

- [6] J. P. Kutney, W. J. Cretney, P. Le Quesne, B. McKague & E. Piers, J. Amer. chem. Soc. 92, 1712 (1970).
[7] P. Bommer, W. McMurray & K. Biemann, J. Amer. chem. Soc. 86, 1439 (1964).
[8] K. Biemann, Lloydia 27, 397 (1964).
[9] N. Neuss, M. Gorman & N. J. Cone, Lloydia 27, 389 (1964).
[10] J. P. Kutney, W. J. Cretney, J. R. Hadfield, E. S. Hall & V. R. Nelson, J. Amer. chem. Soc. 92, 1704 (1970).
[11] J. P. Kutney, D. E. Gregoris, R. Imhof, I. Itoh, E. Jahngen, A. I. Scott & W. K. Chan, to be published elsewhere.
[12] G. Buchi, R. E. Manning & S. A. Monti, J. Amer. chem. Soc. 86, 4631 (1964).
[13] J. Harley-Mason & A. Rahman, Chem. Commun. 1967, 1048.

187. Darstellung und Charakterisierung von (\pm)-Coralydin und (\pm)-O-Methylcorytenchirin und ihrer optischen Antipoden

(Vorläufige Mitteilung)

von Hans Bruderer, Jean Metzger und Arnold Brossi

Chemische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, Schweiz

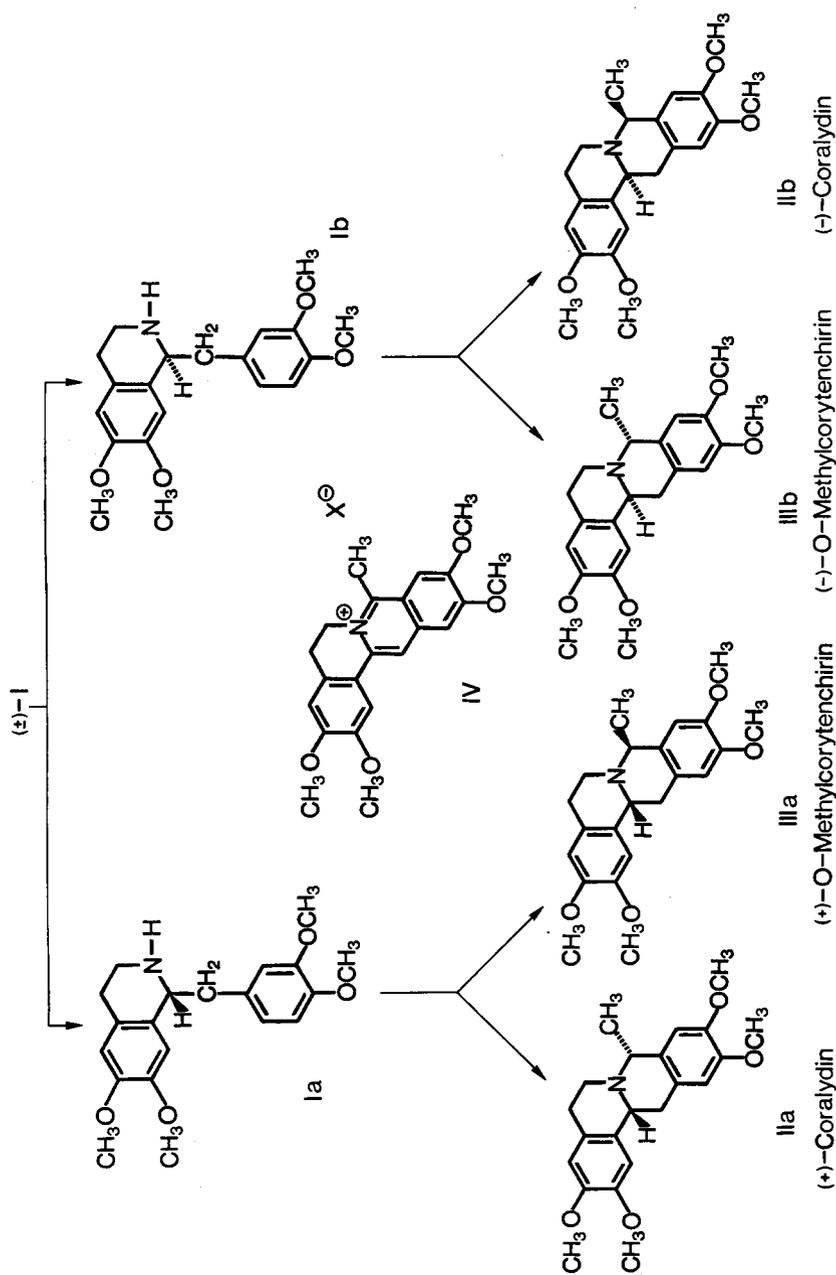
(18. VIII. 75)

Summary. The synthesis and characterization of (\pm)-coralydine and (\pm)-O-methylcorytenchirine and their optical isomers are described.

Bei der säurekatalysierten Cyclisierung von (\pm)-Tetrahydropapaverin (I) mit Acetaldehyddiäthylacetal wurde eine als (\pm)-Coralydin bezeichnete Berbin-Base erhalten, die nach dem Umlösen aus Methanol Lösungsmittel enthält und je nach dessen Anteil zwischen 93–148° schmilzt [1] [2]. Das gleiche Verhalten zeigen auch Coralydine, die bei der chemischen Reduktion von Coralyn (IV) erhalten werden [3] [4]¹⁾. Die Base, die als (\pm)- β -Coralydin bezeichnet wurde, verliert beim Trocknen Methanol und geht in die lösungsmittelfreie, als (\pm)- α -Coralydin bezeichnete Form vom Smp. 150–151° über. Hahn *et al.* haben gezeigt, dass es sich bei diesen Präparaten immer um das gleiche Diastereomere handelt [2]. Das zweite Diastereomere wurde bis anhin nicht beschrieben.

Im folgenden berichten wir summarisch über die Darstellung des zweiten Diastereomeren und über die gelungene optische Spaltung der beiden Racemate: Die Kondensation von rac. Tetrahydropapaverin (I) mit Acetaldehyd in 5N Salzsäure ergibt nach üblicher Aufarbeitung ein Basengemisch, das nach Filtration durch Alox, Ansäuern mit äthanolischer Salzsäure und Kochen in Äthanol, nach Stehenlassen ein Hydrochlorid vom Smp. 249–250° liefert. Daraus erhielten wir, nach Umlösen aus Methanol, eine Base vom Smp. 93–94°. Diese enthält, wie aus Mikroanalysenresultat und Kernresonanzspektrum ersichtlich ist, Methanol. Letzteres wird beim Trocknen

¹⁾ Kametani *et al.* haben in einer Fussnote berichtet [4], dass es sich bei (\pm)- α - und β -Coralydin wahrscheinlich um dimorphe Formen handelt. Die Untersuchungen von Hahn *et al.* [2] und unsere eigenen Befunde sprechen jedoch dafür, dass es sich bei den Coralydinen um Verbindungen handelt, deren Smp. vom Methanolgehalt abhängt.



abgegeben, wobei eine Base vom Smp. 150–151° resultiert. Das in der äthanolischen Mutterlauge befindliche, leichter lösliche Hydrochlorid wird nach Einengen der Äthanolphase und Umlösen aus Methanol/Äther erhalten und schmilzt bei 221–222°. Die daraus auf übliche Weise bereitete Base wurde aus Methanol umkristallisiert und schmilzt bei 82–84°²⁾. Auch diese verliert beim Trocknen Methanol und schmilzt dann bei 147–148°. Die beiden methanolfreien Basen unterscheiden sich im Dünnschicht- und Gas-Chromatogramm und geben bei der Oxydation mit Jod das von *Awe et al.* beschriebene Coralyn in Form seines Jodids (IV, X = J) [3]. Bei der bei 147–148° schmelzenden Base, die mit der bei 150–151° schmelzenden Verbindung eine deutliche Schmelzpunktsdepression gibt, handelt es sich offensichtlich um das bis anhin nicht beschriebene Diastereomere von (\pm)-Coralysin.

Kametani et al. haben kürzlich aus *Corydalis ochotensis Turcz* ein optisch aktives, monophenolisches Berbin isoliert, das sie als Corytenchirin bezeichnen [4]. Dessen O-Methylderivat erwies sich nach dünnschicht- und gas-chromatographischem Verhalten als identisch mit dem von uns erhaltenen, optisch inaktiven Präparat vom Smp. 82–84°³⁾ [2] [3]. In der Folge bezeichnen wir deshalb diese Verbindung als (\pm)-O-Methylcorytenchirin. Wir schlagen vor, die an C(8) methylsubstituierten 2,3,10,11-Tetramethoxyberbine mit *cis*-ständigen Wasserstoffatomen an C(8) und C(13a) als Coralydine, und die entsprechenden Diastereomeren mit *trans*-Lage der Wasserstoffatome als O-Methylcorytenchirine zu bezeichnen⁴⁾.

Zur Isolierung der optisch aktiven Coralydine IIa und IIb und der entsprechenden O-Methylcorytenchirine (IIIa und IIIb) wurden die Racemate mit (+) und (–)-Ditoluoylweinsäure gespalten und die erhaltenen diastereomeren Salze wie üblich in die freien Basen und ihre Hydrochloride übergeführt (physikalische Daten siehe Tabelle). Die Synthese der oben erwähnten optisch aktiven Berbine gelingt ebenfalls aus R-(+)-Tetrahydropapaverin (Ia) und seinem S-(–)-Antipoden (Ib). Die bei der Kondensation mit Acetaldehyd erhaltenen diastereomeren Hydrochloride konnten durch fraktionierte Kristallisation leicht getrennt werden. So werden aus Ia die Berbin-Basen (+)-Corydalin (IIa) und (+)-O-Methylcorytenchirin (IIIa) gebildet. Aus Ib entstehen analog die (–)-drehenden optischen Antipoden (IIb und IIIb). Mit diesen Überführungen ist die absolute Lage des Wasserstoffatoms am C(13a) in den erwähnten Berbinen gesichert, diejenige am C(8) wird durch *Kametani's* Untersuchungen wahrscheinlich gemacht⁴⁾. Damit können den 4 optisch aktiven Berbin-Basen die in den Formeln zum Ausdruck gebrachten absoluten Konfigurationen zugeordnet werden⁵⁾. Dem von *Kametani* beschriebenen (–)-O-Methylcorytenchirin kommt damit sehr wahrscheinlich die Formel IIIb zu (siehe *Schema*).

2) Wir danken Herrn Prof. *Kametani* für die Überlassung eines Vergleichsmusters von (\pm)-O-Methylcorytenchirin vom Smp. 82–84°, das mit dem von uns oben beschriebenen Präparat identisch ist.

3) Das bei 82–84° schmelzende Präparat verliert beim Sublimieren Methanol und schmilzt dann bei 147–148°.

4) Wir haben in dieser Arbeit die von *Kametani* für (\pm)-Coralysin und (\pm)-O-Methylcorytenchirin aufgrund physikalischer Messungen (NMR. und IR.) zugeordneten relativen Konfigurationen übernommen, behalten uns aber vor, diese an einem geeigneten Präparat dieser Reihe durch Röntgenanalyse zu überprüfen.

5) (\pm)-Coralydin und (\pm)-O-Methylcorytenchirin stellen demnach 1:1-Gemische von IIa und IIb resp. IIIa und IIIb dar.

Tabelle^{a)}

	Smp. ^{b)}	$[\alpha]_D^{25^\circ c)}$	$pK_a(H_2O)$
(±)-Coralydin	150–1°	–	
(±)-Coralydin-Hydrochlorid	249–50°	–	
(±)-O-Methyl-Corytenchirin	147–8°	–	
(±)-O-Methyl-Corytenchirin-Hydrochlorid	221–2°	–	
(+)-Coralydin (IIa)	130–1°	+ 227°	
(+)-Coralydin-Hydrochlorid (IIa. HCl)	256–7°	+ 139°	7,42
(–)-Coralydin-(IIb)	129–30°	– 226°	
(–)-Coralydin-Hydrochlorid (IIb. HCl)	256–8°	– 138°	7,42
(+)-O-Methylcorytenchirin (IIIa)	165–6°	+ 239	
(+)-O-Methylcorytenchirin-Hydrochlorid (IIIa. HCl)	205–6°	+ 148	7,60
(–)-O-Methylcorytenchirin (IIIb)	165–6°	– 239°	
(–)-O-Methylcorytenchirin-Hydrochlorid (IIIb. HCl)	205–6°	– 148°	7,59

a) Alle in dieser Tabelle und im Text erwähnten Präparate geben korrekte Verbrennungswerte (C,H,N).

b) Die Basen und Hydrochloride sind frei von Lösungsmitteln (bei 60° 12 Std. im Hochvakuum getrocknet).

c) Drehungen in Chloroform ($c = 1$).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Pictet & St. Malinowski, Ber. deutsch. chem. Ges. 46, 2688 (1913).
 [2] G. Hahn & H. J. Schuls, Ber. deutsch. chem. Ges. 71, 2135 (1938).
 [3] W. Awe, J. Thum & H. Wichmann, Arch. Pharm. 293, 907 (1960).
 [4] S.-T. Lu, T.-L. Su, T. Kametani, A. Ujiie, M. Ihara & K. Fukumoto, Heterocycles (Japan) 3, 459 (1975).

188. Absolute Konfiguration von Azafrin¹⁾

von Walter Eschenmoser²⁾ und Conrad Hans Eugster

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich,
 Rämistrasse 76, CH–8001 Zürich

(18. VI. 75)

Summary. By using complementary and selectively acting reagents (TiCl₄ and sulfurane **16**), azafrin, the main carotenoid in the rhizomes of *Escobedia scabrifolia*, has been shown to have the (5*R*:6*R*)-configuration. Reaction of azafrinaldehyde (**4**) with (Ph₃P)₃RhCl leads to a mixture of **5** and **6**, the latter arising probably through elimination of acetylene and recarbonylation.

Eines der noch ungelösten Probleme in der Carotinoidreihe betrifft die Chiralität von Diolgruppierungen, z. B. der 5,6-Diole in Azafrin (**1**) und Heteroxanthin, und der 1',2'-Diole in Plectanixanthin und Verwandten. Azafrin ist Hauptcarotinoid in den Wurzeln von *Escobedia scabrifolia* und *Escobedia linearis* [1] (beide südamerikanische *Scrophulariaceae*). Es kommt ferner in *Pedilanthus tithymaloides* (*Euphorbiaceae*) [2] und *Christisonia bicolor* (*Orobanchaceae*) [3] vor.

¹⁾ Vorläufige Mitteilung; die ausführliche Arbeit wird später in dieser Zeitschrift erscheinen.

²⁾ Diplomarbeit Universität Zürich 1975.