

## 299. «Alkaloide» in tierischem und menschlichem Gewebe

6. Mitteilung [1] [2]

## Synthese und absolute Konfiguration chiraler 2, 3, 10, 11-Tetrahydroxy-8-methyl-berbine [3]

von Hans Bruderer, Jean Metzger und Arnold Brossi<sup>1)</sup>

Pharmazeutische Forschungsabteilung

und John J. Daly

Zentrale Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche &amp; Co., AG, Basel, Schweiz

(29. IX. 76)

**Synthesis and absolute configuration of chiral 2,3,10,11-tetrahydroxy-8-methyl-berbines [3].** – *Summary.* The synthesis and absolute configuration of the four optically active berbines Xa, b and XIa, b are described. These compounds constitute potential 'alkaloids' obtained by condensation of either *R*-(+) or *S*-(-)-norlaudanosoline (THP, III) with acetaldehyde, a major metabolite of ethanol.

*N*-Norlaudanosolin (III = *Tetrahydropapaverolin* = THP) stellt in Form seiner *N*- resp. *O*-methylierten Derivate ein wichtiges Zwischenprodukt in der Biosynthese der Isochinolinalkaloide dar [4]. Die Hypothese, dass THP aus Dopamin (I) bzw. *L*-Dopa (II) *in vivo* z.B. durch Kondensation mit seinem Primärmetaboliten Homoprotocatechualdehyd (IV) gebildet werden kann [2] (siehe *Schema 1*), sowie der Nachweis, dass endogen gebildetes THP in chiraler Form vorliegt, bedarf weiterer Untersuchungen.

Nach *Davis et al.* [5] lassen sich nach Verabreichung von THP an Ratten, oder *L*-Dopa an *Parkinson*-Patienten, aus dem Harn die beiden isomeren Tetrahydroxyberbine V und VI (R = H) [6] isolieren.

Es war unser Ziel, definierte chirale Kondensationsprodukte von THP mit Acetaldehyd, dem Hauptmetaboliten von Äthanol, herzustellen.

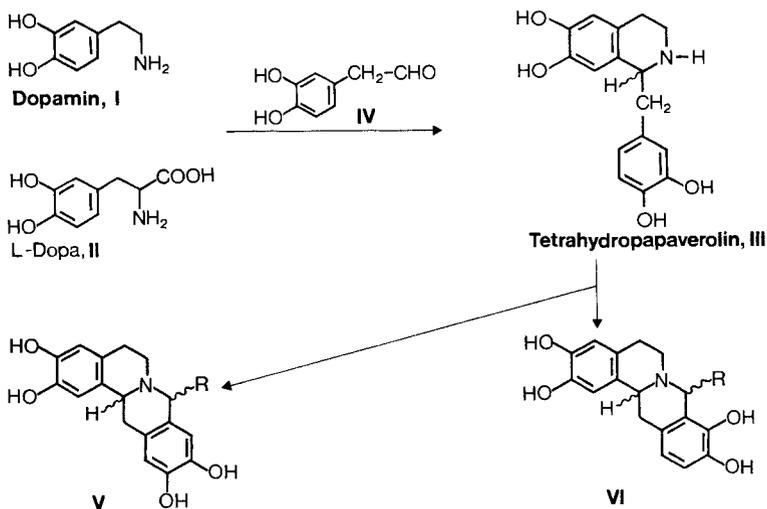
Die Umsetzung von (±)-Tetrahydropapaverin (VII) mit Acetaldehyd (siehe *Schema 2*) führt nach einer *Pictet-Spengler*-Kondensation regiospezifisch zu einem Gemisch von (±)-*Coralydin* (VIII) und (±)-*O*-*Methylcorytenchirin* (IX). Die beiden racemischen Berbine können gut durch fraktionierte Kristallisation ihrer Hydrochloride getrennt werden<sup>2)</sup>.

Die optische Spaltung der beiden Berbine VIII und IX gelingt mit Hilfe der (+)- bzw. (-)-*O*,*O*-Di(*p*-toluoyl)weinsäure, wobei die optischen Isomeren VIIIa, b bzw. IXa, b erhalten werden. Ein anderer Weg zur Herstellung dieser chiralen Berbine geht von *R*-(+)- bzw. *S*-(-)-Tetrahydropapaverin (VIIa bzw. VIIb) aus.

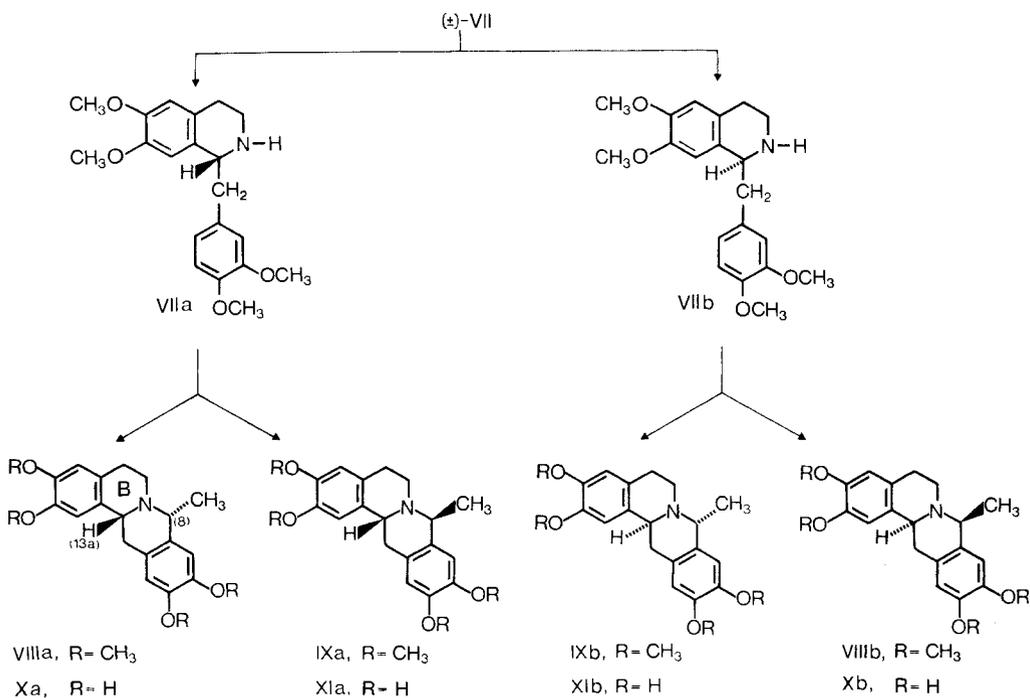
<sup>1)</sup> Gegenwärtige Adresse: National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20014, USA.

<sup>2)</sup> Zur Synthese von rac. *Corytenchirin* (2-Hydroxy-3,10,11-trimethoxy-8-methyl-berbin) ausgehend von 1,2,3,4-Tetrahydro-1-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxyisochinolin mit Hilfe einer intramolekularen *Mannich*-Reaktion, siehe *T. Kametani et al.* [7].

## Schema 1



## Schema 2



Durch intramolekulare *Mannich*-Reaktion von VII a bzw. VII b mit Acetaldehyd wurden zwei Diastereomerenmischungen erhalten (VIII a + IX a bzw. VIII b + IX b), die durch fraktionierte Kristallisation der Hydrochloride aufgetrennt wurden.

Die absolute Konfiguration der chiralen Tetrahydropapaverine VII a und VII b ist durch chemische Verknüpfung festgelegt [9]. Da sich bei der intramolekularen *Mannich*-Kondensation dieser Benzyl-Tetrahydroisochinoline mit Acetaldehyd die Konfiguration des H-Atoms an C(1) nicht ändert [10], steht die absolute Konfiguration des H-Atoms an C(13a) der Berbine VIII a, b und IX a, b fest. Ein Hinweis für die *trans*-Verknüpfung der Ringe B/C in VIII a ergibt sich aufgrund des Auftretens sog. «*Bohlmann*»-Banden im IR.-Spektrum in Chloroformlösung (2811, 2790, 2751  $\text{cm}^{-1}$ ); bei IX fehlen die Banden in der Region 2700–2800  $\text{cm}^{-1}$ , was für eine *cis*-Verknüpfung der Ringe B/C spricht. Da nach unserer Meinung die Verknüpfung der Ringe B/C in obigen Berbinen sowie die Lage der Wasserstoffatome in Stellung 8 mit Hilfe der  $^1\text{H}$ -NMR.- und  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren nicht eindeutig abgeleitet werden kann<sup>3)</sup>, haben wir eine Röntgenstrukturanalyse der (+)-*Coralydin* (VIII a)- und (+)-*O*-*Methylcorytenchirin* (IX a)-Base durchgeführt: Beim (+)-*Coralydin* (VIII a) entspricht die Lage der Methylgruppe an C(8) wie die des H-Atoms an C(13a) einer *R*-Konfiguration; die Ringe B/C dieser beiden C-Atome sind *trans*-verknüpft (siehe Stereoprojektion, Fig. 1).

Nach der Röntgenstruktur der (+)-*O*-*Methylcorytenchirin*base (IX a) sind die Ringe B/C im festen Zustand *cis*-verknüpft; die Lage der Methylgruppe an C(8) entspricht einer *S*-Konfiguration dieses C-Atoms, die Lage des H-Atoms an C(13a) einer *R*-Konfiguration des letzteren (siehe Stereoprojektion, Fig. 2). Die Röntgenstrukturanalyse des 2,6-Dibrom-4-nitro-phenolats von IX a zeigt ein ungewöhnliches, überraschendes Resultat, indem dieses Salz als *cis/trans*-verknüpftes Chinolizidin-Dia-

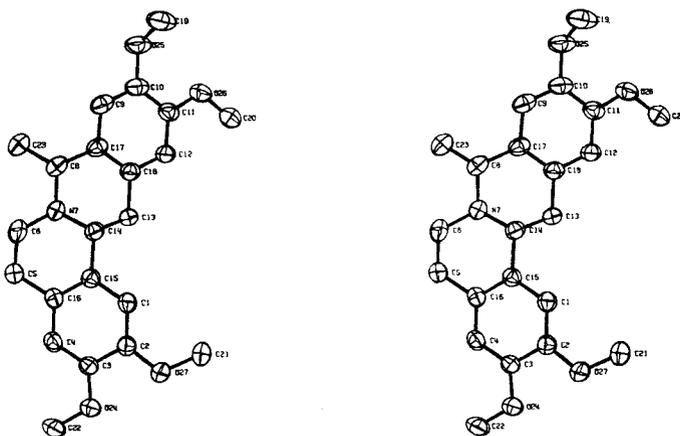
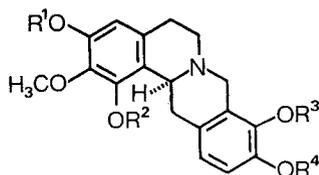


Fig. 1. Stereoprojektion von (+)-*Coralydin* (VIII a) (willkürliche Numerierung der Atome)

<sup>3)</sup> Von T. Kametani *et al.* werden  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Daten von ( $\pm$ )-*O*-*Methylcorytenchirin* (IX) und ( $\pm$ )-*Coralydin* (VIII) [7] und weiteren Berbinen [8] angegeben. Nach unserer Meinung lassen sich die in [8] abgeleiteten Gesetzmässigkeiten nicht auf die obigen Verbindungen übertragen.

stereomerengemisch im Verhältnis 1:1 vorliegt. Das Vorliegen eines solchen Gemisches geht auch aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der protonierten Form von IXa in Lösung ( $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{COOH}$ ) hervor. Unter gleichen Bedingungen liegt die protonierte Form von VIIIa ebenfalls als Gemisch *cis/trans*-verknüpfter Diastereomerer im Verhältnis 1:1 vor. Die aus den sauren Lösungen zurückgewonnenen Basen treten jedoch wieder in der ursprünglich reinen *cis*- bzw. *trans*-Chinolizidinform auf.

Bisher wurden nur bei den in Stellung 11 Hydroxy- oder Methoxysubstituierten Berbinen (–)-*Capaurin* (XII) [11], (–)-*Capaurimin* (XIII) [12] und (–)-*Isocapaurimin* (XIV) [13] eine *cis*-Verknüpfung der Ringe B/C nach Röntgenstrukturanalyse eindeutig festgelegt.



XII  $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{CH}_3; \text{R}^2 = \text{H}$

XIII  $\text{R}^1, \text{R}^3 = \text{CH}_3; \text{R}^2, \text{R}^4 = \text{H}$

XIV  $\text{R}^2, \text{R}^4 = \text{CH}_3; \text{R}^1, \text{R}^3 = \text{H}$

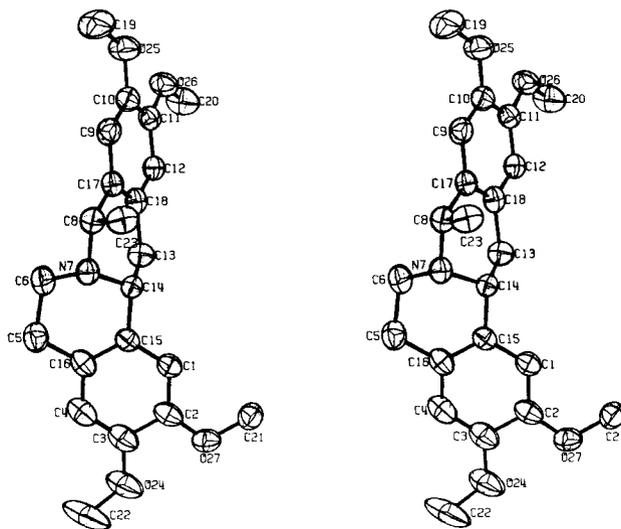


Fig. 2. *Stereoprojektion von (+)-O-Methylcorytenchirin (IXa) (willkürliche Numerierung der Atome)*

Zur Herstellung der bisher nicht beschriebenen Tetrahydroxyverbindungen Xa, b und XIa, b werden die *O*-Methyläther VIIIa, b bzw. IXa, b mit konstant siedender Bromwasserstoffsäure hydrolysiert und die gebildeten Tetraphenole in Form ihrer Hydrobromide isoliert und charakterisiert.

Wie im experimentellen Teil gezeigt wird, bilden sich Berbine vom Typus V und VI ( $R = CH_3$ ) leicht durch Kondensation von ( $\pm$ )-THP mit Acetaldehyd unter sog. physiologischen Reaktionsbedingungen. Es scheint deshalb durchaus möglich, dass diese Alkaloide auch in tierischem und menschlichem Gewebe entstehen könnten. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass sowohl THP als auch die daraus gebildeten Berbine eine Reihe von *O*-Methylierungen eingehen können, so dass man nicht nur mit den freien Phenolen, sondern auch ihren partiell *O*-methylierten Derivaten als Reaktionsprodukte rechnen muss.

Die Autoren danken den Herren Drs. *G. Englert* und *L. Chopard* für Aufnahme und Interpretation der Spektren, Herrn Dr. *A. Dirscherl* für die Mikroanalysen und Herrn *G. Oesterheld* für die Gas-Chromatogramme. Herrn Prof. Dr. *H. Schmid* danken wir für wertvolle Diskussionen.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Die Schmelzpunkte wurden in einem Apparat nach *Tottoli* bestimmt und sind nicht korrigiert. Dünnschichtchromatographie (DC.) auf Kieselgel-HF<sub>254</sub>-Platten (*Merck*), Laufmittel: Essigester/Methanol 9:1 (für Phenoläther), Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1, bzw. Methanol (für Phenole). Entwickeln durch Joddämpfe oder Chlorgas/*o*-Tolidin. Gas-Chromatographie: 5% Dexasil 300 auf Gas-Chrom Q, 80–100 mesh. Säule: 2m, Trägergas He, 30 ml/Min., ST. = Säulentemperatur, IT. = Injektionstemperatur, DT. = Detektortemperatur, Rt = Retentionszeit (Sek.). Die Silylierung der Phenole erfolgt in Pyridin mit BSA und TMCS im Verhältnis 10:10:1. Optische Drehungen wurden bei 20° auf einem *Perkin-Elmer*-Polarimeter, Modell 141, aufgenommen. Abdestillieren der Lösungsmittel erfolgt im Rotationsverdampfer (RV.) bei 40° im Wasserstrahlvakuum, (i.V.) die Trocknung der Extraktionslösungen über wasserfreiem Magnesiumsulfat (*Siegfried*).

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren in Deuteriochloroform (CDCl<sub>3</sub>) auf *Bruker*-HX-270-Spektrometer mit *Nicolet*-Computer 1180; chemische Verschiebungen (Bereiche der Signalzentren) in ppm; TMS (Tetramethylsilan) als interner Standard, (TMS = O), *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplet, *q* = Quartett. <sup>13</sup>C-NMR-Spektren mittels Impuls-*Fourier*-Transformationstechnik auf *Bruker*-HX-90-Spektrometer mit *Nicolet*-Computer 1083; Messfrequenz 22,63 MHz; TMS als interner Standard. Massenspektren mit *AEI* MS 902 mit PDP-8-Computer; Angaben in *m/e* (% rel. Intensität).

( $\pm$ )-*Coralydin*, (VIII)<sup>4</sup>. 595 g (1,73 mol) ( $\pm$ )-1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin [14] werden in einem Gemisch von 3575 ml Konz. Salzsäure und 3575 ml Wasser unter Erwärmen auf 70–75° annähernd gelöst und unter Rühren innert ca. 2 Std. mit 918 ml (16,3 mol) reinem Acetaldehyd versetzt, 6 Std. bei 80–85° weitergerührt und dann auf 0° abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden nach 1/2 Std. abgesaugt und das Filtrat zur Isolierung von ( $\pm$ )-*O*-Methylcorytenchirin (IX) aufbewahrt. Die Kristalle werden in Wasser gelöst und nach Versetzen mit überschüssiger Natriumcarbonatlösung die ausgefallene ölige Base in 2mal 1 l Methylchlorid aufgenommen. Die organische Phase wird mit 3mal 500 ml Wasser und anschliessend nacheinander mit 3 l, 2 l und 1 l eiskalter 5 *N* Salzsäure gewaschen. Die vereinigte saure Phase wird noch 2mal mit je 3 l Äther gewaschen, unter Eiskühlung durch Zugabe von eiskalter konz. Natronlauge alkalisch gestellt und die ausgefallene ölige Base in 2 × 2 l Methylchlorid aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird mit 2 l Äther angerührt, abfiltriert und nach Zugabe von 150 ml gesättigter äthanolischer Salzsäure während 1,5 Std. auf dem Dampfbad bei Rückflusstemperatur gehalten. Die nach dem Abkühlen ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit kaltem Äthanol und Äther gewaschen und i. V. bei 50° getrocknet. Erhalten werden 161 g (25%) reines ( $\pm$ )-*Coralydin*hydrochlorid in Form farbloser Kristalle vom Smp. 254–55°.

$C_{22}H_{27}NO_4 \cdot HCl$	Ber. C 65,1	H 7,0	N 3,45	Cl 8,7%
(405,92)	Gef. » 64,8	» 7,1	» 3,1	» 8,6%

<sup>4</sup>) Vgl. auch *Pictet & Malinowski* [18] und *Hahn & Schuls* [19].

Zur Bereitung der Base wird eine Probe des Hydrochlorids in Wasser gelöst und mit einem Überschuss an 3 N Natronlauge versetzt. Die Base wird in Methylenchlorid aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im RV. abdestilliert. Das erhaltene Öl kristallisiert beim Bespritzen mit Isopropyläther. Nach dem Umlösen aus Isopropyläther erhält man mittels DC. einheitliche ( $\pm$ )-Coralydinbase vom Smp. 150,5–151<sup>5)</sup>.

$C_{22}H_{27}NO_4$  (369,5) Ber. C 71,5 H 7,4 N 3,8% Gef. C 71,4 H 7,4 N 3,5%

( $\pm$ )-O-Methylcorytenchirin (IX). Die nach Abtrennen vom ( $\pm$ )-Coralydin zurückbleibende Mutterlauge wird mit dem früher beschriebenen salzsauren Filtrat vereinigt, das Gemisch mit einem Überschuss ges.  $Na_2CO_3$ -Lösung alkalisch gestellt und die ausgefallene ölige Base mit 1,5 l Methylenchlorid (in drei Portionen) extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in 8 l Äther aufgenommen, die organische Phase nacheinander mit 3 l, 2 l und 1 l 5 N eiskalter Salzsäure gewaschen und die vereinigte saure Phase noch 2mal mit je 3 l Äther ausgeschüttelt. Unter Eiskühlung wird die saure Phase mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt, die Base in 3mal je 500 ml Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 1500 ml Äthanol gelöst, mit 200 ml einer ges. äthanolischen Salzsäure versetzt und das überschüssige Lösungsmittel im RV. abdestilliert. Das erhaltene rohe Hydrochlorid wird unter Erhitzen in 500 ml Methylenchlorid/Äthanol 4:1 gelöst und durch Zugabe von abs. Äther bis zur Trübung versetzt. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abgesaugt und aus Methanol/Essigester umkristallisiert (65 g). Die Mutterlauge wird auf übliche Weise in die Base übergeführt und diese an der 30fachen Menge neutralem Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe II, gereinigt. Die durch Eluierung mit 4,5 l Äther und 4,5 l Methylenchlorid erhaltenen Fraktionen werden vereinigt, das Lösungsmittel abdestilliert und die erhaltene Base in das Hydrochlorid übergeführt. Die gereinigten Hydrochloride werden noch einmal aus Methanol/Äther umkristallisiert: 192 g (30,1%) reines ( $\pm$ )-O-Methylcorytenchirinhydrochlorid in Form farbloser Kristalle vom Smp. 221–222°.

$C_{22}H_{27}NO_4 \cdot HCl$  Ber. C 65,1 H 7,0 N 3,5 Cl 8,7%  
(405,9) Gef. » 64,9 » 7,2 » 3,1 » 8,5%

Die aus dem Hydrochlorid auf übliche Weise bereitete Base IX kristallisiert aus Äther in Form farbloser Kristalle vom Smp. 150–151° und erweist sich sowohl im DC. wie im GC. (ST 245°, IT 300°, DT 300°, Rt 1025) als einheitlich<sup>6)</sup>.

$C_{22}H_{27}NO_4$  (369,5) Ber. C 71,5 H 7,4 N 3,8% Gef. C 71,4 H 7,4 N 3,5%

(+)-(13aR)-2,3,10,11-Tetramethoxy-(8R)-methyl-berbin, (+)-Coralydin (VIIIa). – a) Aus ( $\pm$ )-Coralydin: 132 g (0,358 mol) ( $\pm$ )-Coralydin werden in 1,7 l Acetonitril gelöst und mit einer filtrierten Lösung von 144,7 g (+)-O,O'-Di(p-toluoyl)-D-weinsäure (0,358 mol) in 1300 ml Acetonitril versetzt. Das Gemisch wird 1 Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluss gehalten und anschliessend unter Rühren und Eiskühlung auf RT. gebracht. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit 500 ml kaltem Acetonitril gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 139 g farblose Kristalle, die in 5 l Äthanol/Methylenchlorid 1:4 gelöst werden. Nach Zugabe von 2 l Äther rührt man während 2 Std. bei RT., saugt die ausgefallenen Kristalle ab und wäscht mit Äther/Äthanol/Methylenchlorid 1:1:2 nach. Nach dem Trocknen bei 40° i.V. resultieren 93 g (70%) (+)-Coralydin-(+)-O,O'-Di(p-toluoyl)-D-tartrat in Form farbloser Kristalle vom Smp. 189–190° (Zers.),  $[\alpha]_D = +146^\circ$  ( $c = 0,9$ ,  $CHCl_3/C_2H_5OH$  9:1).

$C_{42}H_{45}NO_{12}$  (755,82) Ber. C 66,7 H 6,0 N 1,8% Gef. C 66,5 H 6,0 N 1,8%

Zur Freisetzung der Base wird das erhaltene Salz in 1 l Wasser suspendiert, das Ganze unter Eiskühlung mit 100 ml konz. Natronlauge versetzt und 3mal mit je 500 ml Methylenchlorid ausgezogen. Nach dem Waschen mit Wasser wird die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die Umkristallisation aus heissem Methanol liefert 37 g reines (+)-Coralydin (VIIIa) in Form farbloser Kristalle vom Smp. 130–131°. Durch Einengen der Mutterlauge und

<sup>5)</sup> Beim Umlösen aus Methanol erhält man Kristalle vom Smp. 93–94°. Diese enthalten Kristallmethanol, welches beim Trocknen allmählich abgegeben wird, wobei der Smp. auf 150,5–151° steigt.

<sup>6)</sup> Beim Umlösen aus Methanol resultieren Kristalle vom Smp. 82–84°, die ebenfalls Methanol enthalten, das beim Erhitzen abgegeben wird.

Versetzen mit wenig Äther wurden weitere 4,5 g reine Base gewonnen. Gesamtausbeute 41,5 g (92%),  $[\alpha]_D = +227^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,75, 6,68, 6,65, 6,62 (4s, H—C(1), H—C(4), H—C(9), H—C(12)); 3,87, 3,86, 3,85 (1×, 2× bzw. 1×,  $\text{OCH}_3$ ); 3,08 und 2,69 ( $J_{\text{gem}} = 16$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{—C}(5)$  und  $\text{H}_{\text{eq}}\text{—C}(5)$ ); 2,45 und 3,36 ( $J_{\text{gem}} = 11,5$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{—C}(6)$  und  $\text{H}_{\text{eq}}\text{—C}(6)$ ); 3,71 ( $q$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{—C}(8)$ ); 1,53 ( $d$ ,  $J_{\text{H—C}(8), \text{H}_3\text{C—C}(8)} = 7$ ,  $\text{H}_3\text{C}_{\text{eq}}\text{—C}(8)$ ); 2,86 ( $\text{H}_{\text{ax}}\text{—C}(13)$ ); 3,11 ( $\text{H}_{\text{eq}}\text{—C}(13)$ ); 3,71 ( $\text{H}_{\text{ax}}\text{—C}(13a)$ );  $J_{\text{H}_{\text{ax}}\text{—C}(5), \text{H}_{\text{eq}}\text{—C}(5)} \approx 11,0$ ;  $J_{\text{H}_{\text{eq}}\text{—C}(6), \text{H}_{\text{ax}}\text{—C}(6)} \approx 3,7$ ;  $J_{\text{H}_{\text{eq}}\text{—C}(6), \text{H}_{\text{eq}}\text{—C}(6)} = 2,5$ ;  $J_{\text{H}_{\text{ax}}\text{—C}(13a), \text{H}_{\text{ax}}\text{—C}(13)} = 11,2$ ;  $J_{\text{H}_{\text{ax}}\text{—C}(13a), \text{H}_{\text{eq}}\text{—C}(13)} = 3$ ;  $J_{\text{H}_{\text{ax}}\text{—C}(13), \text{H}_{\text{eq}}\text{—C}(13)} = 15,8$ . –  $^{13}\text{C-NMR}$ <sub>3</sub> ( $\text{CDCl}_3$ ): 147,66 und 147,55 (2s, C(2), C(3), C(10) und C(11)); 131,6, 130,7, 127,2 und 127,0 (4s, C(1a), C(4a), C(8a) und C(12a)); 111,6, 111,5, 110,5 und 109,4 (4d, C(1), C(4), C(9) und C(12)); 56,1 und 55,9 (2× und 2×,  $\text{OCH}_3$ ); 59,3 und 59,0 (2d, C(8) und C(14)); 47,1 ( $t$ , C(6)); 36,8 ( $t$ , C(13)); 29,8 ( $t$ , C(5)); 22,1 ( $q$ ,  $\text{H}_3\text{C—C}(8)$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$  (369,5) Ber. C 71,5 H 7,4 N 3,8% Gef. C 71,2 H 7,1 N 3,7%

Das auf übliche Weise bereitete (+)-Coralydin-hydrochlorid (VIIIa · HCl) wird aus Aceton/Äther umgelöst. Die erhaltenen farblosen Kristalle schmelzen bei 256–257°,  $[\alpha]_D = +139^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$  Ber. C 65,1 H 7,0 N 3,4 Cl 8,7%  
(405,9) Gef. » 64,8 » 7,0 » 3,4 » 8,6%

b) *Aus (+)-(1R)-Tetrahydropapaverin* (VIIa) [15]: 15 g (0,06 mol) (+)-(1R)-1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin VIIa [(+)-(1R)-Norlaudanin, (+)-(1R)-Tetrahydropapaverin] werden in 180 ml Salzsäure 1:1 gelöst und nach Versetzen mit 23 ml reinem Acetaldehyd (0,41 mol) 7 Std. bei 70–75° unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Das erhaltene dunkel gefärbte Gemisch wird auf 500 ml Eiswasser gegossen und 3mal mit je 250 ml Methylenchlorid ausgezogen. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser, ges. Natriumcarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 26,3 g eines stark gefärbten Öls, das nach GC. ein Gemisch von (+)-Coralydin (VIIIa) und (+)-*O*-Methylcorytenchirin (IXa) im Verhältnis 1:2,9 darstellt. Dieses wird an der 5fachen Menge neutralem Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe II, durch Eluierung mit ca. 2 l Äther schnellgereinigt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 9,9 g eines dunkeln Öls, aus dem auf übliche Weise das Hydrochlorid bereitete wird. Letzteres wird aus 75 ml Wasser umkristallisiert. Die Mutterlauge wird auf ca. 50 ml eingengt, über Nacht stehen gelassen und das zweite Kristallisat abgetrennt. Beide Kristallisate werden vereinigt und nochmals aus ca. 40 ml heissem Wasser umgelöst. Das erhaltene Hydrochlorid wird auf übliche Weise in die Base übergeführt. Nach dem Umlösen aus Methanol/Isopropyläther resultieren 2,6 g im DC. und GC. (ST. 260°, IT. 300°, DT. 300°, Rt. 1032) einheitliches (+)-Coralydin (VIIIa) mit gleicher Drehung und gleichem Smp. wie bereits beschrieben.

(–)-(13aS)-2,3,10,11-Tetramethoxy-(8S)-methyl-berbin, (–)-Coralydin (VIIIb). – a) *Aus* (±) *Coralydin*: Die nach Abtrennung des (+)-Coralydin-(+)-*O*,*O'*-Di(*p*-toluoyl)-*D*-tartrats verbleibende Mutterlauge wird eingengt und nach Versetzen mit überschüssiger 1 n Natronlauge die angereicherte (–)-*Coralydin*base in Methylenchlorid aufgenommen (83 g). Nach dem Lösen in 1100 ml Acetonitril wird mit einer Lösung von 89,4 g (0,225 mol) (–)-*O*,*O'*-Di(*p*-toluoyl)-*L*-weinsäure in 800 ml Acetonitril versetzt, saugt nach 4 Std. die ausgeschiedenen Kristalle ab und wäscht mit 500 ml kaltem Acetonitril nach. Nach dem Trocknen wird das diastereomere Salz in 3,75 l Äthanol/Methylenchlorid 1:4 gelöst und mit 1,5 l Äther versetzt. Nach 6 Std. werden die Kristalle abgesaugt und getrocknet (73 g). Aus der Mutterlauge wird, wie üblich, die Base freigesetzt, einmal aus Äther umkristallisiert (17,9 g) und ein 2. Mal mit der obigen Spaltsäure umgesetzt. Es werden auf diese Weise zusätzliche 27,8 g, d.h. insgesamt 100,8 g, (–)-Coralydin-(–)-*O*,*O'*-Di(*p*-toluoyl)-*L*-tartrat vom Smp. 189–190° (Zers.) gewonnen.  $[\alpha]_D = -147,8^\circ$  ( $c = 0,9$ ,  $\text{CHCl}_3$ /Äthanol 9:1).

$\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{NO}_{12}$  (755,8) Ber. C 66,7 H 6,0 N 1,8% Gef. C 66,7 H 6,1 N 1,8%

Die aus dem Tartrat gewonnene Base wird aus heissem Methanol umgelöst. Man erhält 38,3 g und aus der Mutterlauge weitere 5,3 g, d.h. insgesamt 43,6 g (48%), im DC. und GC. (ST. 260°, IT. 280°, DT. 300°, Rt 1038) einheitliches (–)-Coralydin (VIIIb) in Form farbloser Kristalle vom Smp. 129–130°,  $[\alpha]_D = -226^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$  (369,5) Ber. C 71,5 H 7,4 N 3,8% Gef. C 71,4 H 7,3 N 3,7%

(-)-Coralydin-hydrochlorid (VIIIb · HCl) wird in Form farbloser Kristalle vom Smp. 256–258°,  $[\alpha]_D = -138^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>) nach Umkristallisation aus Äthanol/Äther erhalten.

C<sub>22</sub>N<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> · HCl (405,9) Ber. C 65,1 H 6,9 N 3,4% Gef. C 65,1 H 6,9 N 3,2%

b) *Aus* (-)-(7S)-Tetrahydropapaverin (VIIb) [15]. 15 g (0,06 mol) (-)-(1S)-1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin Xb werden, wie für die Herstellung des (+)-Coralydins (VIIIa) beschrieben, mit Acetaldehyd in salzsaurer Lösung umgesetzt. Das nach der Aufarbeitung anfallende dunkelbraune Öl stellt nach GC. ein Gemisch von (-)-Coralydin (VIIb) und (-)-O-Methylcorytenchirin (IXb) im Verhältnis 1:4,6 dar. Nach analoger Schnellreinigung über neutralem Aluminiumoxid wird das Hydrochlorid bereitet und dieses aus 50 ml heissem Wasser umkristallisiert. Nach einer zweiten Umkristallisation aus 40 ml heissem Wasser wird das Salz in die Base überführt und aus 60 ml Methanol umgelöst. Erhalten werden 1,8 g reines (-)-Coralydin (Smp. und optische Drehung wie bereits beschrieben).

(+)-(13aR)-2,3,10,11-Tetramethoxy-(8S)-methyl-berbin, (+)-O-Methylcorytenchirin (IXa). – a) *Aus* (±)-O-Methylcorytenchirin. 127,3 g (0,345 mol) (±)-O-Methylcorytenchirin werden in 1100 ml Acetonitril aufgenommen, mit einer Lösung von 136,5 g (0,345 mol) (-)-O,O'-Di(p-toluoyl)-L-weinsäure in 2,3 l Acetonitril versetzt und das Ganze 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Man saugt noch warm ab, wäscht mit je 500 ml Acetonitril und Äther nach und erhält nach der Trocknung 106,5 g diastereomeres Salz. Dieses wird unter Erhitzen in 1,5 l Methylchlorid/Methanol 2:1 gelöst, zuerst mit 1 l n-Hexan und anschliessend mit 500 ml Äther versetzt und während 6 Std. bei RT. gerührt. Nach dem Absaugen und Trocknen erhält man 88 g reines (+)-O-Methylcorytenchirin-(-)-O,O'-Di(p-toluoyl)-L-tartrat vom Smp. 179–180° (Zers.),  $[\alpha]_D = +33^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>/Äthanol 9:1).

C<sub>42</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>12</sub> (755,8) Ber. C 66,7 H 6,0 N 1,8% Gef. C 66,7 H 6,1 N 1,8%

Die daraus freigesetzte Base ergibt nach Umkristallisation aus Methylchlorid/Äther 23,4 g (+)-O-Methylcorytenchirin (XIIa) vom Smp. 165–166°. Aus der Mutterlauge können weitere 15,2 g, d.h. insgesamt 38,6 g im DC. und GC. reines XIIa (90% der Theorie) erhalten werden,  $[\alpha]_D = +239^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>). GC. (ST. 260°, IT. 300°, DT. 300°, Rt. 1157).

<sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 6,70, 6,62, 6,59 (2x) (H—C(1), H—C(4), H—C(9), H—C(12)); 3,88, 3,86 (2x), 3,84 (3s, 4 OCH<sub>3</sub>); ca. 2,7–3,0 (nicht aufgelöst, 2H—C(5), 2H—C(6)); 4,08 (q, H<sub>eq</sub>—C(8)); 1,39 (d, J<sub>H—C(8)</sub>, CH<sub>3</sub>—C(8) = 6,7); 4,22 (J<sub>H<sub>ax</sub>—C(13a)</sub>, H<sub>ax</sub>—C(13) = 11,2, J<sub>H<sub>ax</sub>—C(13a)</sub>, H<sub>eq</sub>—C(13) = 4,5).

<sup>13</sup>C-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 147,9, 147,8, 147,7 (3s, C(2), C(3), C(10) und C(11)); 132,3, 131,3, 126,9 und 125,8 (4s, C(1a), C(4a), C(8a) und C(12a)); 112,0, 111,8, 110,4 und 109,9 (4d, C(1), C(4), C(9) und C(12)); 56,1 und 56,0 (2g, 2 × 2 OCH<sub>3</sub>); 59,4 und 50,5 (2d, C(8) und C(14)); 47,3 (t, C(6)); 38,8 (t, C(13?)); 29,8 (t, C(5)); 18,1 (q, H<sub>3</sub>C—C(8)).

C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> (369,5) Ber. C 71,5 H 7,4 N 3,8% Gef. C 71,4 H 7,4 N 3,7%

(+)-O-Methylcorytenchirin-hydrochlorid (IXa · HCl) wird nach Umkristallisation aus Aceton/Äther in Form farbloser Kristalle vom Smp. 205–206°,  $[\alpha]_D = +148^\circ$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>) erhalten.

C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> · HCl (405,9) Ber. C 65,1 H 6,9 N 3,4% Gef. C 64,8 H 7,0 N 3,3%

(+)-O-Methylcorytenchirin-(2,6-dibrom-4-nitro)phenolat wird nach Umkristallisation aus Methanol in Form gelber, orthorhombischer Kristalle vom Smp. 193–195° erhalten.

C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> · C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> Ber. C 50,5 H 4,5 N 4,2 Br 24,0%  
(666,36) Gef. » 50,5 » 4,6 » 4,0 » 24,2%

Auf die Angabe der Röntgenstrukturdaten dieses Salzes wird verzichtet.

(-)-(13aS)-2,3,10,11-Tetramethoxy-(8R)-methyl-berbin, (-)-O-Methylcorytenchirin (IXb). a) *Aus* (±)-O-Methylcorytenchirin. Aus der nach Abtrennung des (+)-O-Methylcorytenchirin(--)-O,O'-Di(p-toluoyl)-L-tartrats zurückbleibenden Mutterlauge wird, wie bei der Gewinnung von (-)-Coralydin beschrieben, die Base isoliert (70 g, 0,19 mol). Diese wird in 1 l Acetonitril gelöst und mit einer Lösung von 76,6 g (0,19 mol) (+)-O,O'-Di(p-toluoyl)-D-weinsäure in 300 ml Acetonitril versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht bei RT. werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit kaltem Acetonitril und dann mit Äther gewaschen. Das nach dem Trocknen erhaltene diastereomere Salz wird aus 2 l Methanol/Methylchlorid/n-Hexan 1:2:1 umgelöst. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit 1,2 l Methanol/Methylchlorid/Äther 1:4:1 gewa-

schen und getrocknet. Erhalten werden 70 g reines Diastereomerensalz. Aus der Mutterlauge wurden weitere ca. 30 g angereicherte (-)-*O*-Methylcorytenchirinbase gewonnen, welche mit 33,2 g (+)-*O*, *O'*-Di(*p*-toluoyl)-*D*-weinsäure ein zweites Mal umgesetzt werden. Insgesamt werden 101,1 g (77,8%) reines (-)-*O*-Methylcorytenchirin-(+)-*O*, *O'*-Di(*p*-toluoyl)-*D*-tartrat in Form farbloser Kristalle vom Smp. 179–180° (Zers.) erhalten,  $[\alpha]_D = -31^\circ$ , ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  9:1).

$\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{NO}_{12}$  (755,8) Ber. C 66,7 H 6,0 N 1,8% Gef. C 66,5 H 6,1 N 1,7%

Die aus obigem Tartrat gewonnene Base wird aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert (36,7 g). Aus der Mutterlauge wurden nach Einengen und Kristallisation aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch weitere 9 g, d.h. insgesamt 45,7 g (92%) reine Base (IXb) in Form farbloser Kristalle vom Smp. 165–166°,  $[\alpha]_D = -239^\circ$ , ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) gewonnen, die sich im DC. und GC. (ST. 260°, IT. 300°, DT. 300°, Rt. 1100) als einheitlich erweisen.

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$  (369,5) Ber. C 71,5 H 7,4 N 3,8% Gef. C 71,5 H 7,6 N 3,8%

(-)-*O*-Methylcorytenchirin-hydrochlorid (IXb · HCl) kristallisiert aus Aceton/Äther in Form farbloser Kristalle vom Smp. 205–206°,  $[\alpha]_D = -148^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ , HCl (405,9) Ber. C 65,1 H 6,9 N 3,4% Gef. C 64,9 H 7,2 N 3,3%

b) Aus (-)-*(1S)*-Tetrahydro*p*apaverin (VIIb). Analog wie für das (+)-*O*-Methylcorytenchirin (IXa) beschrieben, wird nach dem Abtrennen von (-)-Coralydin-hydrochlorid, aus den Kristallisationsmutterlauge die (-)-*O*-Methylcorytenchirinbase freigesetzt und an der 10fachen Menge Aluminiumoxid schnellgereinigt. Nach Kristallisation aus Methanol/Isopropyläther erhält man 2,5 g im DC. und GC. reines (-)-*O*-Methylcorytenchirin (IXb), das in Smp. und Drehung mit der aus dem Racemat erhaltenen Base übereinstimmt.

(+)-*(13aR)*-2,3,10,11-Tetrahydroxy-(8*R*)-methylberbin (Xa). 9 g (+)-Coralydin (VIIIa) werden mit 90 ml konstant siedender, frisch destillierter Bromwasserstoffsäure versetzt und 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT. wird mit 200 ml Aceton versetzt, die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und nacheinander mit Aceton und Äther gewaschen. Zur Entfernung des restlichen Wassers wird 3mal mit 200 ml Benzol/Äthanol 1:1 versetzt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird in 250 ml Methanol gelöst und nach Abkühlen auf 0° die ausgefallenen Kristalle (ca. 3 g) abgesaugt. Nach Einengen der Mutterlauge und Versetzen mit Äther können weitere 3,1 g kristallines Hydrobromid abgetrennt werden. Die vereinigten Kristallisate werden in 200 ml heissem Methanol gelöst, das Ganze auf 50 ml eingeengt und über Nacht bei 0° gehalten. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit wenig eiskaltem Methanol und Äther gewaschen und getrocknet. Es resultieren 5,3 g Xa · HCl (55%) in Form fast farbloser Kristalle vom Smp. 259–261°,  $[\alpha]_D = +173^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). GC. (sil., 3% Dexsil/3m), ST. 230°, IT. 260°, DT. 270°, Rt. 1274). Reinheit 100%.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4 \cdot \text{HBr}$  Ber. C 54,8 H 5,1 N 3,5 Br 20,3%  
(394,3) Gef. » 54,6 » 5,0 » 3,2 » 20,5%

Auf analoge Weise werden die Hydrobromide der Verbindungen XIa, XIb und Xb erhalten (s. Tabelle).

Tabelle. Übersicht physikalischer Daten der vier Stereomeren 2,3,10,11-Tetrahydroxy-8-methylberbine

Verbindung	Smp.	Umkristallisiert aus	$[\alpha]_D$ ( $c = 1$ , $\text{CH}_3\text{OH}$ )
Xa · HBr	259–61°	Methanol	+173°
Xb · HBr	259–61°	Methanol/Isopropyläther	-179°
XIa · HBr	216–219° (Zers.)	Äthanol/Essigester/ Äther	+158°
XI · HBr	218–220°	Äthanol/Äther	-151°

Die Abweichungen der Drehwerte resultieren durch das Vorhandensein von Kristall-Lösungsmittel, welches schwer zu entfernen ist, ohne die Substanz zu zersetzen. Alle tetrasilylierten Derivate besitzen die gleiche Retentionszeit im GC.

Tabelle 1. *Koordinaten der Atome (Standardabweichungen  $\times 10000$ ) und isotrope Temperaturfaktoren*

Atome	X	Y	Z	B
C(1)	-0,0058 (3)	0,4428 (1)	0,3070 (3)	*)
C(2)	-0,0842 (4)	0,4932 (1)	0,2992 (3)	*)
C(3)	-0,0059 (3)	0,5400 (1)	0,3517 (2)	*)
C(4)	0,1480 (4)	0,5347 (1)	0,4117 (3)	*)
C(5)	0,3899 (5)	0,4774 (1)	0,4940 (4)	*)
C(6)	0,4142 (5)	0,4179 (1)	0,5380 (3)	*)
N(7)	0,4045 (3)	0,3816 (1)	0,4212 (2)	*)
C(8)	0,4622 (4)	0,3248 (1)	0,4503 (3)	*)
C(9)	0,5128 (4)	0,2353 (1)	0,3252 (3)	*)
C(10)	0,4989 (4)	0,2018 (1)	0,2156 (3)	*)
C(11)	0,4079 (4)	0,2193 (1)	0,1053 (3)	*)
C(12)	0,3262 (4)	0,2700 (1)	0,1112 (3)	*)
C(13)	0,2512 (4)	0,3588 (1)	0,2235 (3)	*)
C(14)	0,2358 (4)	0,3807 (1)	0,3651 (3)	*)
C(15)	0,1521 (4)	0,4372 (1)	0,3658 (3)	*)
C(16)	0,2268 (4)	0,4830 (1)	0,4200 (3)	*)
C(17)	0,4380 (4)	0,2879 (1)	0,3307 (3)	*)
C(18)	0,3425 (4)	0,3041 (1)	0,2220 (3)	*)
C(19)	0,4902 (5)	0,1052 (1)	0,2428 (6)	*)
C(20)	0,3225 (5)	0,2037 (1)	-0,1175 (4)	*)
C(21)	-0,3142 (5)	0,4583 (1)	0,1756 (4)	*)
C(22)	-0,0126 (5)	0,6374 (1)	0,3846 (4)	*)
C(23)	0,6442 (5)	0,3256 (2)	0,4949 (4)	*)
O(24)	-0,0917 (3)	0,5886 (1)	0,3383 (2)	*)
O(25)	0,5871 (3)	0,1527 (1)	0,2119 (3)	*)
O(26)	0,4051 (3)	0,1845 (1)	-0,0016 (3)	*)
O(27)	-0,2365 (3)	0,5027 (1)	0,2417 (3)	*)
H(11)	-0,0623 (0)	0,4088 (0)	0,2674 (0)	4,5
H(41)	0,2043 (0)	0,5677 (0)	0,4533 (0)	4,5
H(51)	0,4852 (0)	0,4886 (0)	0,4337 (0)	4,5
H(52)	0,3910 (0)	0,5034 (0)	0,5729 (0)	4,5
H(61)	0,3210 (0)	0,4077 (0)	0,6034 (0)	4,5
H(62)	0,5227 (0)	0,4130 (0)	0,5850 (0)	4,5
H(81)	0,3931 (0)	0,3092 (0)	0,5253 (0)	4,5
H(91)	0,5769 (0)	0,2218 (0)	0,4043 (0)	4,5
H(121)	0,2542 (0)	0,2818 (0)	0,0344 (0)	4,5
H(131)	0,1378 (0)	0,3536 (0)	0,1853 (0)	4,5
H(132)	0,3147 (0)	0,3863 (0)	0,1691 (0)	4,5
H(141)	0,1654 (0)	0,3545 (0)	0,4190 (0)	4,5
H(191)	0,3935 (0)	0,1014 (0)	0,1799 (0)	4,5
H(192)	0,5575 (0)	0,0707 (0)	0,2412 (0)	4,5
H(193)	0,4407 (0)	0,1091 (0)	0,3364 (0)	4,5
H(201)	0,3780 (0)	0,2380 (0)	-0,1499 (0)	4,5
H(202)	0,3282 (0)	0,1745 (0)	-0,1873 (0)	4,5
H(203)	0,2030 (0)	0,2118 (0)	-0,0962 (0)	4,5
H(211)	-0,3324 (0)	0,4265 (0)	0,2395 (0)	4,5
H(212)	-0,4245 (0)	0,4699 (0)	0,1392 (0)	4,5
H(213)	-0,2416 (0)	0,4448 (0)	0,1012 (0)	4,5
H(221)	0,0969 (0)	0,6422 (0)	0,3339 (0)	4,5
H(222)	-0,0837 (0)	0,6699 (0)	0,3684 (0)	4,5
H(223)	0,0140 (0)	0,6334 (0)	0,4804 (0)	4,5
H(231)	0,6567 (0)	0,3490 (0)	0,5754 (0)	4,5
H(232)	0,6834 (0)	0,2872 (0)	0,5138 (0)	4,5
H(233)	0,7145 (0)	0,3416 (0)	0,4211 (0)	4,5

Pictet-Spengler-Kondensation von ( $\pm$ )-THP mit Acetaldehyd (Modellversuch). 850 mg ( $\pm$ )-THP-hydrobromid werden in 14 ml Eisessig/Wasser 2:5 gelöst, mit 10 ml Acetaldehyd versetzt und 2 Std. bei 40° gerührt. Nach dieser Zeit findet sich im DC. (Laufmittel Methanol) kein Ausgangsmaterial mehr. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand 3mal mit 100 ml Äthanol/Benzol 1:1 versetzt und das Lösungsmittel abdestilliert. Das ausgefallene Hydrobromid wird 2mal aus Methanol/Essigester/Äther umkristallisiert. Erhalten werden 400 mg eines fast farblosen Hydrobromids vom Smp. 228–230°, das sich nach GC. (Sil., 3% Dexsil, Säule 3 m, ST. 220°, IT. 260°, DT. 280°, Rt. 1273) und DC. weder von Xa noch von XIa unterscheidet.

In den Kristallisationsmutterlaugen findet sich gas-chromatographisch eine isomere Verbindung mit gleichem massenfragmentographischem Verhalten aber verschiedener Retentionszeit (1337). Vermutlich handelt es sich hier um ein 9,10-dihydroxy-substituiertes Berbin (VI, R=CH<sub>3</sub>).

**Röntgenstrukturanalyse von (+)-Coralydin (VIIIa).** – a) *Kristalldaten.* Die farblosen Kristalle sind orthorhombisch, Raumgruppe P 2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> mit  $a = 8,022(3)$ ,  $b = 24,205(9)$ ,  $c = 10,079(3)$ ,  $U = 1957,1 \text{ \AA}^3$ , Ber. Dichte = 1250 kg m<sup>-3</sup>,  $Z = 4$ , Mo-K $\alpha$ -Strahlung,  $\lambda = 0,71069 \text{ \AA}$ . b) *Intensitätsmessungen.* Die Intensitäten wurden mit einem computergesteuerten Vierkreisdiffraktometer (Hilger & Watts Y 290/PDP 8) gemessen. Von 2705 unabhängigen Messungen mit  $\varnothing < 28^\circ$  wurden 2118 als beobachtet ( $I > 2\sigma$ ) angenommen und zur Verfeinerung verwendet. c) *Bestimmung und Verfeinerung der Struktur.* Die Struktur wurde mit MULTAN [16] bestimmt und dann, nach einem Kleinste-Quadrate-Verfahren zuerst mit isotropen, dann anisotropen Temperaturfaktoren bis zu einem R-Faktor von 0,046 verfeinert [17]. Die Koordinaten der Wasserstoffatome wurden berechnet und mit einer Differenzfourieranalyse bestätigt. d) *Diskussion.* Die Parameter sind in den Tabellen 1–4 zusammengestellt. Fig. 1 stellt eine Stereoprojektion der Molekel mit der willkürlichen Numerierung der Atome dar.

Tabelle 2. *Anisotrope Temperaturfaktoren\**  
 $T = \exp - (B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{23}kl + B_{13}hl + B_{12}hk)$

Atom	B <sub>11</sub>	B <sub>22</sub>	B <sub>33</sub>	B <sub>23</sub>	B <sub>13</sub>	B <sub>12</sub>
C(1)	0,0104	0,0013	0,0086	-0,0004	-0,0010	-0,0009
C(2)	0,0108	0,0014	0,0072	-0,0005	-0,0003	-0,0002
C(3)	0,0115	0,0013	0,0064	-0,0008	0,0010	0,0008
C(4)	0,0130	0,0014	0,0074	-0,0018	-0,0002	0,0001
C(5)	0,0176	0,0016	0,0129	-0,0029	-0,0123	0,0019
C(6)	0,0197	0,0022	0,0084	-0,0020	-0,0105	0,0026
N(7)	0,0124	0,0014	0,0071	-0,0000	-0,0038	0,0004
C(8)	0,0135	0,0017	0,0085	0,0011	-0,0039	0,0013
C(9)	0,0116	0,0014	0,0115	0,0024	-0,0005	0,0004
C(10)	0,0102	0,0011	0,0142	0,0013	0,0024	0,0006
C(11)	0,0105	0,0011	0,0124	-0,0003	0,0011	-0,0004
C(12)	0,0110	0,0011	0,0110	0,0001	-0,0024	0,0001
C(13)	0,0134	0,0011	0,0085	-0,0000	-0,0047	0,0010
C(14)	0,0111	0,0012	0,0080	0,0005	-0,0016	0,0001
C(15)	0,0117	0,0012	0,0064	-0,0002	0,0006	0,0000
C(16)	0,0129	0,0014	0,0078	-0,0016	-0,0025	0,0005
C(17)	0,0110	0,0012	0,0093	0,0015	0,0001	0,0000
C(18)	0,0110	0,0011	0,0091	0,0005	-0,0002	0,0001
C(19)	0,0149	0,0012	0,0261	0,0006	0,0012	0,0006
C(20)	0,0207	0,0017	0,0130	-0,0032	-0,0046	0,0023
C(21)	0,0156	0,0020	0,0155	-0,0028	-0,0131	0,0002
C(22)	0,0170	0,0012	0,0152	-0,0026	-0,0025	0,0010
C(23)	0,0188	0,0023	0,0161	-0,0020	-0,0157	0,0039
O(24)	0,0127	0,0013	0,0117	-0,0017	-0,0025	0,0011
O(25)	0,0120	0,0013	0,0195	0,0011	0,0008	0,0017
O(26)	0,0166	0,0014	0,0145	-0,0022	-0,0019	0,0021
O(27)	0,0131	0,0015	0,0148	-0,0014	-0,0107	0,0007

Tabelle 3. Bindungslängen (Å) mit Standardabweichungen  $\times 1000$ 

Atome	Länge	Atome	Länge
C(1)–C(2)	1,375 (4)	C(1)–C(15)	1,405 (4)
C(2)–C(3)	1,401 (4)	C(2)–O(27)	1,372 (4)
C(3)–C(4)	1,381 (4)	C(3)–O(24)	1,368 (3)
C(4)–C(16)	1,405 (4)	C(5)–C(6)	1,520 (5)
C(5)–C(16)	1,512 (5)	C(6)–N(7)	1,470 (4)
N(7)–C(8)	1,481 (4)	N(7)–C(14)	1,467 (4)
C(8)–C(17)	1,513 (4)	C(8)–C(23)	1,527 (5)
C(9)–C(10)	1,375 (5)	C(9)–C(17)	1,408 (4)
C(10)–C(11)	1,395 (5)	C(10)–O(25)	1,385 (3)
C(11)–C(12)	1,392 (4)	C(11)–O(26)	1,368 (4)
C(12)–C(18)	1,396 (4)	C(13)–C(14)	1,528 (4)
C(13)–C(18)	1,512 (4)	C(14)–C(15)	1,521 (4)
C(15)–C(16)	1,374 (4)	C(17)–C(18)	1,393 (4)
C(19)–O(25)	1,422 (4)	C(20)–O(26)	1,421 (5)
C(21)–O(27)	1,408 (4)	C(22)–O(24)	1,421 (4)

Tabelle 4. Bindungswinkel mit Standardabweichungen (Grad)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(2)–C(1)–C(15)	121,5 (0,3)	C(12)–C(11)–O(26)	124,6 (0,3)
C(1)–C(2)–C(3)	119,5 (0,3)	C(11)–C(12)–C(18)	120,8 (0,3)
C(1)–C(2)–O(27)	125,5 (0,3)	C(14)–C(13)–C(18)	110,7 (0,2)
C(3)–C(2)–O(27)	115,0 (0,2)	N(7)–C(14)–C(13)	106,9 (0,2)
C(2)–C(3)–C(4)	119,4 (0,3)	N(7)–C(14)–C(15)	113,1 (0,2)
C(2)–C(3)–O(24)	115,7 (0,2)	C(13)–C(14)–C(15)	110,7 (0,2)
C(4)–C(3)–O(24)	125,0 (0,2)	C(1)–C(15)–C(14)	118,8 (0,2)
C(3)–C(4)–C(16)	120,8 (0,3)	C(1)–C(15)–C(16)	118,9 (0,3)
C(6)–C(5)–C(16)	109,8 (0,3)	C(14)–C(15)–C(16)	122,3 (0,2)
C(5)–C(6)–N(7)	109,0 (0,3)	C(4)–C(16)–C(5)	119,9 (0,3)
C(6)–N(7)–C(8)	112,3 (0,2)	C(4)–C(16)–C(15)	120,0 (0,3)
C(6)–N(7)–C(14)	111,5 (0,2)	C(5)–C(16)–C(15)	120,1 (0,3)
C(8)–N(7)–C(14)	110,6 (0,2)	C(8)–C(17)–C(9)	120,7 (0,3)
N(7)–C(8)–C(17)	110,5 (0,2)	C(8)–C(17)–C(18)	122,1 (0,3)
N(7)–C(8)–C(23)	110,3 (0,3)	C(9)–C(17)–C(18)	117,3 (0,3)
C(17)–C(8)–C(23)	111,3 (0,3)	C(12)–C(18)–C(13)	118,7 (0,3)
C(10)–C(9)–C(17)	122,0 (0,3)	C(12)–C(18)–C(17)	120,9 (0,3)
C(9)–C(10)–C(11)	120,2 (0,3)	C(13)–C(18)–C(17)	120,3 (0,3)
C(9)–C(10)–O(25)	119,1 (0,3)	C(3)–O(24)–C(22)	117,2 (0,2)
C(11)–C(10)–O(25)	120,4 (0,3)	C(10)–O(25)–C(19)	114,1 (0,3)
C(10)–C(11)–C(12)	118,6 (0,3)	C(11)–O(26)–C(20)	117,0 (0,3)
C(10)–C(11)–O(26)	116,7 (0,3)	C(2)–O(27)–C(21)	117,8 (0,3)

**Röntgenstrukturanalyse von (+)-O-Methylcorytenchirin (IXa).** – a) *Kristalldaten.*

Die farblosen Kristalle sind orthorhombisch, Raumgruppe  $P 2_1 2_1 2_1$  mit  $a = 7,238$  (3),  $b = 8,975$  (3),  $c = 30,398$  (10),  $U = 1974,69$  Å<sup>3</sup>, Ber. Dichte =  $1240$  kg m<sup>-3</sup>,  $Z = 4$ , Mo-K $\alpha$ -Strahlung,  $\lambda = 0,71069$  Å. b) *Intensitätsmessungen, Bestimmung und Verfeinerung der Struktur.* Wie bei (+)-Coralysin beschrieben. Von 2753 unabhängigen Messungen wurden 1893 als beobachtet angenommen und zur Verfeinerung verwendet. Der  $R$ -Faktor betrug 0,055. c) *Diskussion.* Die Parameter sind in den Tabellen 5–8 zusammengestellt. Fig. 2 stellt eine Stereoprojektion der Molekel mit der willkürlichen Numerierung der Atome dar.

Tabelle 5. *Koordinaten der Atome* (Standardabweichungen  $\times 10\,000$ ) *und isotrope Temperaturfaktoren*

Atom	X	Y	Z	B
C(1)	0,5659 (6)	0,6828 (5)	-0,0182 (1)	*
C(2)	0,5937 (6)	0,6851 (6)	0,0272 (1)	*
C(3)	0,6095 (7)	0,5471 (6)	0,0493 (2)	*
C(4)	0,6057 (8)	0,4155 (6)	0,0255 (2)	*
C(5)	0,5822 (8)	0,2688 (5)	-0,0448 (2)	*
C(6)	0,5837 (7)	0,2897 (5)	-0,0948 (2)	*
N(7)	0,4538 (5)	0,4099 (4)	-0,1057 (1)	*
C(8)	0,3986 (5)	0,4155 (5)	-0,1522 (1)	*
C(9)	0,5185 (6)	0,4765 (5)	-0,2278 (1)	*
C(10)	0,6384 (6)	0,5470 (5)	-0,2562 (1)	*
C(11)	0,7844 (6)	0,6346 (5)	-0,2395 (1)	*
C(12)	0,8002 (6)	0,6518 (4)	-0,1944 (1)	*
C(13)	0,6992 (6)	0,6035 (5)	-0,1163 (1)	*
C(14)	0,5264 (6)	0,5544 (4)	-0,0907 (1)	*
C(15)	0,5614 (5)	0,5489 (5)	-0,0416 (1)	*
C(16)	0,5851 (6)	0,4143 (5)	-0,0200 (1)	*
C(17)	0,5375 (6)	0,4928 (4)	-0,1821 (1)	*
C(18)	0,6768 (5)	0,5819 (4)	-0,1652 (1)	*
C(19)	0,5087 (9)	0,4337 (7)	-0,3203 (2)	*
C(20)	1,0538 (8)	0,7761 (7)	-0,2554 (2)	*
C(21)	0,5881 (7)	0,9481 (5)	0,0303 (1)	*
C(22)	0,5706 (14)	0,4385 (12)	0,1191 (2)	*
C(23)	0,2079 (6)	0,4848 (6)	-0,1562 (1)	*
O(24)	0,6268 (7)	0,5548 (5)	0,0941 (1)	*
O(25)	0,6349 (5)	0,5358 (4)	-0,3011 (1)	*
O(26)	0,8971 (5)	0,6957 (4)	-0,2704 (1)	*
O(27)	0,5995 (5)	0,8091 (4)	0,0524 (1)	*
H(11)	0,5481 (0)	0,7784 (0)	-0,0345 (0)	5,0
H(41)	0,6223 (0)	0,3180 (0)	0,0407 (0)	5,0
H(51)	0,6916 (0)	0,2085 (0)	-0,0351 (0)	5,0
H(52)	0,4661 (0)	0,2130 (0)	-0,0360 (0)	5,0
H(61)	0,5475 (0)	0,1941 (0)	-0,1101 (0)	5,0
H(62)	0,7133 (0)	0,3163 (0)	-0,1049 (0)	5,0
H(81)	0,3873 (0)	0,3110 (0)	-0,1625 (0)	5,0
H(91)	0,4161 (0)	0,4142 (0)	-0,2399 (0)	5,0
H(121)	0,9017 (0)	0,7167 (0)	-0,1820 (0)	5,0
H(131)	0,8078 (0)	0,5426 (0)	-0,1059 (0)	5,0
H(132)	0,7250 (0)	0,7113 (0)	-0,1100 (0)	5,0
H(141)	0,4292 (0)	0,6320 (0)	-0,0962 (0)	5,0
H(191)	0,3781 (0)	0,4647 (0)	-0,3119 (0)	5,0
H(192)	0,5193 (0)	0,4354 (0)	-0,3529 (0)	5,0
H(193)	0,5304 (0)	0,3307 (0)	-0,3091 (0)	5,0
H(201)	1,1335 (0)	0,7148 (0)	-0,2368 (0)	5,0
H(202)	1,1243 (0)	0,8168 (0)	-0,2813 (0)	5,0
H(203)	1,0078 (0)	0,8659 (0)	-0,2376 (0)	5,0
H(211)	0,4702 (0)	0,9544 (0)	0,0133 (0)	5,0
H(212)	0,5948 (0)	1,0317 (0)	0,0518 (0)	5,0
H(213)	0,6951 (0)	0,9571 (0)	0,0091 (0)	5,0
H(221)	0,6475 (0)	0,3421 (0)	0,1096 (0)	5,0
H(222)	0,5924 (0)	0,4509 (0)	0,1506 (0)	5,0
H(223)	0,4387 (0)	0,4099 (0)	0,1132 (0)	5,0
H(231)	0,2103 (0)	0,5875 (0)	-0,1436 (0)	5,0
H(232)	0,1710 (0)	0,4881 (0)	-0,1876 (0)	5,0
H(233)	0,1179 (0)	0,4222 (0)	-0,1392 (0)	5,0

Tabelle 6. *Anisotrope Temperaturfaktoren* (\*)  
 $T = \exp. - (B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{23}kl + B_{13}hl + B_{12}hk)$

Atom	B <sub>11</sub>	B <sub>22</sub>	B <sub>33</sub>	B <sub>23</sub>	B <sub>13</sub>	B <sub>12</sub>
C(1)	0,0152	0,0124	0,0008	0,0010	0,0000	0,0001
C(2)	0,0138	0,0161	0,0009	0,0017	-0,0002	-0,0049
C(3)	0,0224	0,0173	0,0011	0,0027	-0,0018	-0,0066
C(4)	0,0240	0,0150	0,0012	0,0034	-0,0022	-0,0099
C(5)	0,0219	0,0108	0,0016	0,0012	-0,0021	0,0015
C(6)	0,0209	0,0106	0,0014	0,0005	-0,0007	0,0041
N(7)	0,0128	0,0097	0,0011	0,0004	-0,0002	0,0008
C(8)	0,0133	0,0104	0,0010	-0,0004	0,0005	-0,0017
C(9)	0,0179	0,0092	0,0010	-0,0005	-0,0001	-0,0030
C(10)	0,0169	0,0104	0,0009	0,0002	0,0001	-0,0005
C(11)	0,0158	0,0094	0,0010	0,0005	0,0005	-0,0005
C(12)	0,0134	0,0084	0,0011	0,0002	-0,0007	0,0004
C(13)	0,0148	0,0125	0,0010	0,0004	-0,0003	-0,0030
C(14)	0,0146	0,0092	0,0009	0,0001	-0,0003	0,0017
C(15)	0,0126	0,0111	0,0009	0,0009	0,0005	0,0024
C(16)	0,0157	0,0125	0,0011	0,0017	-0,0007	-0,0004
C(17)	0,0125	0,0090	0,0009	0,0005	0,0007	0,0003
C(18)	0,0120	0,0089	0,0009	-0,0000	0,0001	0,0028
C(19)	0,0373	0,0225	0,0011	-0,0013	-0,0026	0,0271
C(20)	0,0227	0,0198	0,0013	0,0022	-0,0003	-0,0207
C(21)	0,0220	0,0134	0,0010	-0,0010	-0,0004	0,0016
C(22)	0,0509	0,0452	0,0012	0,0071	-0,0042	-0,0468
C(23)	0,0128	0,0173	0,0011	-0,0004	-0,0006	0,0001
O(24)	0,0425	0,0255	0,0010	0,0034	-0,0036	-0,0251
O(25)	0,0287	0,0156	0,0009	0,0001	-0,0002	-0,0175
O(26)	0,0237	0,0153	0,0010	0,0013	0,0007	-0,0125
O(27)	0,0225	0,0158	0,0009	-0,0001	-0,0006	-0,0066

Tabelle 7. *Bindungslängen* (Å) *mit Standardabweichungen* × 1000

Atome	Distanz	Atome	Distanz
C(1)—C(2)	1,395 (5)	C(1)—C(15)	1,397 (6)
C(2)—C(3)	1,414 (7)	C(2)—O(27)	1,350 (6)
C(3)—C(4)	1,385 (7)	C(3)—O(24)	1,368 (6)
C(4)—C(16)	1,393 (6)	C(5)—C(6)	1,532 (7)
C(5)—C(16)	1,507 (7)	C(6)—N(7)	1,469 (6)
N(7)—C(8)	1,470 (5)	N(7)—C(14)	1,471 (5)
C(8)—C(17)	1,522 (6)	C(8)—C(23)	1,518 (6)
C(9)—C(10)	1,378 (6)	C(9)—C(17)	1,406 (6)
C(10)—C(11)	1,413 (6)	C(10)—O(25)	1,367 (5)
C(11)—C(12)	1,383 (6)	C(11)—O(26)	1,361 (5)
C(12)—C(18)	1,407 (6)	C(13)—C(14)	1,536 (6)
C(13)—C(18)	1,510 (6)	C(14)—C(15)	1,517 (5)
C(15)—C(16)	1,385 (6)	C(17)—C(18)	1,385 (5)
C(19)—O(25)	1,420 (7)	C(20)—O(26)	1,420 (7)
C(21)—O(27)	1,420 (6)	C(22)—O(24)	1,354 (10)

Tabelle 8. Bindungswinkel mit Standardabweichungen (Grad)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(2)—C(1)—C(15)	121,3 (0,4)	C(12)—C(11)—O(26)	126,2 (0,4)
C(1)—C(2)—C(3)	117,9 (0,4)	C(11)—C(12)—C(18)	121,5 (0,4)
C(1)—C(2)—O(27)	125,2 (0,4)	C(14)—C(13)—C(18)	111,9 (0,3)
C(3)—C(2)—O(27)	116,8 (0,4)	N(7)—C(14)—C(13)	112,8 (0,3)
C(2)—C(3)—C(4)	119,9 (0,5)	N(7)—C(14)—C(15)	109,6 (0,3)
C(2)—C(3)—O(24)	115,8 (0,4)	C(13)—C(14)—C(15)	111,8 (0,3)
C(4)—C(3)—O(24)	124,3 (0,5)	C(1)—C(15)—C(14)	118,5 (0,4)
C(3)—C(4)—C(16)	121,9 (0,5)	C(1)—C(15)—C(16)	120,5 (0,4)
C(6)—C(5)—C(16)	113,0 (0,4)	C(14)—C(15)—C(16)	121,0 (0,4)
C(5)—C(6)—N(7)	108,0 (0,4)	C(4)—C(16)—C(5)	120,4 (0,4)
C(6)—N(7)—C(8)	114,6 (0,3)	C(4)—C(16)—C(15)	118,5 (0,4)
C(6)—N(7)—C(14)	110,4 (0,3)	C(5)—C(16)—C(15)	121,2 (0,4)
C(8)—N(7)—C(14)	111,4 (0,3)	C(8)—C(17)—C(9)	118,5 (0,3)
N(7)—C(8)—C(17)	114,2 (0,3)	C(8)—C(17)—C(18)	121,6 (0,3)
N(7)—C(8)—C(23)	109,8 (0,3)	C(9)—C(17)—C(18)	119,8 (0,4)
C(17)—C(8)—C(23)	111,5 (0,3)	C(12)—C(18)—C(13)	119,8 (0,3)
C(10)—C(9)—C(17)	120,7 (0,4)	C(12)—C(18)—C(17)	119,1 (0,4)
C(9)—C(10)—C(11)	120,0 (0,4)	C(13)—C(18)—C(17)	121,1 (0,3)
C(9)—C(10)—O(25)	125,4 (0,4)	C(3)—O(24)—C(22)	119,5 (0,5)
C(11)—C(10)—O(25)	114,5 (0,4)	C(10)—O(25)—C(19)	118,0 (0,4)
C(10)—C(11)—C(12)	118,8 (0,4)	C(11)—O(26)—C(20)	117,5 (0,4)
C(10)—C(11)—O(26)	115,0 (0,4)	C(2)—O(27)—C(21)	117,0 (0,4)

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Bruderer, A. Bossi, A. Focella & S. Teitel, *Helv.* 58, 795 (1975), 5. Mitteilung.  
 [2] A. Bossi, *Heterocycles* 3, 343 (1975).  
 [3] H. Bruderer, J. Metzger & A. Bossi, *Helv.* 58, 1719 (1975), vorläufige Mitteilung.  
 [4] M. Shamma, in *A. T. Blomquist & H. Wasserman* (Editoren), *Organic Chemistry*, Vol. 25, „The Isoquinoline Alkaloids“, Academic Press, New York 1972, S. 45; T. Kametani, K. Fukumoto & F. Satoh, *Bioorganic Chemistry* 3, 430 (1974).  
 [5] J. L. Cashaw, K. D. Mc Murtry, H. Brown & V. E. Davis, *J. Chromatogr.* 99, 567 (1974).  
 [6] E. Späth & E. Kruta, *Mh. Chem.* 50, 341 (1928).  
 [7] T. Kametani, A. Uyiie, M. Ihara & K. Fukumoto, *J. chem. Soc., Perkin I*, 1976, 1218.  
 [8] T. Kametani, A. Uyiie, M. Ihara & K. Fukumoto, *Heterocycles* 3, 371 (1975).  
 [9] H. Corrodi & E. Hardegger, *Helv.* 39, 889 (1956).  
 [10] T. Kametani & M. Ihara, *J. chem. Soc. C*, 1968, 1305.  
 [11] H. Shimanouchi, Y. Sasada, M. Ihara & T. Kametani, *Acta crystallogr. B* 25, 1310 (1969).  
 [12] T. Kametani, M. Ihara, T. Honda, H. Shimanouchi & Y. Sasada, *J. chem. Soc. (C)*, 1971, 2541.  
 [13] H. Shimanouchi, Y. Sasada, K. Wakisaka, T. Kametani & M. Ihara, *Acta crystallogr. B* 26, 607 (1970).  
 [14] K. Kakemi, *Jakugaku Zasshi* 60, 11 (1940).  
 [15] S. Teitel, J. O'Brien & A. Bossi, *J. medicin. Chemistry* 15, 845 (1972).  
 [16] G. Germain, P. Main & M. M. Woolfson, *Acta crystallogr. A* 27, 368 (1971).  
 [17] F. R. Ahmed, C. P. Huber & M. E. Pippy, *Crystallographic Computer Programs* (N.R.C. 2,8,10,12), *World List of Crystallographic Computer Programs* (1966), 2nd Ed. Appendix, S. 52.  
 [18] A. Pictet & St. Malinowski, *Chem. Ber.* 46, 2688 (1913).  
 [19] G. Hahn & H. J. Schuls, *Chem. Ber.* 71, 2135 (1938).