

Quant aux proportions moléculaires relatives des deux aldéhydes, formés à côté de l'ozonide et dès le début de l'ozonation, il se confirme qu'il y a des différences très marquées entre les composés à double liaison.

Nous exprimons notre vive reconnaissance à M. le Professeur B. Susz, Directeur du Laboratoire de Chimie physique, pour toutes les facilités qu'il nous accorde dans nos recherches expérimentales. Nous tenons à remercier également M. CHARLES HERSCHMANN, ancien Chef de Travaux de Chimie technique, pour le concours précieux qu'il nous prête dans nos travaux de laboratoire.

Laboratoire de Chimie physique de l'Université de Genève

83. Neue Alkaloide aus *Peumus boldus* MOLINA

von A. Rüeegg

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. P. KARRER, zum 70. Geburtstag zugeeignet

(12. III. 59)

Die Blätter des in Chile beheimateten Baumes *Peumus boldus* MOLINA (Fam. *Monimiaceae*) sind als *Folium Boldo* in verschiedenen Pharmakopoen, so auch in der Pharm. Helv. V., aufgeführt. Als charakteristisch für die Wirkstoffe aus der genannten Pflanze gilt ihr choleretischer Effekt; die Indikation zur Anwendung der Droge und der aus ihr dargestellten Präparate bilden dementsprechend Gallen- und Leberleiden. Die Botanik, Chemie und Pharmakologie der Droge wurden kürzlich von SCHINDLER¹⁾ eingehend dargestellt.

An Alkaloiden war aus den Boldo-Blättern bisher nur das zur Aporphinreihe gehörende Boldin in reiner Form isoliert worden; nach SCHINDLER¹⁾ soll papierchromatographisch auch Spartein nachweisbar sein.

Die mehrfachen Hinweise in der Literatur, die das Vorhandensein weiterer Alkaloide annehmen, indem sie zwischen «Boldin» und «Totalgemisch der Alkaloide» unterscheiden, und eine Angabe von KREITMAIR²⁾, nach welcher zwischen Boldin und dem Gemisch in bezug auf ihre pharmakologische Wirkung Unterschiede festzustellen sind, bewegen uns, die noch unbekanntes Nebenalkaloide des Boldins näher zu untersuchen.

Extraktion und Aufteilung der Gesamtalkaloide. Die mit Äthylchlorid aus dem entfetteten Blattpulver extrahierten Gesamtalkaloide wurden durch Ausschütteln ihrer weinsäuren Lösung mit Chloroform gereinigt. Die Alkaloidausbeute betrug 0,4–0,5%, bezogen auf getrocknete Droge verschiedener Provenienz.

Die papierchromatographische Prüfung dieses Gemisches (Methodik s. experimenteller Teil) zeigte zunächst das Vorliegen von wenigstens 11 Alkaloiden an, die wir nach ihrer relativen Lage auf den Chromatogrammen in der Reihenfolge zunehmender Rf-Werte vorläufig mit den Buchstaben A bis L bezeichneten. Wie sich durch den Vergleich mit der rein zur Verfügung stehenden Substanz zeigte, ist unsere Verbindung E identisch mit Boldin. Dieses macht, nach der Fleckengrösse und -intensität beurteilt, ungefähr ein Viertel bis ein Drittel der Gesamtalkaloidmenge aus.

¹⁾ H. SCHINDLER, *Arzneimittelforschung* **7**, 747 (1957).

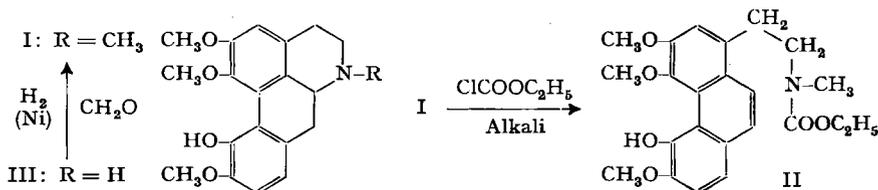
²⁾ H. KREITMAIR, *Pharmazie* **7**, 507 (1952).

Das komplexe Basengemisch liess sich durch Verteilung zwischen verdünnter wässriger Weinsäure, die 10% Natriumchlorid enthält, und Chloroform in zwei Gruppen zerlegen. Aus der sauren wässrigen Phase, welche die Alkaloide A–G enthielt, konnte nun das schon lange bekannte Boldin (Alkaloid E des Papierchromatogramms) isoliert werden, während die Reindarstellung der anderen Alkaloide nicht gelang. In der Chloroformphase waren diejenigen Alkaloide enthalten, die schon im Papierchromatogramm die höchsten Rf-Werte aufwiesen (H–L).

Die Substanz K ist in sehr geringer Menge vorhanden und deshalb auf den Chromatogrammen nicht regelmässig zu erkennen; wir haben sie bisher nicht weiter untersucht. Dagegen sind H, I und L in relativ bedeutenden Mengen vertreten; zusammen dürfte ihr Anteil am Gesamtgemisch ungefähr demjenigen des Boldins entsprechen. Die Reindarstellung der Basen H, I und L gelang auf chromatographischem Weg. Verwendet man als Adsorbens ein Aluminiumoxyd von passender Aktivität und als Elutionsflüssigkeiten aufeinanderfolgend Benzol-Chloroform 4 : 1, Chloroform allein und schliesslich Chloroform mit einem geringen Zusatz von Methanol, dann erscheinen nacheinander die Alkaloide L, H und I im Eluat, und zwar zum grösseren Teil ganz oder nahezu in papierchromatographisch einheitlicher Form. Die bisher nicht weiter untersuchte Base K ist den letzten L-Fractionen beigemischt.

Alkaloid L = Isocorydin: Diese Base besitzt grosse Neigung zur Kristallisation; wir reinigten sie in Form ihres Oxalates in wässriger Lösung durch Behandeln mit Tierkohle und Umkristallisieren der wieder freigelegten Base aus Alkohol oder Methanol, wobei sie in Form grosser Prismen erhalten wurde. Nach nochmaligem Chromatographieren an Aluminiumoxyd und Umkristallisieren schmolz die Verbindung bei 184–185°. $[\alpha]_D^{20} = +196,5^\circ$ (Chloroform). Das Jodmethylat zeigte einen Smp. von 224,5–225,5°. Die Analysen der Base und ihres Jodmethylates ergaben für die Substanz L die Summenformel $C_{20}H_{23}O_4N$. Nachweisbar waren ausserdem 3 Methoxygruppen.

Die erwähnten Daten liessen vermuten, dass die Verbindung L mit dem bereits aus andern Pflanzen isolierten *Isocorydin* (Formel I) identisch sei. Für dieses gilt das neutrale Urethan II, das durch Einwirkung von Chlorameisensäure-äthylester und Alkali unter Öffnung des stickstoffhaltigen Ringes entsteht und das bei 110–112° schmilzt, als charakteristisch; so wandten SCHLITTLER & HUBER³⁾ diese von GADAMER & KOCH⁴⁾ aufgefundene Reaktion an, um die Identität von Artabotrin aus *Artabotrys suaveolens* BLUME mit Isocorydin nachzuweisen. Das Alkaloid L lieferte nach diesem Verfahren ebenfalls ein Urethan vom gleichen Smp. Wie der Vergleich aller erwähnten Befunde in Tab. 1 zeigt, ist L also mit Isocorydin identisch.



Das UV.-Spektrum des Isocorydin-hydrobromids ist in der Figur wiedergegeben.

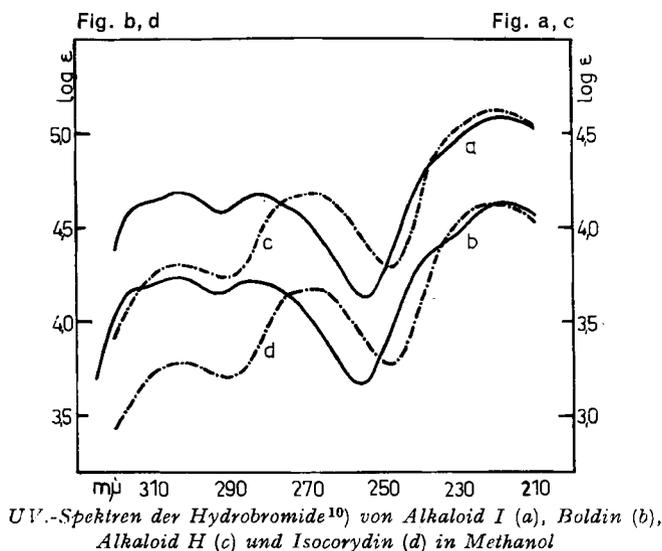
³⁾ E. SCHLITTLER & H. U. HUBER, *Helv.* **35**, 111 (1952).

⁴⁾ J. GADAMER & F. KOCH, *Arch. Pharmazie* **259**, 135 (1921).

Tabelle 1. Vergleich der Eigenschaften von Substanz L und Isocorydin

	Substanz L	Isocorydin (n. SCHLITTLER & HUBER ⁸⁾)
Smp.	184–185°	185–186°
$[\alpha]_D^{20}$ in Chloroform . . .	+196,5°	+195,3°
Smp. des Jodmethylates . . .	224,5–225,5°	224–225°
Smp. des Urethans II . . .	110,5–112°	110–112°

Isocorydin ist nach MANSKE⁵⁾ bisher aus den Papaveraceen⁶⁾ *Corydalis lutea* DC., *C. platycarpa* MAK., *C. ternata*⁷⁾, *Dicentra canadensis* WALP, *Glaucium flavum* CRANTZ, *G. serpiieri* HELDR., *Dicranostigma lactucoides* HOOK f. et THORN und aus der Anonacee *Artabotrys suaveolens* BLUME⁸⁾ isoliert worden. Aus dem neuen Ausgangsmaterial, den Blättern von *Peumus boldus* MOLINA, ist es in einer Menge von ca. 0,02 bis 0,03% zu gewinnen, was ungefähr einem Viertel der nach MANSKE⁹⁾ isolierbaren Menge Boldin entspricht.



Das Hydrochlorid des Isocorydins findet sich bei der Verteilung zwischen Wasser und Chloroform zum überwiegenden Teil in der organischen Phase; dies dürfte der Grund dafür sein, dass diese so leicht kristallisierende Base bisher der Beobachtung entging. Bei der üblichen Darstellung des Boldins (z. B. nach MANSKE⁹⁾) wurde nämlich die wässrig-salzsaurer Lösung des Alkaloidgemisches zur Entfernung von Ballaststoffen mit Chloroform extrahiert.

⁵⁾ R. H. F. MANSKE, in MANSKE & HOLMES, The Alkaloids, Bd. IV, 1954, S. 130.

⁶⁾ Manche Systematiker trennen von der Familie der Papaveraceen diejenige der Fumariaceen ab; in diesem Falle gehören zu der letzteren die Gattungen *Corydalis* und *Dicentra*.

⁷⁾ Der Kew Index führt eine Pflanze dieses Namens nicht auf. Es dürfte sich um *Corydalis triternata* FRANCH (Syn.: *C. FLACCIDA* HOOK f. et THORN) handeln.

⁸⁾ Syn.: *Stylophorum lactucoides* BAILL.

⁹⁾ R. H. F. MANSKE⁵⁾, S. 123.

¹⁰⁾ Wegen der Unbeständigkeit der freien Base H wurden von allen in Betracht fallenden Verbindungen die Spektren der Hydrobromide bestimmt und verglichen.

Alkaloid H = Nor-isocorydin: Die Eindampfdruckstände derjenigen Chromatogrammfraktionen, welche die Substanz H enthalten, färben sich nach kurzer Zeit rotbraun bis rotviolett. Es gelang in keiner Weise, die empfindliche Base in kristallisierter Form zu gewinnen. Dagegen lässt sich die Substanz aus Alkohol als gut kristallisiertes Hydrobromid abscheiden und durch Umkristallisieren reinigen. Das Resultat der Elementaranalyse des bei 203–205° unscharf und unter Zersetzung schmelzenden Hydrobromids entspricht der Summenformel $C_{19}H_{21}O_4N, HBr$. Die Verbindung enthält, wie das Isocorydin, drei Methoxyl-Gruppen. Im Gegensatz zu letzterem reagiert jedoch die aus dem Hydrobromid freigelegte Base mit Phenylisothiocyanat unter Bildung eines neutralen Phenylthioharnstoff-Derivates. Der Stickstoff ist somit sekundär.

Das UV.-Spektrum des Hydrobromids der Substanz H ist praktisch identisch mit demjenigen des Isocorydin-hydrobromids (vgl. Fig.). Diese Daten sind am besten durch die Annahme zu deuten, dass ein am Stickstoff entmethyliertes Isocorydin vorliegt. In der Tat konnte das Alkaloid H (III) durch Methylierung am Stickstoff mittels Formaldehyd und durch RANEY-Nickel aktiviertem Wasserstoff in Isocorydin (Formel I) übergeführt werden.

Die Substanz H ist somit ein neues Alkaloid, das als *Nor-isocorydin* bezeichnet werden kann. Die Nor-Base ist in den Blättern von *Peumus boldus* nur ungefähr in halb so grossen Mengen wie das Isocorydin enthalten.

Alkaloid I = N-Methylaurotetanin: Diese Base ist im Gegensatz zum Alkaloid H beständig; sie liess sich aber trotzdem nur in Form von Salzen zur Kristallisation bringen, z. B. als Salz mit der Di-p-toluyl-L-weinsäure, als p-Nitrobenzoat und als Hydrobromid. Für die Isolierung und für die Analyse ist das Hydrobromid besonders geeignet, da es in kaltem Alkohol ziemlich schwer löslich ist und daraus leicht in Form von Nadeln kristallisiert. Die Resultate der Verbrennungsanalyse führten zur Summenformel $C_{20}H_{23}O_4N, HBr$. Drei Sauerstoffatome liegen auch in diesem Falle in Methoxylgruppen vor. Die Base lieferte ferner ein Jodmethylat von zwar unscharfem Smp., dessen Analyse jedoch mit der angenommenen Bruttoformel in guter Übereinstimmung war. Substanz I blieb bei der Einwirkung von Phenylisothiocyanat unverändert; der Stickstoff ist also tertiär. Mit Hilfe von Essigsäureanhydrid liess sich eine Acetylverbindung darstellen, die zwar ebenfalls amorph blieb, aber ein kristallisiertes Hydrobromid lieferte, dessen Elementaranalyse ebenfalls für die angegebene Summenformel sprach. Daraus ergibt sich, dass das vierte Sauerstoffatom sich in einer Hydroxylgruppe findet.

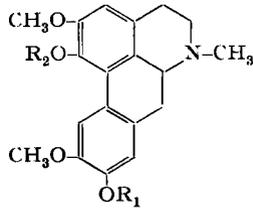
Über die Lage der Substituenten gibt das UV.-Spektrum Aufschluss, welches, wie GIRARDET¹¹⁾ an andern Beispielen aus der Reihe der Aporphinalkaloide gezeigt hat, durch die Stellung der Substituenten stark beeinflusst wird. Aus der Übereinstimmung des UV.-Spektrums der Substanz I mit demjenigen des Boldins (vgl. Fig.) darf geschlossen werden, dass die Substituenten in beiden Alkaloiden die gleiche Lage einnehmen, d. h., dass sie auch in der Substanz I an den C-Atomen 2, 3, 5 und 6 haften.

Offen blieb nun noch die Frage, welche der vier Stellen die freie Hydroxylgruppe einnimmt. Bisher sind zwei der vier in Betracht fallenden Verbindungen beschrieben worden, nämlich von MANSKE¹²⁾ das Glaucentrin (IV) aus *Dicentra*-Arten mit dem

¹¹⁾ A. GIRARDET, J. Chem. Soc. 1931, 2630.

¹²⁾ R. H. F. MANSKE, Canad. J. Research 8, 592 (1933); 10, 521, 765 (1934).

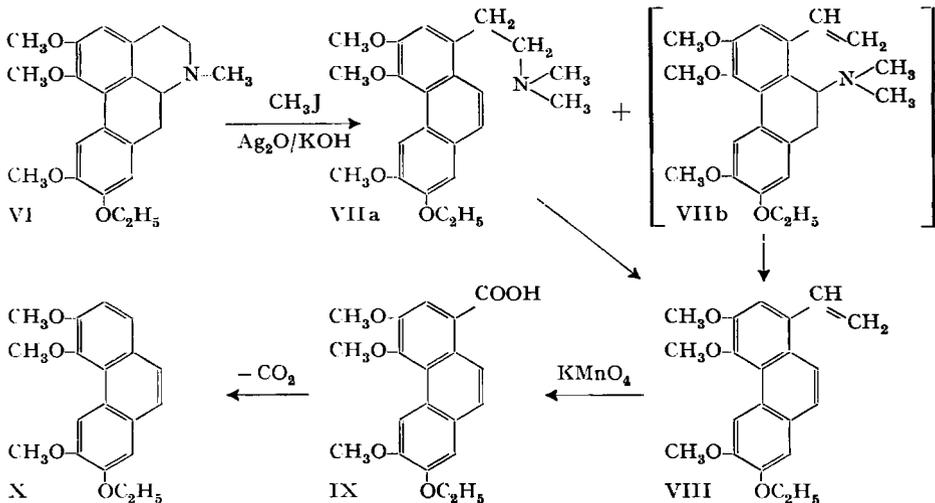
freien Hydroxyl in 5-Stellung und einem Smp. von 148° , und Methyllaurotetanin (V) mit dem Hydroxyl in 2-Stellung, das von SPAETH & SUOMINEN¹³⁾ aus *Litsea citrata* BL. in amorphem Zustand erhalten und nicht näher beschrieben, sondern nur durch die Produkte des HOFMANN'schen Abbaues seines Äthyl-äthers charakterisiert wurde.



IV: $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$: Glaucentrin

V: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$: N-Methyl-laurotetanin

Die Tatsache, dass unsere Base I ebenfalls nur amorph gewonnen werden konnte, führte zur Vermutung, dass in ihr möglicherweise Methyllaurotetanin vorliegen könnte, dies umso mehr, als dieses auch als ein methyliertes Boldin aufgefasst werden kann. Zur Entscheidung der Frage wurde das Alkaloid I unter Einhaltung der Vorschrift von SPAETH & SUOMINEN¹³⁾ nach Äthylierung der freien Hydroxylgruppe mittels Diazoäthan dem vollständigen HOFMANN'schen Abbau unterworfen (s. Formelschema). Die dabei erhaltenen Abbauprodukte stimmten in ihren Eigenschaften mit den von diesen Autoren beschriebenen Verbindungen überein, wie die Gegenüberstellung der Smp. in Tab. 2 zeigt.



Wenn auch authentische Proben der von SPAETH & SUOMINEN¹³⁾ erhaltenen Abbauprodukte für den direkten Vergleich fehlen, so darf aus dieser Übereinstimmung doch auf Identität der beiden Ausgangsbasen geschlossen werden. Das Alkaloid I ist also N-Methyllaurotetanin. Der Gehalt an Alkaloid in den Boldo-Blättern entspricht ungefähr demjenigen des Isocorydins.

Eine Übersicht über die in reiner Form gewonnenen Alkaloide gibt Tab. 3.

¹³⁾ L. SPAETH & E. E. SUOMINEN, Ber. deutsch. chem. Ges. **66**, 1344 (1933).

Tabelle 2. Schmelzpunkte der Produkte des Hofmann'schen Abbaues von O-Äthyl-N-methyl-laurotetanin und von O-Äthyl-I

	Smp.	
	nach SPAETH & SUOMINEN aus O-Äthyl-N-methyl-laurotetanin	Abbaubase aus O-Äthyl-I
Jodmethylat der Methinbase (VIIa)	272-274°	273-274°
1-Vinyl-7-äthoxy-3,4,6-trimethoxy-phenanthren (VIII)	137-138,5°	139-140,5°
7-Äthoxy-3,4,6-trimethoxy-phenanthren-1-carbonsäure (IX)	236-237°	235-237°
7-Äthoxy-3,4,6-trimethoxy-phenanthren (X)	114-115°	113-114,5°

Tabelle 3. Die neu isolierten Alkaloide aus *Peumus boldus*

Alkaloid	Bruttoformel	Base		Hydrobromid	
		Smp.	$[\alpha]_D^{20}$ in Chloroform	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$ in Alkohol
Isocorydin (L)	C ₂₀ H ₂₃ O ₄ N	184-185°	+196,5°	—	—
Nor-isocorydin (H)	C ₁₉ H ₂₁ O ₄ N	freie Base amorph und unbeständig		203-205° (Zers.)	+158,5°
N-Methyl-laurotetanin (I)	C ₂₀ H ₂₃ O ₄ N	freie Base amorph		223-224°	+72,8°

Herrn Dr. A. HOFMANN sei auch an dieser Stelle für die Unterstützung dieser Arbeit durch wertvolle Ratschläge und Diskussionen bestens gedankt.

Experimenteller Teil¹⁴⁾

Die Smp. wurden im Apparat nach TOTTOLI bestimmt und sind korrigiert.

1. *Isolierung des Gemisches der Gesamtalkaloide und dessen Trennung in zwei Gruppen.* Die käuflichen, getrockneten Blätter von *Peumus boldus* werden fein gemahlen und im SOXLETH-Apparat mit Petroläther extrahiert, wobei Lipoide (ca. 10% des Ausgangsmaterials) in Lösung gehen.

250 g des entfetteten Blattpulvers werden nach Befeuchten mit 250 ml ca. 5-proz. Ammoniak durch je halbstündiges Schütteln mit einmal 1,25 l und dreimal mit je 0,75 l Äthylenchlorid erschöpfend extrahiert. Der zähflüssige, grün gefärbte Eindampfrückstand der vereinigten Extrakte wird zur Entfernung nicht alkaloidischer Begleitstoffe nach Verdünnen mit der 10fachen Menge Methanol in die 100fache Menge 1-proz. wässrige Weinsäure eingerührt. Die entstandene Emulsion extrahiert man dreimal mit dem halben Volumen Chloroform, wobei das Gemenge jeweils 1 Std. geschüttelt wird, weil harzige Bestandteile sich im Chloroform nur langsam lösen. Da der vereinigte Chloroformextrakt nicht zu vernachlässigenden Mengen Alkaloidtartrate (vorwiegend Isocorydintartrat) gelöst enthält, wird er noch zweimal mit 1-proz. Weinsäure ausgeschüttelt. Die vereinigten weinsäurehaltigen Lösungen werden mit Ammoniak schwach alkalisch gestellt und die Alkaloide wiederum mit Chloroform ausgezogen. Der Eindampfrückstand der Chloroformlösung, das rohe Gemisch der Alkaloide, beträgt 0,4 bis 0,5% des Blattmaterials.

Zur Trennung des Gemisches in zwei Hauptfraktionen werden davon z. B. 3,4 g in 340 ml 1-proz. Weinsäure gelöst. Die Lösung überführt man in einen Scheidetrichter; vier weitere Scheidetrichter enthalten je 340 ml derselben Weinsäure. Zunächst werden mit einer und derselben Portion von 200 ml Chloroform die alkaloidhaltige, dann die übrigen Weinsäurelösungen nacheinander ausgeschüttelt; diese Operation entfernt nochmals neutralen Ballaststoff und hält andererseits die

¹⁴⁾ Den Herren KARL BANHOLZER und HANSPETER MAUNE sei für ihre gewissenhafte Mitarbeit gedankt.

geringe Menge Alkaloids substanz zurück, die aus dem ersten Gefäss mitextrahiert wurde. Hierauf löst man in allen fünf wässrigen Lösungen 10% Natriumchlorid und wiederholt deren sukzessive Extraktion fünfmal mit je 340 ml Chloroform. Die vereinigten fünf letzteren Chloroformportionen dampft man ein; der Rückstand, der in verschiedenen analogen Versuchen 37 bis 44% des angewandten Alkaloidgemisches wog, enthält den Hauptteil der in der Pflanze enthaltenen Alkaloide Isocorydin (L), Nor-isocorydin (H), N-Methyl-laurotetanin (I) («HIL-Gruppe») und die in sehr geringer Menge vorhandene Substanz K, ferner einen kleinen Teil jener Alkaloide, deren Hauptmenge bei unserem Verteilungsverfahren in der kochsalzhaltigen, weinsäuren Lösung bleibt. Aus dem in der weinsäuren Lösung verbleibenden Basengemisch kann auf die früher angegebene Weise das bekannte Alkaloid Boldin gewonnen werden.

2. *Papierchromatographie.* Eine Methode, die auf einem einzigen Papierchromatogramm alle im Gesamtgemisch enthaltenen Alkaloide zur Darstellung bringt, liess sich nicht finden. Wir arbeiteten mit Papier (WHATMAN Nr. 1), das in bekannter Weise mit Formamid partiell beladen worden war, und verwendeten als Fließmittel entweder Chloroform allein oder Chloroform mit einem Zusatz von meist 5% Butanol. Im ersten Falle zeigen sich die Flecken der weniger hydrophilen Basen, besonders H, I, L und K, in günstiger Lage, während die übrigen auf oder nahe dem Startpunkt bleiben. Im zweiten Falle wandern die ersteren ganz oder nahezu mit der Fließmittelfront, während sich die hydrophileren Substanzen auf der Blattfläche verteilen. Die Rf-Werte schwankten bei verschiedenen, auch unter anscheinend gleichen Bedingungen vorgenommenen Versuchen beträchtlich, weshalb wir zur Identifizierung der Alkaloide lediglich deren relative Lage berücksichtigten, wobei das Boldin (= Base «E») als Bezugssubstanz diente. Die papierchromatographische Analyse mancher Alkaloidfraktionen zeigte übrigens, dass ausser den 11 angenommenen noch weitere, in sehr untergeordneter Menge vorliegende Komponenten nachweisbar sind, wenn sie in stark angereicherter Form vorliegen.

Für die Chromatographie der uns hauptsächlich interessierenden «HIL»-Gruppe eignet sich mindestens ebenso gut eine Methode mit «umgekehrten Phasen», wobei das Papier durch Tränken in einem Gemisch von Benzylalkohol und Aceton im Verhältnis 1 : 9 mit ersterem beladen wird und als Fließmittel 20-proz. wässriges Formamid, das mit Ameisensäure auf einen pH von 4,0 gebracht worden ist, zur Anwendung gelangt. Die Substanzen verteilen sich natürlich dabei, verhalten sich mit der zuerst beschriebenen Methode, in umgekehrter Reihenfolge.

3. *Trennung der Substanzen H, I und L.* Als am besten geeignet zur Trennung der Komponenten der «HIL-Gruppe» erwies sich die Adsorptionschromatographie an Aluminiumoxyd. Zum Beispiel trennten wir 10 g «HIL-Gemisch» an einer Säule von 700 g Aluminiumoxyd «BROCKMANN», indem wir zunächst 5 l Benzol-Chloroformgemisch 4 : 1, dann 10 l Chloroform und schliesslich 6,7 l Chloroform mit 0,5% Methanol durchfliessen liessen, die ausgetretene Lösung in Fraktionen zu 350 ml auffingen, diese einzeln eindampften und die Rückstände papierchromatographisch auf ihren Alkaloidgehalt prüften. Die Fraktionen 1 bis 3 enthielten nur etwas alkaloidfreie Fremds substanz; die Rückstände der Fraktionen 4 bis 13, die zusammen 1,50 g wogen und aus Isocorydin bestanden, zeigten kristallinen Aspekt. Sie wurden vereint in Chloroform gelöst; man entzog dieser Lösung das Alkaloid mittels 2-proz. wässriger Oxalsäure, behandelte die oxalsäure Lösung mit Tierkohle, setzte Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion zu und schüttelte das freigesetzte Isocorydin mit Chloroform aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren des Eindampfrückstandes wurden 1,14 g Substanz vom Smp. 181–182° erhalten. Die Fraktionen 14 bis 21 enthielten neben Isocorydin die noch nicht näher untersuchte Substanz K, die Fraktionen 22 bis 25 ausser diesen beiden bereits auch Alkaloid H. Das Gewicht dieser Gemische betrug 343 mg. Die Rückstände der Fraktionen 26 bis 47, die zusammen 1,36 g wogen, beim Stehen sich schnell dunkelrot färbten und im Papierchromatogramm ausser den Flecken H (Nor-isocorydin) nur noch Spuren anderer Alkaloide zeigten, aber offenbar noch Fremds substanz nichtbasischer Natur enthielten, wurden vereint und wie das Isocorydin in oxalsaurer Lösung gereinigt. Die wieder in Freiheit gesetzte Base ergab nach Lösen in wenig Alkohol und Zufügen von etwas mehr als der berechneten Menge konzentrierter Bromwasserstoffsäure 1,25 g Nor-isocorydin-hydrobromid.

Die Fraktionen 48 bis 59 (zus. 75 mg) bestanden aus einem Gemisch von Nor-isocorydin mit etwas N-Methyl-laurotetanin; alle weiteren Fraktionen (zus. 2,13 g) enthielten nach der papierchromatographischen Prüfung nur noch N-Methyl-laurotetanin. Sie wurden, wie oben beschrieben, gemeinsam in oxalsaurer Lösung gereinigt; die wieder in Freiheit gesetzte Base wog 1,69 g und lieferte aus wenig Alkohol mit Bromwasserstoffsäure 1,72 g N-Methyl-laurotetanin-hydrobromid.

Aus der Säule liessen sich mittels Chloroform, dem 5% Methanol zugesetzt worden waren, noch ca. 0,9 g Substanz, welche Alkaloide der Restgruppe enthielt, auswaschen.

4. *Isocorydin* (Formel I). Das aus den Aluminiumoxyd-Chromatogrammen erhaltene, über seine oxalsaurer Lösung gereinigte und hierauf umkristallisierte Isocorydin bildet kurze Prismen, die durch eine nicht leicht zu entfernende Begleitsubstanz gelblich bis bräunlich gefärbt sind. Der Smp. dieser Präparate lag meist zwischen 180 und 182°; durch weiteres Umkristallisieren und nochmaliges Chromatographieren an Aluminiumoxyd wurde schliesslich ein Smp. von 184–185° erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +196,5^\circ$ ($c = 0,15$ in CHCl_3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$	Ber. C 70,4	H 6,8	O 18,7	N 4,1	OCH_3 27,3%
(341,4)	Gef. „ 70,6	„ 6,9	„ 18,5	„ 3,9	„ 26,5%

Jodmethylat: 80 mg Alkaloid wurden in 2 ml warmem Methanol gelöst, dazu wurde 0,1 ml Methyljodid gegeben; das Gemisch blieb über Nacht bei Zimmertemperatur und darauf noch einige Std. bei 4° stehen. Die ausgeschiedenen Kristallnadeln (90 mg) wurden zweimal aus Methanol umkristallisiert; Smp. 224,5–225,5°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{NJ}$	Ber. C 52,2	H 5,4	O 13,2	N 2,9	J 26,2%
(483,2)	Gef. „ 52,0	„ 5,4	„ 13,2	„ 3,0	„ 25,8%

Urethan II: 100 mg Isocorydin wurden nach SCHLITTLER & HUBER³⁾ mit Chlorameisensäure-äthylester und Sodalösung behandelt. Umkristallisation des Rohproduktes aus Alkohol lieferte 90 mg Substanz vom Smp. 109–110,5°; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol, Smp. 110,5–112°.

5. *Nor-isocorydin* (III). Das im Anschluss an die chromatographische Trennung der Basen gewonnene Nor-isocorydin-hydrobromid wurde zweimal aus Alkohol umkristallisiert. Die Kristallnadeln (Smp. unscharf) enthielten noch Kristallalkohol, der sich durch Trocknen bei 80° im HV entfernen liess. Smp. nach dem Trocknen 203–205° (Zers. nach Sintern und Bräunung). $[\alpha]_D^{20} = +158,5^\circ$ ($c = 0,1$ in Alkohol).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}\cdot\text{HBr}$	Ber. C 55,9	H 5,4	O 15,7	N 3,4	Br 19,6	OCH_3 22,8%
(408,3)	Gef. „ 56,1	„ 5,6	„ 15,4	„ 3,1	„ 19,3	„ 23,5%

Auch die aus dem reinen Nor-isocorydin-hydrobromid freigesetzte Base färbte sich an der Luft nach kurzer Zeit braun.

Phenylthioharnstoff-Derivat von Nor-isocorydin: Aus 175 mg Hydrobromid wurde die Base freigesetzt; nach Aufnehmen in 3 ml Alkohol fügte man 0,1 ml Phenylisothiocyanat hinzu. Nach kurzer Zeit begann die Abscheidung einer kristallinen Fällung. Nach Stehen über Nacht wurde das Phenylthioharnstoff-Derivat dreimal aus Essigester umkristallisiert. Kurze Prismen mit Smp. 182–184° (Zers.).

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$	Ber. C 67,5	H 5,7	O 13,8	N 6,1	S 6,9%
(462,5)	Gef. „ 67,5	„ 6,0	„ 14,1	„ 6,4	„ 6,9%

Umwandlung von Nor-isocorydin in Isocorydin: 470 mg aus dem Hydrobromid freigesetztes Nor-isocorydin löste man in 25 ml Alkohol, fügte 5 ml 38-proz. Formaldehyd dazu und hydrierte das Gemisch mit RANEY-Nickel als Katalysator. Im Verlauf von 24 Std. wurden 225 ml H_2 aufgenommen. Die übliche Aufarbeitung und das Umkristallisieren aus Alkohol lieferte 322 mg Isocorydin, Smp. 182–183°; Misch-Smp. mit authentischem Isocorydin ohne Depression.

6. *N-Methylaurotetanin* (V). – *Hydrobromid*: Das bei der oben beschriebenen Trennung in Form von Nadeln ausfallende N-Methylaurotetanin-hydrobromid zeigte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol und Trocknen im HV bei 80° den Smp. 223–224°; $[\alpha]_D^{20} = +72,8^\circ$ ($c = 0,1$ in Alkohol).

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}\cdot\text{HBr}$	Ber. C 56,9	H 5,7	O 15,2	N 3,3	Br 18,9	OCH_3 22,0%
(422,3)	Gef. „ 56,5	„ 5,9	„ 15,3	„ 3,1	„ 18,6	„ 22,0%

N-Methylaurotetanin-jodmethylat: Aus 200 mg reinem N-Methylaurotetanin-hydrobromid wurde die freie Base bereitet; man löste diese in 1,5 ml Methanol und fügte 0,3 ml Methyljodid hinzu. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur dampfte man die Lösung ein und kristallisierte den Rückstand zunächst aus Alkohol, dann aus Wasser um. Smp. 187–188,5° (unscharf). Für die Analyse wurde im HV bei 80° getrocknet.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{NJ}$	Ber. C 52,2	H 5,4	O 13,3	N 2,9	J 26,3%
(483,3)	Gef. „ 52,3	„ 5,6	„ 13,3	„ 2,7	„ 25,9%

Acetyl-N-methyl-laurotetanin-hydrobromid: 225 mg N-Methyl-laurotetanin blieben in 4 ml Pyridin und 0,4 ml Essigsäureanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur stehen und lieferten nach der üblichen Aufarbeitung 230 mg Acetylderivat, das in 2,5 ml Isopropanol gelöst und durch Zugabe von 0,1 ml 48-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure als Hydrobromid gefällt wurde. Umkristallisation aus Alkohol lieferte 193 mg Nadeln vom Smp. 203–205° (unscharf).

$C_{22}H_{26}O_5N, HBr$	Ber. C 56,9	H 5,6	O 17,2	N 3,0	Br 17,2%
(464,4)	Gef. „ 56,9	„ 5,8	„ 17,0	„ 3,3	„ 17,1%

Abbau des N-Methyl-laurotetanin-äthyläthers (VI) zu 7-Äthoxy-3,4,6-trimethoxy-phenanthren (X): N-Methyl-laurotetanin wurde mit Diazoäthan¹⁵⁾ in ätherischer Lösung 40 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Der so gewonnene Methyl-laurotetanin-äthyläther (VI) liess sich nicht kristallisieren.

Den HOFMANN'schen Abbau haben wir im Wesentlichen nach den Angaben von SPAETH & SUOMINEN¹³⁾ durchgeführt. 675 mg VI wurden in methanolischer Lösung mit Methyljodid in das Jodmethylat übergeführt, dieses in wässriger Lösung mit frisch gefälltem Silberoxyd geschüttelt und die quaternäre Base durch zweistündiges Erhitzen mit 20-proz. KOH auf dem Dampfbad zersetzt. Die mit Äther extrahierten Methinbasen (VIIa + b) (536 mg) führten wir durch Stehenlassen mit Methyljodid in methanolischer Lösung bei Raumtemperatur in die Jodmethylate über, wobei das stabile quaternäre Salz von VIIa auskristallisierte: 430 mg, Smp. nach dem Umkristallisieren 273–274°. Aus der Mutterlauge des Jodmethylates von VIIa liessen sich nach dem Eindampfen mit Äther 73 mg des Stickstoff-freien Abbauproduktes VIII extrahieren, das aus dem labilen Jodmethylat VIIb entstanden sein muss. Das Jodmethylat von VIIa wurde, wie bei der ersten Abbaustufe beschrieben, mit Silberoxyd behandelt und mit Kalilauge zersetzt. Mit Äther liessen sich hierauf weitere 184 mg VIII extrahieren, das nach dem Umkristallisieren aus Methanol den Smp. 139–140,5° zeigte.

Oxydation: 225 mg Vinylverbindung wurden in 27 ml Aceton gelöst und durch Eintragen von 375 mg Kaliumpermanganat in kleinen Portionen im Verlauf einer Std. oxydiert. Die übliche Aufarbeitung lieferte 141 mg der rohen Carbonsäure IX, die durch Destillation im HV bei 230–240° (Badtemp.) und Umkristallisieren aus Aceton reine 7-Äthoxy-3,4,6-trimethoxy-phenanthren-1-carbonsäure, Smp. 235–237°, ergab.

Decarboxylierung: 64 mg der Carbonsäure IX wurden in 3 ml Chinolin unter Zusatz von 200 mg Naturkupfer C durch Kochen während 30 Min. decarboxyliert. Das neutrale Reaktionsprodukt wog 50,4 mg, zeigte teilweise kristallines Aussehen und war stark braun gefärbt. Nach Umkristallisieren aus Äther-Hexan und zweimaligem Destillieren im HV bei einer Badtemperatur von 140–150° erhielt man 14,5 mg leicht gelblich gefärbtes, reines 7-Äthoxy-3,4,6-trimethoxy-phenanthren (X) vom Smp. 113–114,5°.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung: Dr. W. SCHÖNIGER) ausgeführt, die Spektren in der spektralanalytischen Abteilung (Leitung: Dr. H. G. LEE-MANN) aufgenommen.

Zusammenfassung

Aus den Blättern von *Peumus boldus* MOLINA konnten neben Boldin die Aporphin-alkaloide Isocorydin, Nor-isocorydin und N-Methyl-laurotetanin isoliert werden. Isocorydin und N-Methyl-laurotetanin sind schon früher in andern Pflanzen aufgefunden worden; Nor-isocorydin, dessen Konstitution durch Umwandlung in Isocorydin festgelegt wurde, ist ein neues Alkaloid.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium SANDOZ, Basel

¹⁵⁾ Hergestellt nach B. EISTERT in «Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie I» (Verlag Chemie, Berlin 1943), S. 412.