

## Studien über die Alkaloide der Papaveraceen. XVII.<sup>1)</sup> Die Alkaloide von *Corydalis incisa*. (10). Über die Struktur des (+)-14-Epicorynolins<sup>2)</sup>

NARAO TAKAO,<sup>3a)</sup> HANS-WERNER BERSCH<sup>3b)</sup> und SACHIKO TAKAO<sup>3a)</sup>

*Pharmazeutische Hochschule für Frauen zu Kobe<sup>3a)</sup> und Technische Universität Braunschweig<sup>3b)</sup>*

(Eingegangen am 24. November 1972)

Es wird die Struktur des (+)-14-Epicorynolins, das provisorisch als Base II gezeichnet wurde, ein neues Alkaloid aus *Corydalis incisa* beschrieben. Das Des-N-Produkt (9) der Base II, das durch die zweimaligen Emde-Abbau erhalten wurde, stimmt mit der optisch aktiven Form des Des-N-Produkts (7) des Corynolins überein. Base II stimmt weder mit Corynolin (1) noch mit 11-Epicorynolin (3) überein. Die aus Base II abgeleitete Anhydrobase (6) erwies sich als nicht identisch mit der optisch aktiven Anhydrobase (5) des Corynolins. Daher wurde festgestellt, dass die Verknüpfungsweise der Ringe B und C in der Base II trans sein muss. (+)-14-Epicorynolin stellt den ersten Beispiel der Benzo(c)-phenanthridintyp-Alkaloide mit der *trans*-Verknüpfung der Ringe B und C dar, die in der Natur vorkommen.

In der ersten Mitteilung<sup>4)</sup> dieser Serie haben wir die Isolierung und einige Eigenschaften der Base II berichtet. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Strukturaufklärung dieser Base, wodurch ihr die Struktur (+)-14-Epicorynolins zugeordnet wird.

Für die Trennung dieses Stoffes von den anderen Basen ist es vorteilhaft, sein Salz aus salzsaurer Lösung in Chloroform aufzunehmen, da es in diesem Lösungsmittel leicht löslich ist. Aus den Analysenwerten dieses Stoffes ergab sich die Summelformel  $C_{21}H_{21}O_5N$ , die mit der des Corynolins (1), des Hauptalkaloids dieser Pflanze, übereinstimmt. Nach N-Methyl- sowie Methoxylbestimmung besitzt die Base II eine N-Methyl-, aber keine Methoxylgruppe. Das Singulett bei  $\delta=2.47$  ppm im Kernresonanzspektrum der Base II steht auch mit diesem Ergebnis im Einklang. Im Spektrum der genannten Base beobachtet man weiter das Singulett einer tert. Methylgruppe bei  $\delta=1.10$  ppm und Singulette von zwei Methylendioxygruppen  $\delta=5.85$  ppm und 5.90 ppm. Im Infrarot (IR) Spektrum zeigt sie die Bande einer Hydroxylgruppe bei  $3580\text{ cm}^{-1}$ . Sie liefert bei Acetylierung durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid ein O-Acetat vom Schmp.  $207-208^\circ$ , das im IR Spektrum keine Bande der Hydroxylgruppe, sondern die der Estercarbonylgruppe bei  $1725\text{ cm}^{-1}$  zeigt. Das Doppeldublett des  $\alpha$ -Protons der alkoholischen Hydroxylgruppe, das im Nuklear Magnetische Resonanz (NMR) Spektrum der Base II bei  $\delta=4.30$  ppm vorliegt, tritt in dem des O-Acetat bei  $\delta=5.53$  ppm auf. Diese Verschiebung nach tieferen Felde zeigt den sekundären Charakter der Hydroxylgruppe. Aus den obigen Resultaten können sämtliche Substitutionen am Stickstoff und an den Sauerstoffatomen dieses Alkaloides abgeleitet werden. Dadurch gezeigt werden, dass die Art und Zahl aller Substitutionen in der Base II, einschliesslich der N-Methyl- sowie tertiären Methylgruppen, mit denen des Corynolins (1) identisch sind. Diese Tatsache zusammen mit den Befunden, dass die Base II und Corynolin (1), wie oben erwähnt, dieselbe Zusammensetzung besitzen, und dass die beiden Alkaloide dieselbe Farbreaktion<sup>5)</sup>

1) XVI Mitteil.: C. Tani, S. Takao, H. Endo und E. Oda, *Yakugaku Zasshi*, **93**, 268 (1973).

2) Ein Teil dieser Arbeit wurde an der Tagung des Kinki-Bezirks der Japanischen Pharmazeutischen Gesellschaft (Osaka, Mai 1968) vorgetragen.

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

4) C. Tani und N. Takao, *Yakugaku Zasshi*, **82**, 598 (1962).

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

mit Eisessig, Brenzcatechin und konz. Schwefelsäure zeigen, deutet darauf hin, dass es sich bei den beiden Verbindungen um Isomeren handelt. Im NMR Spektrum der Base II sogar im Bereich der aromatischen Protonen erscheinen Signale bei  $\delta=6.69$  sowie  $6.85$  ppm und die Singulette je eines Protons bei  $\delta=6.85$  und  $7.17$  ppm. Dieses Spektrum, das dem des Corynolins (**1**) sehr ähnlich ist, legt die Vermutung nahe, dass die Substitutionsweise in den aromatischen Ringen der beiden Alkaloide gleich ist. Unter der Annahme, dass die Base II wie Corynolin (**1**) zu den Benzo-(c)-phenanthridintyp-Alkaloiden gehört, können die Signale des AB-Teils vom ABX-System bei  $\delta=3.02$  ppm den beiden Protonen an C-12 zugeordnet werden. Weiter wird dabei das oben erwähnte  $\alpha$ -Proton des sek. Alkohols, dessen Signal bei  $\delta=4.30$  ppm auftritt, zu C-11 zugeordnet. Aus dem  $J$ -Wert dieses Signals von weniger als  $5$  Hz geht weiter hervor, dass das betreffende Proton äquatorial steht.

Wir haben bereits berichtet,<sup>6)</sup> dass die Ringe B und C des Corynolins (**1**) in einer *cis*-Verknüpfung vorliegen und die Hydroxylgruppe an C-11 axial und zu der Methylgruppe an C-13 *trans* steht. In Anbetracht der Tatsache, dass Corynolin (**1**) ein Racemat bildet, könnte man somit annehmen, dass es sich bei der Base II um eine optisch aktive Form des Corynolins (**1**) handelt. Diese Vermutung wurde aber ausgeschlossen, da die in Chloroform aufgenommenen IR Spektren der beiden Basen verschieden sind. Obwohl es aus den obigen Befunden sehr unwahrscheinlich zu sein schien, dass die Base II das C-11-Epimere des Corynolins (**1**) darstellt, haben wir doch vorsichtshalber diese Base in folgender Weise in ihr C-11-Epimeres übergeführt. In üblicher Weise haben wir die Oppenauer-Oxydation des Corynolins (**1**) versucht, jedoch konnte nur Ausgangsmaterial unverändert wiedergewonnen werden. Die modifizierte Oppenauer-Oxydation<sup>7)</sup> mit Kalium-*tert*-Butylat und Benzophenon ergab aber ein neutrales Produkt vom Schmp.  $285^\circ$ , das im IR Spektrum eine Lactamcarbonyl-Bande bei  $1640\text{ cm}^{-1}$  zeigt. Oxydation mit Kalium-*tert*-Butylat und Fluorenol liefert schliesslich farblose Nadeln des Corynolons (**2**),  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$ , vom Schmp.  $235\text{--}236^\circ$  in einer guter Ausbeute. Sein IR Spektrum zeigt bei  $1710\text{ cm}^{-1}$  eine Bande aliphatisches Ketons. Meerwein-Ponndorf-Reduktion des Corynolons (**2**) ergab zwei Reduktionsprodukte, die Base A und Base B im Mengenverhältnis von etwa  $1:5$ . Base A,  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$ , vom Schmp.  $215\text{--}216^\circ$  erwies sich mit Corynolin (**1**) als identisch. Base B,  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$ , bildet farblose Prismen vom Schmp.  $184\text{--}185^\circ$  und zeigt im IR Spektrum die Bande für eine OH-Gruppe bei  $3300\text{ cm}^{-1}$ . Sie liefert bei Acetylierung in üblicher Weise O-Acetat,  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}$ , vom Schmp.  $218\text{--}219^\circ$ . Während Corynolin (**1**) der Jodmethylierung sehr stark widersteht, verläuft diese Reaktion bei der Base B glatt und ergibt in guter Ausbeute das Jodmethylat (**4**),  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}\cdot\text{CH}_3\text{J}$ , vom Schmp.  $223\text{--}224^\circ$ . Diese Tatsache weist darauf hin, dass der Stickstoff und die Hydroxylgruppe der Base B keine Wasserstoffbrücke bilden und darüber hinaus, dass die Hydroxylgruppe an C-11 in der Base B äquatorial ist und zur Methylgruppe an C-13 *cis* steht. Somit wurde dieser Base die Stereostruktur des 11-Epicorynolins (**3**) zugeordnet. Base B erwies sich erwartungsgemäss als mit der Base II nicht identisch, da die IR Spektren der beiden verschieden waren. Auch die Derivate der beiden Basen zeigten verschiedene Eigenschaften.

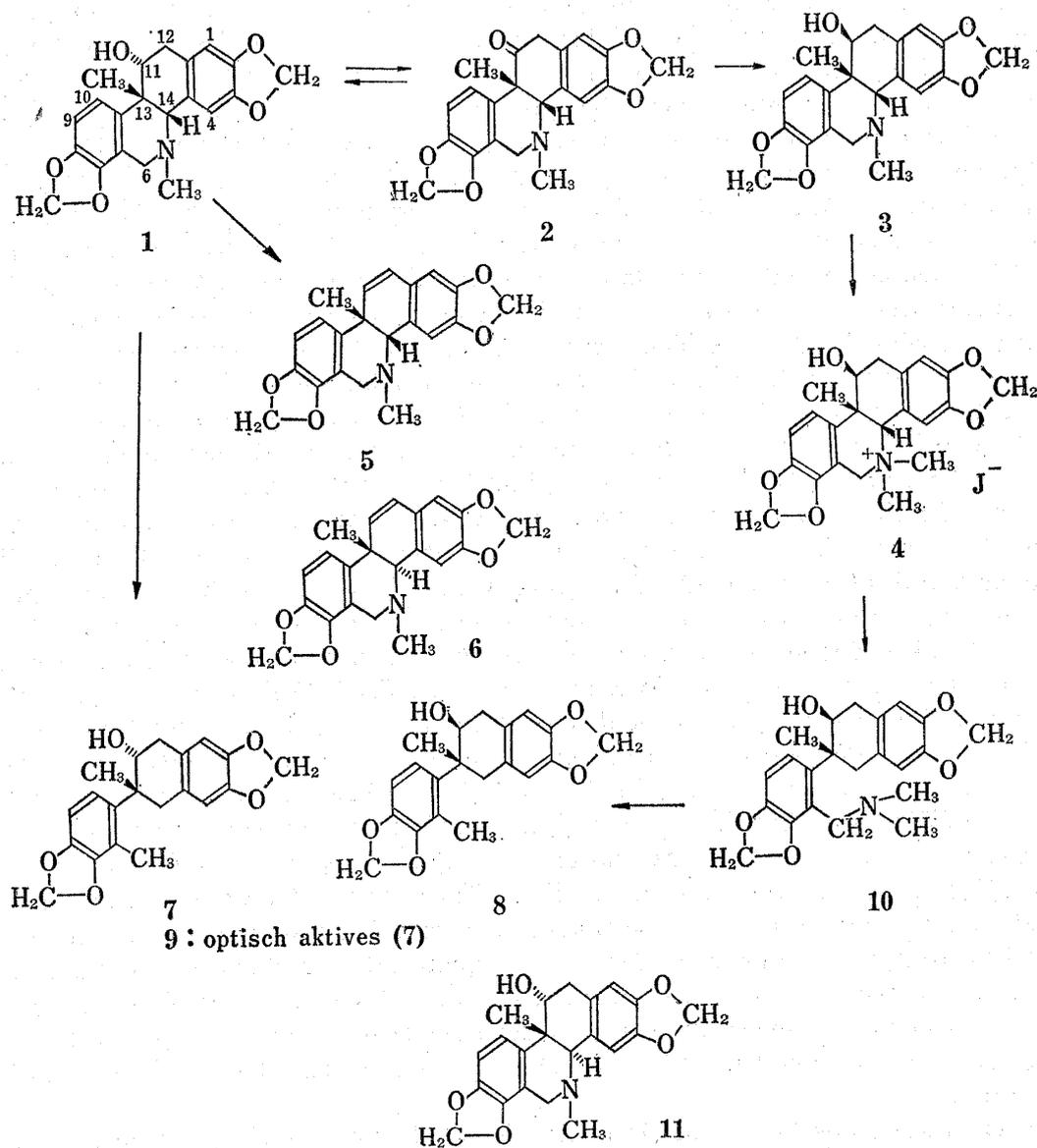
Wasserspaltung aus Corynolin (**1**) mittels Thionylchlorid ergab in guten Ausbeute Anhydrocorynolin (**5**),<sup>8)</sup>  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ . Dieselbe Reaktion verlief aber bei der Base II nicht so leicht. Man erhielt dabei in einer geringer Ausbeute farblose Prismen (**6**) vom Schmp.  $139\text{--}140^\circ$  und einer opt. Drehung von  $(\alpha)_D^{20} = +390^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ). **6** zeigt im IR Spektrum keine OH-Bande und hat die Zusammensetzung  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ , die einem Anhydrokörper der Base II entspricht. Die Ultraviolett (UV) Spektren von **6** und Anhydrocorynolin (**5**) stimmen fast völlig überein, die in Chloroform aufgenommenen IR Spektren sind dagegen nicht gleich. (+)-Anhydrocorynolin, das sich durch optische Spaltung des Racemats mittels (+)-Cam-

6) N. Takao, H-W. Bersch und S. Takao, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **19**, 259 (1971).

7) R.B. Woodward, N.L. Wendler und F.J. Bentshy, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1452 (1945).

8) N. Takao, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **11**, 1312 (1963).

phersulfonsäure erhalten liess, bildet farblose Prismen,  $C_{21}H_{19}O_5N$ , vom Schmp. 141–142° und  $(\alpha)_D = +295^\circ$  ( $CHCl_3$ ). Diese Substanz erwies sich durch Mischprobe und Vergleich der IR Spektren mit der Base (6) als nicht identisch. Aus diesen Tatsachen geht somit hervor, dass es sich bei Base II nicht um 11-Epicorynolin (3) handelt. Daher kommen wir zum Schluss, dass die Verknüpfungsweise der Ringe B und C in der Base II von der in Corynolin (1) verschieden sein muss.



Schema 1

Unter Zugrundelegung dieser Schlussfolgerung sollte das Des-N-Produkt der Base II, auch im Hinblick auf die NMR-Befunde, mit demjenigen des Corynolins identisch sein. Andererseits kann aber auch die Möglichkeit nicht ganz ausgeschlossen werden, dass das Des-N-Produkt der Base II mit demjenigen des 11-Epicorynolins übereinstimmt.

Zur Aufklärung dieses Problems wurden die folgenden Versuche vorgenommen. Zuerst wurde die Quarternisierung der Base II mit Methyljodid unter verschiedenen Bedingungen versucht. Diese liess sich nur unter drastischen Bedingungen erreichen, wie z.B. 2-stündiges Erhitzen des Gemisches von Base und Methyljodid in Nitromethan im geschlossenem Rohr

bei 150°. Andererseits wurde Corynolin (**1**) erst nach der Acetylierung der Hydroxylgruppe in üblicher Weise quarternisiert.<sup>6)</sup> Das O-Acetat der Base II widersteht dagegen der Quarternisierung so stark, dass man bisher dadurch kein Jodmethylat erhalten konnte. Dieser Widerstand der Basen gegen die Quarternisierung kann mit sterischen Gründen erklärt werden, worauf wir später noch zu sprechen kommen.

Emde-Abbau der Base II liefert ölige Hydromethinbase, die bei nochmaliger Jodmethylierung und anschliessendem Emde-Abbau unter lebhafter Entwicklung von Trimethylamin das Des-N-Produkt (**9**),  $C_{20}H_{20}O_5$ , vom Schmp. 161–162° und  $(\alpha)_D = +70^\circ$  ( $CHCl_3$ ) ergibt. (**9**) zeigt im IR Spektrum bei  $3550\text{ cm}^{-1}$  eine OH-Bande. 11-Epicorynolinjodmethylat, das aus der Base (**3**) leicht zu erhalten ist, liefert beim Schütteln mit Na-Hg als einziges Produkt kristalline Hydromethinbase vom Schmp. 87°. Im Hinblick auf die analoge Reaktion des Chelidonins dürfte dieser Base wohl die Struktur (**10**) zugeordnet werden. Sie liefert bei einem nochmaligen Emde-Abbau Trimethylamin und Des-N-Produkt (**8**),  $C_{20}H_{20}O_5$ , vom Schmp. 170–171°. Durch Vergleich der IR Spektren und Mischprobe wurde bewiesen, dass die beiden Produkte (**8**) und (**9**) nicht gleich sind.

Bereits haben wir in der letzten Mitteilung<sup>6)</sup> berichtet, dass Corynolin-O-Acetat nach zweimal wiederholtem Emde-Abbau ein Des-N-Produkt (**7**) liefert. Die in KBr aufgenommenen IR-Spektren der beiden Substanzen (**7**) und (**9**) sind etwas unterschiedlich, die in Chloroform aufgenommenen Spektren stimmen aber überein. Aus diesen Befunden ergibt sich, dass das Des-N-Produkt (**7**) des Corynolins ein Racemat des optisch aktiven Des-N-Produktes der Base II (**9**) darstellt. Um diesen Schluss anderweitig zu bestätigen, wurde dann die optische Spaltung des Produkts (**7**) in folgender Weise durchgeführt. **7** wurde in den Phthalsäurehalbester übergeführt und das Brucinsalz des letzteren mehrmals aus Methanol und Aceton umkristallisiert. Dabei erhielt man farblose Prismen vom Schmp. 160–161° und  $(\alpha)_D = +70^\circ$  ( $CHCl_3$ ), die sich durch Mischprobe und Vergleich der IR-Spektren als mit dem Produkt (**9**) identisch erwiesen.

Somit wurde die relative Konfiguration des Des-N-Produkts (**9**) der Base II aufgeklärt. Weiter wurde auch bewiesen, dass die Hydroxylgruppe der Base II genau so wie beim Corynolin (**1**) axial ist und zur Methylgruppe an C-13 trans steht.

Auf Grund aller obiger Resultate wurde bewiesen, dass die Base II nichts anders als (+)-14-Epicorynolin ist, dem die Stereostruktur (**11**) oder deren enantiomere Struktur zukommt. Die oben erwähnte Trägheit der Base II zur Quarternisierung könnte mit der sterischen Hinderung erklärt werden, die durch die mit dem einsamen Elektronenpaar am Stickstoff in 1,3-diaxialer Stellung stehende Methylgruppe hervorgerufen wird.

Diese Base stellt das erste Beispiel einer Benzo-(c)-phenanthridintyp-Alkaloides mit *trans*-Verknüpfung der Ringe B und C dar, das in der Natur vorkommt. Die Versuche zur Definition der absoluten Konfiguration von (+)-14-Epicorynolin sind im Gang.

#### Experimentelles<sup>9)</sup>

**Base II-O-Acetat ((+)-14-Epicorynolin-O-Acetat)**—0.22 g Base II (**11**) wurden mit 0.5 ml Essigsäureanhydrid unter Rückfluss im Ölbad 15 Min. erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen, mit Ammoniak versetzt und dann mit  $CHCl_3$  extrahiert. Die  $CHCl_3$ -Auszüge wurden über  $K_2CO_3$  getrocknet und abgedampft. Der kristalline Rückstand ergab bei Umkristallisation aus MeOH 0.2 g farblose Nadeln vom Schmp. 204–206°.  $C_{21}H_{20}O_5N-COCH_3$ . Ber: C, 67.48; H, 5.62. Gef: C, 67.35; H, 5.71.

**Oppenauer-Oxydation des Corynolins (1) (Herstellung des Corynolons (2))**—i) mit Fluorenol: 0.6 g Kalium wurden in ca. 20 ml *tert*-Butylalkohol gelöst und im Vak. abgedampft. Dazu wurden eine Lösung von 0.5 g **1** in ca. 50 ml absol. Benzol, und 1 g Fluorenol hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde im Einschlussrohr bei Raumtemperatur 2 Std. geschüttelt. Das anfangs schwach gelbbraun gefärbte Reaktionsgemisch wurde nach 5 Min. dunkelrotbraun. Nach dem Schütteln wurde das Reaktionsgemisch mit ca. 20 ml HCl versetzt und über Nacht stehen gelassen, wobei sich kristallinisches HCl-Salz des Corynolons

9) Alle Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

(2) ausschied. Nach dem Absaugen wurden die Kristalle mehrmals mit Äther gewaschen, um das Fluorenon zu entfernen. Nach der Umkristallisation aus MeOH wurden die Kristalle in wässrigem MeOH gelöst, mit Ammoniak alkalisch gemacht und dann mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die  $\text{CHCl}_3$ -Auszüge wurden über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet und abgedampft. Der kristalline Rückstand wurde aus  $\text{CHCl}_3$  und MeOH umkristallisiert. Man erhielt 0.36 g Säulchen vom Schmp. 236—238°.  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$ . Ber: C, 69.03; H, 5.24; N, 3.83 Gef.: C, 69.15; H, 5.45; N, 4.08.

ii) Mit Benzophenon: 0.5 g **1**, 1.5 g Benzophenon und 0.5 g Kalium-*tert*-Butylalkolat wurden in *ca.* 50 ml absol. Benzol im Stickstoffstrom unter Rückfluss 15 Std. erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch über Nacht stehen gelassen, wobei sich eine kristalline Substanz ausschied. Nach dem Absaugen wurde sie aus Wasser umkristallisiert. Man erhielt *ca.* 0.2 g farblose Prismen vom Schmp. 285° (Zers.) IR<sub>max</sub><sup>Nujol</sup> 1640  $\text{cm}^{-1}$  (Amid).  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{N}$ . Ber: C, 63.47; H, 4.82; O, 28.19. Gef: C, 63.56; H, 5.19; O, 28.25.

Andererseits wurde die Benzolphase mit 5% igem HCl mehrmals extrahiert. Die vereinigten HCl-Auszüge wurden im Vak. eingedampft, durch Versetzen mit Ammoniak alkalisch gemacht, und die wässrige Schicht mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die  $\text{CHCl}_3$ -Auszüge wurden mit Wasser gewaschen, über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet und abgedampft, wobei ein kristallinischer Rückstand verblieb. Er wurde in Benzol gelöst und an einer  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule mit demselben Lösungsmittel chromatographiert. Man erhielt 0.015 g farblose Prismen vom Schmp. 213—214°, und 0.03 g farblose Säulen vom Schmp. 235—236°. Die ersteren zeigten beim Mischen mit Ausgangsmaterial und die letzterer mit dem oben erwähnten Keton (**2**) keine Depression.

**Meerwein-Ponndorf-Reduktion des Corynolons (2) (Herstellung des 11-Epicorynolins (3))**—0.15 g Corynolon (**2**) und 0.45 g Al-Isopropoxid wurden im 11 ml absol. Toluol unter Rückfluss 5 Std. erhitzt. Dazu wurden 10 ml Isopropylalkohol hinzugegeben und dann ganz langsam abdestilliert, um das entstehende Aceton und Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wurde mit *ca.* 50 ml 5% igem HCl versetzt und umgerührt. Die salzsaure Lösung wurde mehrmals mit Äther extrahiert, um die neutralen Substanzen zu entfernen. Die HCl-Phase wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die Äther-Auszüge wurden über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet und abgedampft. Der kristalline Rückstand (0.115 g) vom Schmp. 164—168° wurde in Benzol gelöst und an einer  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule mit demselben Lösungsmittel chromatographiert. Durch chromatographische Trennung wurden 0.017 g farblose Prismen vom Schmp. 216—217°, die bei der Mischprobe mit **1** keine Depression zeigten, und 0.085 g farblose Prismen vom Schmp. 183—184°, die dagegen mit **1** eine deutliche Depression zeigten, gewonnen.  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$ . Ber: C, 68.65; H, 5.54. Gef: C, 69.05; H, 5.76.

**11-Epicorynolin-O-Acetat**—0.14 g 11-Epicorynolin (**3**) wurden mit 5 ml Essigsäureanhydrid und *ca.* 0.1 ml Pyridin unter Rückfluss 15 Min. erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen. Die wässrige Lösung wurde mit Ammoniak versetzt und mit  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt. Die  $\text{CHCl}_3$ -Auszüge wurden mit Wasser gewaschen, über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet und im Vak. abgedampft. Der dabei erhaltene kristalline Rückstand wurde aus  $\text{CHCl}_3$  und MeOH umkristallisiert. Man erhielt 0.1 g farblose Prismen vom Schmp. 218—219°.  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}\cdot\text{COCH}_3$ . Ber: C, 67.48; H, 5.62 Gef: C, 67.75; H, 5.77

**11-Epicorynolin-jodmethylat (4)**—0.4 g **3** wurden in einem Lösungsmittelgemisch (*ca.* 30 ml) von Azeton und MeOH (1:1) gelöst und zusammen mit 0.5 ml Methyljodid 2 Std. unter Rückfluss auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung abgedampft. Der kristalline Rückstand wurde aus Azeton und MeOH umkristallisiert. Man erhielt 0.27 g fast farblose Prismen vom Schmp. 223—225° (Zers.).  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}\cdot\text{CH}_2\text{J}$ . Ber: C, 51.86; H, 4.71. Gef: C, 51.80; H, 4.77.

**Erster Emde-Abbau des 11-Epicorynolin-jodmethylats (4)**—0.3 g **4** wurden in MeOH gelöst und mit frisch bereitetem AgCl (aus 0.2 g  $\text{AgNO}_3$ ) 30 Min. geschüttelt und dann auf dem Wasserbad noch 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Das so erhaltene Chlormethylat wurde in *ca.* 30 ml Wasser gelöst und mit einer kleinen Menge von 5% iger Natronlauge versetzt. Nach dem Abfiltrieren wurde das Filtrat zusammen mit 30 g 1% igem Na-Hg 3 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Quecksilber abgetrennt und die ausgeschiedene ölige Substanz mit Äther mehrmals ausgeschüttelt. Die vereinigten Äther-Auszüge wurden über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet und abgedampft. Der kristalline Rückstand lieferte durch Umkristallisation aus Azeton und MeOH 0.16 g farblose Säulen vom Schmp. 87—88°.  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ . Ber: C, 66.50; H, 6.98. Gef: C, 66.69; H, 6.76.

**Zweiter Emde-Abbau der 11-Epicorynolin-Hydromethinbase (10) (Herstellung des Des-N-Produkts des 11-Epicorynolins (8))**—0.2 g **10** wurden zusammen mit 0.5 ml Methyljodid und 50 ml Azeton bei Raumtemperatur im verschlossenen Gefäß über Nacht stehen gelassen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. wurde das entstandene Jodmethylat durch die übliche Aufarbeitung ins Chlormethylat übergeführt. Es wurde in Wasser gelöst, mit 30 g 1% igem Na-Hg versetzt und geschüttelt, wobei sich sofort Trimethylamin heftig entwickelte. Nach dem Stehenlassen über Nacht wurde das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbad noch 2 Std. erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die ausgeschiedene ölige Substanz mit Äther ausgeschüttelt. Die Äther-Auszüge wurden mit verd. HCl gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und abgedampft. Der kristalline Rückstand lieferte bei Umkristallisation aus Azeton und MeOH 0.16 g farblose Säulen vom Schmp. 170—171°.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$ . Ber: C, 70.59; H, 5.88. Gef: C 70.50; H, 6.01.

Bei der Mischprobe mit dem Des-N-Produkt des Corynolins (7) vom Schmp. 171—173° zeigten sie eine merkliche Depression.

**Herstellung des Des-N-Produkts der Base II (9) durch zweimaligen Emde-Abbau**—0.47 g Base II wurden zusammen mit Methyljodid und 50 ml Nitromethan im Einschlussrohr 10 Std. bei 160° erhitzt. Nach dem Erkalten wurden das Lösungsmittel und das Methyljodid im Vak. abgedampft. Der dunkelbraune Rückstand wurde in MeOH gelöst und mit frisch hergestelltem AgCl (aus 0.3 g AgNO<sub>3</sub>) 2 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Abfiltrieren wurde das Filtrat im Vak. abgedampft, wobei ein dunkelbrauner Rückstand verblieb. Dieser wurde in ca. 30 ml Wasser gelöst und abfiltriert. Das Filtrat wurde durch Zusatz von verd. Natronlauge alkalisch gemacht und mit CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt, um die tert. Basen zu entfernen. Die CHCl<sub>3</sub>-Auszüge wurden mit Wasser gewaschen, über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und abgedampft. Der braune Rückstand wurde in Benzol gelöst und an einer Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule mit demselben Lösungsmittel chromatographiert. Dabei erhielt man 0.12 g farblose Säulchen vom Schmp. 232—235°, die beim Mischen mit Base II keine Depression zeigten. Die alkalische wässrige Lösung, die eine positive Mayer-Test zeigte, wurde mit 50 g 0.5%igem Na-Hg unter zeitweisem Schütteln 3 Std. im Wasserbad erhitzt. Nach Abtrennung des Quecksilbers wurde die ausgeschiedene ölige Substanz mit Äther ausgeschüttelt. Die Äther-Auszüge wurden über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und abgedampft, wobei ca. 0.12 g öligen Rückstands zurückblieben. Diese Hydro-methinbase von Base II wurde zusammen mit 0.5 ml Methyljodid und Azeton im verschlossenen Gefäß bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. wurde das zurückgebliebene Jodmethylat durch die übliche Aufarbeitung ins Chlormethylat übergeführt und in Wasser gelöst. Die wässrige Lösung des Chlormethylats wurde dann mit 30 g 0.5%igem Na-Hg versetzt und geschüttelt, wobei sich sofort Trimethylamin heftig entwickelte. Nach dem Stehenlassen über Nacht wurde das Reaktionsgemisch noch 2 Std. unter zeitweisem Schütteln im Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die ausgeschiedene Substanz mit Äther ausgezogen. Die vereinigten Äther-Auszüge wurden mit 5%igem HCl gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und abgedampft, wobei ein kristallinischer Rückstand verblieb. Dieser lieferte bei Umkristallisation aus Azeton und MeOH 0.07 g farblose Säulen vom Schmp. 159—160° und  $(\alpha)_D^{25} = +70^\circ$  (in CHCl<sub>3</sub>). C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>. Ber: C, 70.59; H, 5.88. Gef: C, 70.99; H, 5.91.

Sie zeigten bei der Mischprobe sowohl mit 7 (Des-N-Produkt des Corynolins) als auch mit 8 (Des-N-Produkt des 11-Epicorynolins) deutliche Depression.

**Optische Spaltung des Des-N-Produkts von Corynolin (7) in die optisch aktive Form (9)**—i) Herstellung des Phthalsäuremonoesters von Des-N-Produkt (7): 0.2 g 7 (Des-N-Produkt des Corynolins) und 0.085 g Phthalsäureanhydrid wurden in 2 ml Pyridin unter Rückfluss 2.5 Std. erhitzt. Nach dem weiteren Stehenlassen über Nacht wurde die Reaktionslösung durch Zusatz von verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert und mit Äther mehrmals ausgezogen. Die vereinigten Äther-Auszüge wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und abgedampft. Der kristalline Rückstand lieferte bei Umkristallisation 0.22 g farblose Prismen vom Schmp. 207—210°.

ii) Optische Spaltung durch Brucinsalz: 0.15 g Des-N-Phthalsäure-monoester und 0.12 g Brucin wurden in CHCl<sub>3</sub> im verschlossenen Gefäß über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in MeOH gelöst, eingengt und längere Zeit im Eisschrank stehen gelassen. Die abgeschiedene feste Masse wurde in einem Lösungsmittelgemisch von MeOH und Azeton gelöst, eingengt und wieder im Eisschrank stehen gelassen. Dabei kristallisierten 0.21 g Prismen vom Schmp. 165—182°. Sie lieferten nach mehrmaliger Umkristallisation aus MeOH und Azeton 0.11 g farblose Prismen vom Schmp. 170—184°. Nach dem Versetzen mit 6N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurden die Kristalle mit Äther mehrmals ausgezogen. Die vereinigten Äther-Auszüge wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und abgedampft. Um den Ester zu hydrolysieren, wurde dann der kristalline Rückstand in MeOH gelöst und zusammen mit 5%igem KOH unter Rückfluss im Wasserbad 3 Std. gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Lösung im Vak. verdampft, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Äther-Auszüge wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und abgedampft, und der Rückstand wurde in Benzol gelöst und an einer Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule mit Benzol chromatographiert. Man erhielt 0.01 g farblose Säulen vom Schmp. 160—161°, die bei der Mischprobe mit dem Des-N-Produkt der Base II keine Depression zeigten. Die IR Spektren der beiden Substanzen stimmen überein.  $(\alpha)_D^{25} = +70^\circ$  (in CHCl<sub>3</sub>). C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>. Ber: C, 70.59; H, 5.88. Gef: C, 70.80; H, 5.65.

Ferner wurden 0.03 g farblose Prismen vom Schmp. 170—171°,  $(\alpha)_D^{25} = 0^\circ$ , zurückgewonnen, die bei der Mischprobe mit 7 keine Depression zeigten. Aus der Mutterlauge des Brucin-Salzes erhielt man durch die übliche Aufarbeitung ca. 10 mg farblose Säulen vom Schmp. 160—161°.  $(\alpha)_D^{25} = -70^\circ$  (in CHCl<sub>3</sub>).

**Wasserabspaltung aus der Base II (Herstellung der Anhydro-Base II (6))**—0.2 g Base II wurden in 30 ml absol. Benzol gelöst und zusammen mit 0.13 g Thionylchlorid unter Rückfluss im Ölbad 20 Min. gekocht. Nach dem Erkalten wurden Benzol und Thionylchlorid im Vak. abdestilliert. Der dunkelbraune Rückstand wurde mit 5% igem HCl erschöpfend extrahiert. Die vereinigten HCl-Auszüge wurden zusammen mit Aktivkohle eine Std. im Wasserbad erhitzt und abfiltriert. Beim Einengen des Filtrats unter vermindertem Druck kristallisierte ca. 0.1 g Hydrochlorid vom Schmp. 220° (Zers.). Das Salz wurde dann mit Ammoniak versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Äther-Auszüge wurden über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und abgedampft, wobei ein kristalline Rückstand verblieb. Der Rückstand lieferte bei Umkristallisation aus

$\text{CHCl}_3$  und MeOH 0.08 g farblose Prismen vom Schmp.  $139\text{--}140^\circ$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$ . Ber: C, 72.17; H, 5.48. Gef: C, 72.11; H, 5.38.

Ausserdem erhielt man dabei ein Abbauprodukt, das ein orangefarbenes Salz bildet, das aber wegen der geringen Menge nicht weiter untersucht wurde.

**Optische Spaltung des Anhydrocorynolins (5)**—0.3 g Anhydrocorynolin (5) und 0.22 g d-Campher-sulfonsäure wurden in 50 ml verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gelöst. Nach dem Einengen im Vak. wurde die Lösung im Eisschrank über Nacht stehen gelassen, wobei sich Kristalle ausschieden. Sie lieferten bei Umkristallisation aus einem Gemisch von Azeton und MeOH ca. 0.15 g farblose Prismen. Sie wurden in verd. MeOH gelöst, mit Ammoniak versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Äther-Auszüge wurden über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet und abgedampft, wobei ein kristallinischer Rückstand verblieb. Er wurde durch Behandlung mit MeOH bei Raumtemperatur in zwei Teile getrennt, d.h. in einen löslichen und einen schwer löslichen Teil. Aus dem schwer löslichen Teil erhielt man ca. 50 ml farblose Prismen vom Schmp.  $157\text{--}158^\circ$ , die beim Mischen Ausgangsmaterial (5) keine Depression zeigten. Andererseits erhielt man aus dem leicht löslichen Teil ca. 10 mg farblose Prismen vom Schmp.  $139\text{--}140^\circ$ , die beim Mischen sowohl mit (5) auch mit Anhydro-Base II (6) merkliche Depression zeigten.  $(\alpha)_D^{25} = +295^\circ$  (in  $\text{CHCl}_3$ ).  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ . Ber: C, 72.19; H, 5.48. Gef: C, 72.35; H, 5.55.

Auch aus der Mutterlauge des leicht löslichen Teils konnte man durch die gleiche Aufarbeitung 27 mg farblose Prismen vom Schmp.  $142\text{--}143^\circ$  erhalten.  $(\alpha)_D^{25} = -305^\circ$  (in  $\text{CHCl}_3$ ).

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