerhält. Unter Berücksichtigung des Beispiels von Chelidonin⁶⁾ sollte der Emde-Abbau dabei leicht stattfinden, während das Versagen des Hofmann-Abbaus erwartet werden muss. Die Erklärung für den Fehlschlag der beiden Abbauen könnte man wohl darin finden, dass die Behandlung von II mit Methyljodid wegen des Vorhandenseins einer freien Hydroxylgruppe nicht in der Bildung des quartären Jodmethylats, sondern Hydrojodids resultierte. In der Tat waren uns früher alle Versuche misslungen, die Base (II) direkt in Jodmethylat überzuführen. In den Versuchen, die Verbindung (II) über Acetat (III) zu quartärnieren, haben wir diesmal aber zum ersten Mal die quartäre Base (IV) erhalten. IV ergibt beim Emde-Abbau eine einzige Hydromethinbase (V). Die Beständigkeit der Acetoxygruppe von V gegen Alkali spricht dafür, dass sich diese Gruppierung in axialer Stellung befindet. V liefert bei der Behandlung mit Methyljodid das Jodmethylat (VI). Bei dieser Reaktion findet keine Abbaureaktion in einer andere Richtung statt, wie es bei der Behandlung der Hydromethinbase des Corynoloxins⁴⁾ und des Desoxydihydrocorynolins⁵⁾ mit Methyljodid beobachtet wurde. VI liefert weiter bei der Behandlung mit Natronlauge das neutrale Produkt (VII), C₂₀H₁₈O₅ vom Schmp. 157—158° und Trimethylamin. Dieses Produkt (VII) erwies sich

1) Part XIII: N. Takao, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **19**, 247 (1971).

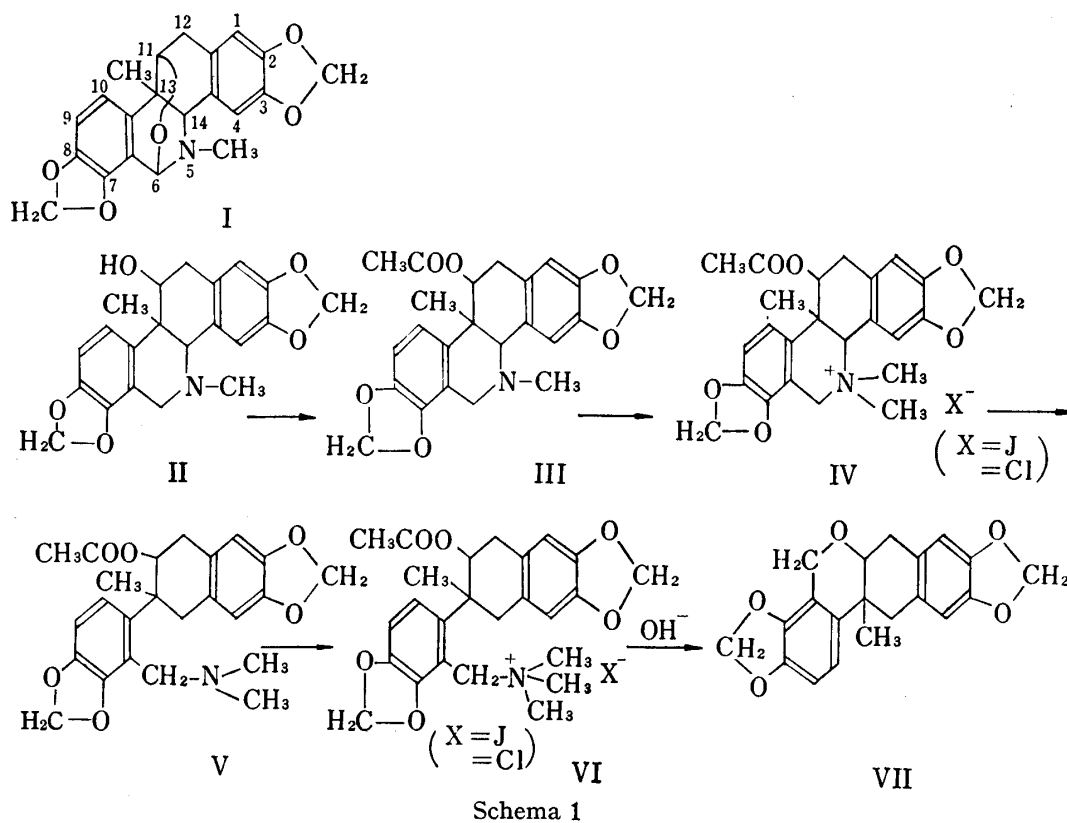
2) Diese Arbeit wurde in der Tagung von Kinki Zweigstelle, pharmazeutische Gesellschaft in Japan (Osaka, Mai, 1968) vorgetragen.

3) Standort: a) *Motoyamacho, Higashinada-ku, Kobe, Hyogo*; b) *Braunschweig, Pockelstrasse 4, Bundesrepublik Deutschland*.

4) N. Takao, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **19**, 247 (1971).

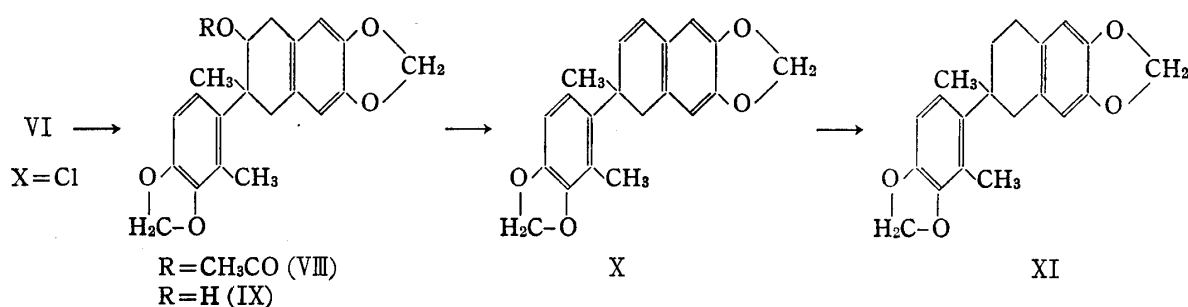
5) N. Takao, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **11**, 1306 (1963).

6) R.H.F. Manske, "The Alkaloids," Vol. IV ed. by R.H.F. Manske and H. Holmes, Academic Press, New York, N.Y., 1954, Chapter 35, K. Schwarz, Dissertation, Marburg, 1928, H. Kling, Dissertation, Marburg, 1927.



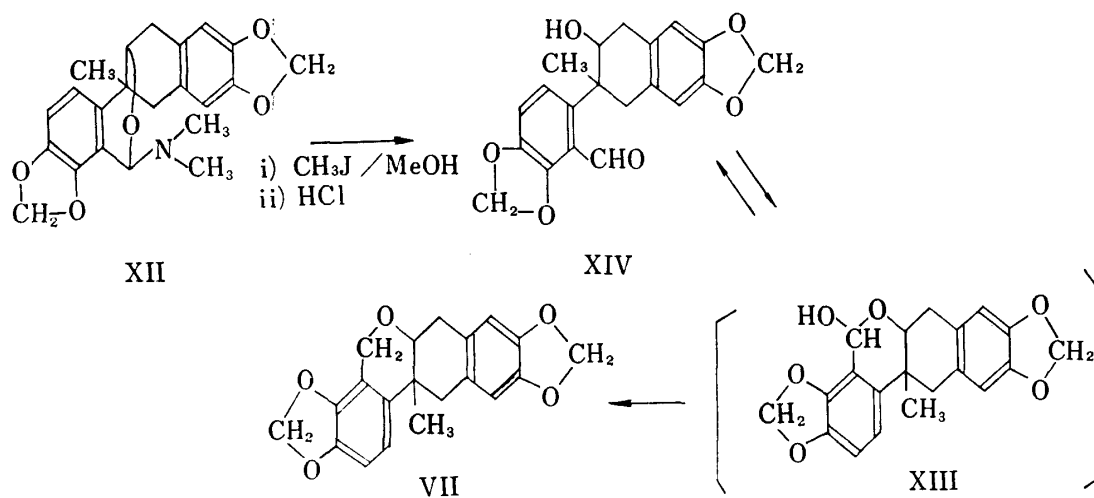
durch Mischschmelzpunkt und Infrarot (IR)-Spektrum mit der Substanz identisch, die aus Corynoloxin durch Quartärnisierung und anschließenden Emde-Abbau erhalten wurde.⁴⁾

Die auf Grund dieser Tatsachen aufgeklärte Struktur der Substanz (V) erfährt durch die folgenden Versuche weitere Bestätigung. Das Chlormethylat (VI, X=Cl) liefert beim Schütteln mit Na-Amalgam leicht Trimethylamin und ein Gemisch des Acetats (VIII) und des Alkohols (IX). Dieses Gemisch liefert seinerseits bei der Verseifung mit 5% iger Natronlauge den Alkohol, C₂₀H₂₀O₅ vom Schmp. 172°. Er zeigt im IR eine breite Bande der Hydroxylgruppe bei 3050—3000 cm⁻¹. IX liefert bei Wasserabspaltung mit Thionylchlorid den Anhydrokörper (X). X ergibt bei der katalytischen Hydrierung mit PtO₂ das Produkt (XI), C₂₀H₂₀O₄ vom Schmp. 164—165°. Dieses Produkt erwies sich durch Mischschmelzpunkt und IR mit dem Des-N-Produkt⁵⁾ identisch, das aus Desoxydihydrocorynolin durch wiederholten Emde-Abbau abgeleitet wurde. Somit ist nun klar gestellt, dass der Emde-Abbau bei Corynolinacetat (III) normal verläuft.



Weiterhin wurde die Struktur jenes Produkts bestätigt, das durch die Behandlung der Hydromethinbase B (XII) des Corynoloxins mit Methyljodid und hierauf mit Salzsäure erhalten wurde. In der letzten Arbeit⁴⁾ wurde das dabei entstandene Neutralprodukt nur als ölige

Substanz beschrieben. Diesmal haben wir die Hydromethinbase XII im Lösungsmittelgemisch von Aceton und Methanol gelöst und mit Methyljodid gekocht, wobei ein öliges neutrales Produkt und kristallines Trimethylaminjodmethylat entstanden. Das ölige Produkt wurde in Benzol gelöst und mit verd. Salzsäure unter Rückfluss gekocht. Das entstandene kristallinische Neutralprodukt, $C_{20}H_{18}O_6$ vom Schmp. 205° zeigt im IR Banden der Hydroxy- sowie der Carbonylgruppe bei 3320 und 1705 cm^{-1} . Daher wird ihm die Struktur (XIV) zugeschrieben. XIV liefert bei der katalytischen Hydrierung über PtO_2 ein hydriertes Produkt vom Schmp. $157\text{--}158^\circ$, das sich mit VII als identisch erwies. Diese Substanz wurde auch direkt aus den beiden Hydromethinbasen A und B des Corynoxins durch katalytische Hydrierung abgeleitet.



Schema 3

Somit ist nun die auf Grund spektroskopischen Daten vermutete Struktur XII für die Hydromethinbase B des Corynoxins auch chemisch bestätigt.

All die oben erwähnten Abbaureaktionen des Corynoxins (I) und des Corynolins (II) lassen sich nur verstehen, wenn die Hydroxylgruppe des Corynolins (II) in räumlicher Nähe zur C-6-N-Bindung steht, wie es bei einer *cis*-Ringverknüpfung der Ringe B und C sowie axialer Stellung der Hydroxylgruppe der Fall ist. Damit ist auch die sterische Struktur des Corynoxins (I) und des Corynolins (II) endgültig bewiesen, da die beiden optisch inaktiv sind.

Experimentelle⁷⁾

Corynolin-O-Acetat-Jodmethylat (IV)—2.2 g Corynolin-O-Acetat (III) wurden in Aceton gelöst, mit Methyljodid versetzt und unter Rückfluss auf dem Wasserbad gekocht. Das Jodmethylat nach einigen Minuten z.T. auskristallisiert. Nach dem Abfiltrieren wurde die Mutterlauge wieder auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Nach mehrmaliger Wiederholung dieser Behandlung erhielt man aus MeOH 1.5 g Prismen vom Schmp. 255° (Zers.). $C_{24}H_{28}O_6NJ$ Ber: C, 52.26; H, 4.70. Gef: C, 52.13; H, 4.57.

Erster Emde-Abbau des Corynolin-O-Acetat-Jodmethylats (IV)—0.5 g (IV, X=J) in MeOH wurden mit frisch hergestelltem AgCl eine halbe Stunde lang erhitzt. Das dadurch erhaltene Chlorid (IV, X=Cl) wurde in ca. 30 ml Wasser gelöst und mit 30 g 0.5%igem Na-Amalgam versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf dem Wasserbad 3 Stdn. gekocht. Dabei schieden sich die ölige Hydromethinbase aus. Nach dem Abtrennen des Quecksilbers wurde die wässrige Phase mit Äther extrahiert. Die Äther Äuszüge wurden mit Wasser gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet und abgedampft. Man erhielt 0.3 g Hydromethinbase (V) als farblose ölige Substanz. Im IR-Spektrum zeigt dieses Öl eine Carbonylbande bei 1730 cm^{-1} .

7) Alle Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Hofmann-Abbau der Hydromethinbase (V) (Entstehung des Des-N-Produkts (VII))—0.17 g Hydromethinbase (V) wurden zusammen mit Methyljodid und 50 ml Aceton im verschlossenen Gefäß über Nacht stehen gelassen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. das Jodmethylat (VI, X=J) mit frisch hergestelltem AgCl geschüttelt. Das dadurch erhaltene Chlormethylat (VI, X=Cl) wurde mit 30%iger Natronlauge versetzt. Sofort entwickelt sich Trimethylamin. Das Reaktionsgemisch wurde auf dem Wasserbad 3 Stdn. erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die ausgeschiedene ölige Substanz mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Äther-Auszüge wurden zuerst mit 5% igem HCl und dann mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein kristallinischer Rückstand, der aus Aceton und MeOH 0.11 g farblose Blättchen vom Schmp. 155—156° ergab. Diese Substanz zeigte bei der Mischprobe mit dem Des-N-Produkt (VII), das aus Corynoloxin (I) erhalten worden war, keine Depression.

Zweiter Emde-Abbau der Hydromethinbase (V) (Entstehung des Alkohols (IX))—1.5 g Hydromethinbase (V) wurden zusammen mit 1 ml Methyljodid und 50 ml Aceton im verschlossenen Gefäß über Nacht stehen gelassen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. wurde das amorphe Jodmethylat (IV) durch die übliche Aufarbeitung in Chlormethylat (VI, X=Cl) umgewandelt. Zu dem in Wasser gelösten Chlormethylat wurden 120 g 0.5%iges Na-Amalgam hinzugefügt und geschüttelt, wobei sich Trimethylamin entwickelte. Nach dem Stehenlassen über Nacht und dem Abtrennen des Quecksilbers wurde die alkalische Flüssigkeit ausgeäthert. Die Äther-Auszüge wurden mit 5%igem HCl bis zum negativen Mayer-Test gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und Abdestillieren des Äther verblieb ein öliger Rückstand. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und durch die Al₂O₃-Säule chromatographiert. Man erhielt farblose Nadeln (VIII) vom Schmp. 105—106°, die im IR eine Carbonylbande bei 1735 cm⁻¹ zeigten, und farblose Prismen (IX) vom Schmp. 170—171°. Andererseits wurde das Gemisch von VIII und IX ohne weiteres in MeOH gelöst und mit 5%iger Natronlauge auf dem Wasserbad 1 Std. gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Lösungsmittel im Vak. abgedampft. Der dadurch erhaltene Rückstand wurde mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die Äther-Auszüge wurden mit 5% iger HCl, dann mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels verblieb ein kristallinischer Rückstand, der aus Aceton und MeOH insgesamt 1.1 g farblose Prismen (IX) vom Schmp. 172—173° ergab. C₂₀H₂₀O₅ Ber: C, 70.59; H, 5.88. Gef: C, 70.26; H, 5.88.

Entstehung von XI aus dem Des-N-Produkt (IX)—Zur Lösung von 0.1 g Des-N-Produkt (IX) in 30 ml abs. Benzol wurden 0.2 g Thionylchlorid unter Aussenkühlung mit Eis hinzugefügt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbad 1 Std. erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Lösungsmittel im Vak. abgedampft. Der amorphe Rückstand wurde in Äther gelöst, mit 3%iger Natronlauge, dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und Abdestillieren des Äther verblieb ein öliger Rückstand. Dieser Rückstand wurde in 15 ml Eisessig gelöst und mit PtO₂ und H₂ bei Raumtemperatur bis zum Aufhören der H₂-Aufnahme geschüttelt. Nach dem Abtrennen des Katalysators und Einengen des Filtrats im Vak. hinterblieben ca. 0.05 g kristallinische Masse, die durch Umkristallisieren aus Aceton und MeOH 0.03 g farblose Säulen vom Schmp. 164—165° ergaben. Diese Substanz zeigte bei der Mischprobe mit dem authentischen IX⁵⁾ keine Depression.

Abbau-Reaktion der Hydromethinbase B⁴⁾ (XII) mit Methyljodid—0.395 g Hydromethinbase B (XII) wurden zusammen mit 0.5 ml Methyljodid und einem Lösungsmittelgemisch von Aceton und MeOH im verschlossenen Gefäß über Nacht stehengelassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbad 2 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Die dabei abgeschiedene Kristalle ergaben aus MeOH farblose Prismen vom Schmp. über 285°, die sich als Trimethylaminjodmethylat identifizierten. Nach dem Abdampfen des Filtrats im Vak. wurde Wasser zum Rückstand zugefügt. Die ausgefallene ölige Substanz wurde mit Benzol extrahiert. Der vereinigte Benzol-Auszug wurde zuerst mit 5%igem HCl, dann mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vak. abgedampft, wobei ein öliger Rückstand hinterblieb. Dieser wurde mit 5%iger HCl auf dem Wasserbad 1 Std. erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch wieder mit Benzol extrahiert. Die Benzol-Schicht wurde mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde an einer Al₂O₃-Säule chromatographiert, wobei 0.245 g Blättchen (XIV) vom Schmp. 204—205° und Nadeln vom Schmp. 148° erhalten wurden. Die letztere wurden wegen der geringer Menge nicht weiter untersucht. C₂₀H₁₈O₆ Ber: C, 67.79; H, 5.08. Gef: C, 67.78; H, 5.18.

Entstehung des Des-N-Produkts des Corynoloxins (VII) aus Aldehydalkohol (XIV)—0.115 g Aldehydalkohol (XIV) wurden in 30 ml Eisessig gelöst und mit PtO₂ und H₂ bei Raumtemperatur bis zum Aufhören der H₂-Aufnahme geschüttelt. Nach dem Abtrennen des Katalysators und Einengen des Filtrats im Vak. verblieb ein kristallinischer Rückstand, der aus Aceton und MeOH 0.06 g farblose Blättchen vom Schmp. 157—158° ergab. Er zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem authentischen VII.

Danksagung Der Alexander von Humboldt-Stiftung dankt einer der Autoren (N.T) für die Unterstützung dieser Arbeit.