

ÜBER 2 ALKALOIDE AUS DER RINDE VON *SYMPLOCOS CELASTRINEA* MART.

R. TSCHESCHE, P. WELZEL, R. MOLL und G. LEGLER

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Received 23 February 1964)

Zusammenfassung—Aus der Rinde von *Symplocos celastrinea* Mart. wurden zwei Alkaloide, A und Caaverin, kristallin erhalten. A erwies sich als identisch sowohl mit N-Methylaurelliptin als auch mit Isoboldin. Die Struktur des N-Methylaurelliptins konnte teilweise gestützt werden. Caaverin hat die Struktur eines 5-Hydroxy-6-methoxy-noraporphins, wie durch Verknüpfung und Synthese bewiesen werden konnte.

Abstract—Two crystalline alkaloids, A and Caaverin, were isolated from the bark of *Symplocos celastrinea* Mart. A was proved identical with N-Methylaurelliptin and Isoboldin. The Structure of N-Methylaurelliptine could be partially supported. Caaverin has the Structure of a 5-Hydroxy-6-methoxy-noraporphine. This was proved by correlation and synthesis.

Im Rahmen von Untersuchungen südamerikanischer Gift- und Heilpflanzen interessierten uns die Inhaltsstoffe von *S. celastrinea* Mart. (Symplocaceae). Vorversuche zeigten, dass die Rinde des in Brasilien und Nord-Paraguay vorkommenden Baumes Alkaloide enthält. Ein Extrakt wirkte, Mäusen oral verabreicht, toxisch.

Symplocaceen wurden bisher chemisch kaum untersucht. 1873 berichtete Hesse¹ über die Isolierung von 3 Alkaloiden aus der Rinde von *S. racemosa*, der Lodh- oder Lotusrinde, die in Indien in der Volksmedizin verwendet wird. Bei einem dieser Alkaloide handelte es sich, wie Späth 1919^{2,3} nachgewiesen hat, um Harman.

Die uns zur Verfügung stehende trockene Rinde von *S. celastrinea* war im Sommer 1961 in Paraguay im Departamento de San Pedro gesammelt worden. Es liess sich durch Extraktion der Rinde mit Methanol ein Rohbasengemisch gewinnen. In dem Extrakt wurden nach Vorreinigung durch Dünnschichtchromatographie insgesamt 6 Alkaloide nachgewiesen.

Eines davon—im folgenden als Alkaloid A (Id) bezeichnet—kristallisierte aus methanolischer Lösung nach längerem Stehen bei -25° aus, während die anderen Basen in Lösung blieben. Das Restgemisch wurde an Aluminiumoxid chromatographiert. Dabei liess sich ein 2. Alkaloid, *Caaverin** (II), rein gewinnen. 2 weitere chromatographisch einheitliche Basen konnten bisher nicht kristallin erhalten werden.†

* Nach *caa vera* = glänzendes Kraut, dem im Volksmund Paraguays gebräuchlichen Namen von *S. celastrinea*.

† Anmerkung beider Korrektur: Eine der beiden Basen wurde inzwischen als N-Methyl-laurotetanin identifiziert; B. Quiring, Diplomarbeit Bonn (1964).

¹ O. Hesse, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **11**, 1542 (1878).

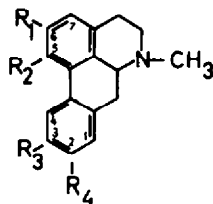
² E. Späth, *Monatsh.* **40**, 351 (1919).

³ E. Späth, *Monatsh.* **41**, 401 (1920).

Das Alkaloid A kristallisierte mit einem Mol Kristallmethanol in farblosen Rhomben. Aus Analyse und Äquivalentgewichtsbestimmung ergab sich die Summenformel $C_{19}H_{21}O_4N$. Die 4 O-Atome verteilen sich auf 2 Methoxyl und 2 acetylierbare und mit Diazomethan methylierbare phenolische Hydroxylgruppen. Der Stickstoff ist tertiär gebunden, da das Alkaloid A in verdünnten Säuren löslich ist und bei der Acetylierung kein Säureamid liefert. Das UV-Spektrum liess ein Aporphingerüst vermuten.⁴ Diese Annahme wurde durch Methylierung des Alkaloids A mit Diazomethan bestätigt: Es entstand (+)-Glaucin,⁵ wie der Vergleich mit einer authentischen Probe ergab.

Über die Verteilung der Substituenten am Grundgerüst lieferte die Oxydation einen ersten Einblick: Nach Verätherung der beiden Hydroxylgruppen mit Diazoäthan und anschliessender Oxydation mit $KMnO_4$,^{6,7} liess sich aus dem Reaktionsgemisch mit üblichen Methoden eine substituierte Phthalsäure gewinnen, die nach Umsetzung mit Äthylamin sich als identisch mit synthetisch hergestelltem N-Äthyl-3-methoxy-4-äthoxy-phthalimid erwies.⁸ Damit war gezeigt, dass sich beide freien Hydroxylgruppen an verschiedenen Ringen befinden.

Bisher sind drei Alkaloide dieses Typs beschrieben worden, nämlich Boldin (Ia),⁹ Isoboldin (Ib)⁹ und N-Methylaurelliptin (Ic).¹⁰ Auf Grund unterschiedlicher



- (Ia) $R_1, R_4 = OH; R_2, R_3 = OCH_3$
- (Ib) $R_2, R_4 = OH; R_1, R_3 = OCH_3$
- (Ic) $R_1, R_3 = OH; R_2, R_4 = OCH_3$
- (Ie) $R_1 = OH, R_2, R_3, R_4 = OCH_3$:
kommt als quartäres Alkaloid
in *Fagara tinguassiba* vor¹⁸
- (If) $R_2 = OH, R_1, R_3, R_4 = OCH_3$:
Glaucetrin¹⁸⁻¹⁶
- (Ig) $R_3 = OH, R_1, R_2, R_4 = OCH_3$:
Thalicmidin¹⁷⁻¹⁰
- (Ih) $R_4 = OH; R_2, R_3 = OCH$
N-methylaurelliptin^{20,21}

physikalischer Daten und anderer R_x -Werte in Dünnschichtchromatogrammen konnte eine Identität mit Boldin ausgeschlossen werden. Dagegen wies das Alkaloid A überraschende Ähnlichkeit sowohl mit Isoboldin⁹ als auch mit N-Methyl-laurelliptin¹⁰ auf. So wurde beim Vergleich des Methochlorides von A mit Laurifolinchlorid¹¹, dem Methochlorid des Isoboldins, volle Übereinstimmung in allen untersuchten Eigenschaften gefunden. Ausserdem erwies sich das Alkaloid A aber auch als

* Nach einer persönlichen Mitteilung von Herrn Prof. Dr. Clezy wurde N-Methylaurelliptin jetzt auch neben Laurelliptin in *Beilschmiedia elliptica* aufgefunden.

⁴ M. Shamma, *Experientia* XVI, 484 (1960).

⁵ H. G. Boit *Ergebnisse der Alkaloidchemie bis 1960* s. 269. Akademie Verlag, Berlin (1961).

⁶ E. Späth und A. Dobrowsky, *Ber. Dtsch. chem. Ges.* 58, 1274 (1925).

⁷ K. W. Gopinath, *Ber. Dtsch. chem. Ges.* 92, 776 (1959).

⁸ H. G. Boit, *Ergebnisse der Alkaloidchemie bis 1960* s. 266. Akademie Verlag, Berlin (1961).

⁹ H. Chikamatsu, M. Tomita und M. Kotake, *Nippon Kagaku Zasshi* 82, 1708-12 (1961); *Chem. Abstr.* 59, 7571 (1963).

¹⁰ P. S. Clezy, A. W. Nichol und E. Gellert, *Experientia* XIX, 1 (1963).

¹¹ H. G. Boit, *Ergebnisse der Alkaloidchemie bis 1960* s. 268. Akademie Verlag, Berlin (1961).

identisch mit einer authentischen Probe von N-Methylaurelliptin.¹⁰ Für das gleiche Alkaloid existieren somit in der Literatur zwei verschiedene Strukturvorschläge. Da einer von beiden keinesfalls zutreffen kann, versuchten wir weitere Einblicke in die Struktur des Moleküls zu gewinnen. Wie Clezy *et al.* stellten wir durch Verätherung einer OH-Gruppe mit Diazomethan ein Monomethylderivat (VIII) des Alkaloids A dar. Der Reaktionsverlauf liess sich durch Dünnschichtchromatographie gut verfolgen. Sobald keine Ausgangsverbindung mehr vorhanden war, wurde die Reaktion unterbrochen. Das Reaktionsgemisch, das aus dem Monomethyl-A und (+)-Glaucin bestand, wurde in phenolische und nichtphenolische Komponenten zerlegt. Der phenolische Anteil stellte die gesuchte Verbindung dar. Die Analyse entsprach der Summenformel $C_{20}H_{23}O_4N$, die Zeiselbestimmung lieferte drei Methoxygruppen, das IR-Spektrum zeigte noch eine OH-Bande an.

Alle vier Monohydroxy-trimethoxy-aporphinalkaloide vom Glaucintyp sind bekannt: Quartäres Alkaloid aus *Eagara tinguassoiba*¹² (Ie), Glaucentrin¹³⁻¹⁶ (If), Thalimidin¹⁷⁻¹⁹ (Ig), N-Methylaurotetanin^{20,21} (Ih). Uns standen Glaucentrin, N-Methylaurotetanin und ein von beiden verschiedenes O-Methyl-boldin (freie OH-Gruppe an C₆) zum Vergleich zur Verfügung. Das O-Methyl-boldin wurde in einem kleinen Ansatz durch Verätherung von Boldin dargestellt. Mit keiner dieser Verbindungen stimmte das O-Methyl-A in chromatographischem Verhalten, physikalischen Daten und der Farbreaktion mit diazotierter Sulfanilsäure überein. Damit kann dem Alkaloid A nicht die von Tomita *et al.*⁹ dem Isoboldin (Ib) gegebene Struktur zukommen, die als Monomethylderivat entweder Glaucentrin oder N-Methyl-aurotetanin forden würde.

Legt man die Formel von Clezy *et al.*¹⁰ (Ic) zugrunde, so müsste bei der Methylierung eine Verbindung mit der freien OH-Gruppe an C₃ oder C₆ entstehen. Sie formulierten ihr O,N-Dimethyl-derivat mit einer OH-Gruppe an C₆, da es sich beim Vergleich als identisch mit einem von Riggs *et al.*¹² aus *Fagara tinguassoiba* isolierten Alkaloid erwies. Nach unserem Vergleich mit dem O-Methyl-boldin sollte das O-Methyl-A seine freie OH-Gruppe jedoch an C₃ tragen. Dies stimmt zwar mit der Formulierung des N-Methylaurelliptins durch Clezy *et al.*¹⁰ überein, jedoch nicht mit den Formeln für Thalimidin und für das Alkaloid aus *Fagara tinguassoiba*,¹² denn dieses sollte als O-Methylderivat des N-Methylaurelliptins seine freie OH-Gruppe ebenfalls an C₃ tragen. Eine Aufklärung dieser Unstimmigkeiten muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Das 2. Alkaloid, Caaverin, kristallisierte aus Benzol; nach Analyse und Molekulargewichtsbestimmung ergab sich die Summenformel $C_{17}H_{17}NO_2$. Das UV-Spektrum des Caaverins deutete ebenfalls auf ein Aporphingerüst hin.⁴ Sein N sollte sekundärer Natur sein, da die N-Methylbestimmung negativ verlief und nach Acetylierung

¹³ N. V. Riggs, L. Antonaccio und L. Marion, *Canad. J. Chem.* **39**, 1330 (1961).

¹⁴ F. R. Manske, *Canad. J. Res.* **8**, 592 (1933); Ref. C II, 3286 (1933).

¹⁵ F. R. Manske, *Canad. J. Res.* **10**, 521 (1934); Ref. C II, 1134 (1934).

¹⁶ F. R. Manske, *Canad. J. Res.* **10**, 756 (1934); Ref. C II, 2993 (1934).

¹⁷ F. R. Manske, E. H. Charlesworth und W. R. Ashford, *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 3751 (1951).

¹⁸ Ss. Junussow und N. N. Progressow, *J. Allg. Chem. (Russ.)* **20**, 1151 (1950).

¹⁹ Ss. Junussow und N. N. Progressow, *J. Allg. Chem. (Russ.)* **22**, 1047 (1952).

²⁰ M. Shamma, *Experientia* **XVIII**, 64 (1962).

²¹ E. Späth und E. Suominen, *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **66**, 1344 (1933).

²² A. Rügger, *Helv. chim. Acta* **42**, 754 (1959).

eine in verdünnten Säuren unlösliche Verbindung erhalten wurde, die im IR-Spektrum eine Säureamidbande bei 1625 cm^{-1} aufwies. Die beiden O-Atome gehören je einer Methoxyl- und einer phenolischen OH-Gruppe an. Es wurde versucht, die Hydroxylgruppe mit Diazomethan zu veräthern, wobei die Reaktion zum Schutz gegen Oxydation unter N_2 ausgeführt wurde. Dabei trat jedoch keine Umsetzung ein. Bei Verwendung von CO_2 als Schutzgas reagierte das Caaverin zu einer Verbindung $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (XII), deren IR-Spektrum weder OH- noch NH-Banden dafür aber eine neue Absorption bei 1675 cm^{-1} enthielt. Die Substanz wies 3 Methoxygruppen auf.

Führte man die Methylierung in Gegenwart von soviel CO_2 aus, dass am Ende der Reaktion kein überschüssiges Diazomethan mehr vorhanden war, so wurde eine Verbindung $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (XI) mit 2 Methoxygruppen gebildet, deren IR-Spektrum eine OH-Bande bei 3520 cm^{-1} und eine Bande bei 1675 cm^{-1} aufwies. Mit weiterem Diazomethan liess sich XI in XII überführen. Wir deuten diesen Befund derart, dass zunächst die nach Anlagerung von CO_2 an die NH-Gruppe gebildete Carbamidsäure zum Urethan methyliert wird. Erst dieses lässt sich mit überschüssigem Diazomethan zur O-Methylverbindung veräthern. Die Anordnung der beiden Substituenten am Aporphingerüst ergab sich aus physikalischen Untersuchungen und biogenetischen Überlegungen: Die schwierige Methylierung der OH-Gruppe weist auf eine sterische Behinderung durch einen benachbarten Substituenten hin. Die Stellungen 3 und 4 scheiden aus, da im UV-Spektrum des Caaverins das Maximum bei $310\text{ m}\mu$ als Schulter erscheint; von Shamma⁴ wird dieser Befund als charakteristisch für 3,4 unsubstituierte Aporphine angegeben. Substitution in den Stellungen 4 und 5 kommt infolge des optischen Drehwertes nicht in Betracht. Nach Shamma⁴ haben 4,5 disubstituierte Aporphine, infolge Torsion des Biphenylsystems spez. Drehungen um $\pm 200^\circ$, unabhängig vom Lösungsmittel. Caaverin zeigt eine spez. Drehung von -89° ($c = 1$, Methanol). Hiernach sind nur noch die Möglichkeiten 1-2, 5-6 und 6-7 gegeben. Aus biogenetischen Gründen bevorzugten wir die Stellung 5-6.²²⁻²⁴

Auf Grund dieser Voraussetzungen kann man auf Grund des Kernresonanzspektrums eine Methoxygruppe in Stellung 5 ausschliessen. Wie Bick *et al.*²⁵ zeigten, haben in Chloroformlösung Aporphine mit einer Methoxygruppe in 5 einen O-Methylpeak bei $\tau = 6.37-6.8$. Der entsprechende Peak des Caaverins liegt bei $\tau = 6.07$, allerdings müsste in Trifluoressigsäure gemessen werden. Zum Vergleich wurde das Spektrum von Vanillin sowohl in Chloroform als auch in Trifluoressigsäure aufgenommen, dabei zeigte sich, dass in Trifluoressigsäure der O-Methylpeak um 6 Herz nach niedrigeren Feldstärken verschoben wird.

Damit wird für Caaverin die Struktur eines 5-Hydroxy-6-methoxy-noraporphins möglich. Die Überführung von authentischen N-Nor-nuciferin²⁶ in unser methyliertes Urethan (IX) bewies die Richtigkeit dieser Annahme und zugleich die Zugehörigkeit des Caaverins zur Reihe des (-) Nuciferins. Die absolute Konfiguration am asymmetrischen C-Atom müsste demzufolge β (R) sein, womit auch der Drehsinn des Caaverins übereinstimmt.²⁷

²² H. R. Barton und T. Cohen, *Festschrift A. Stoll* S. 117. Basel (1957).

²³ L. J. Haynes und K. L. Stuart, H. R. Barton, G. W. Kirby, *Proc. Chem. Soc.* 280 (1963).

²⁴ K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* 46, 1783 (1963).

²⁵ I. R. C. Bick, J. Harley-Mason, N. Sheppard und M. J. Vernengo, *J. Chem. Soc.* 1896 (1961).

²⁶ S. M. Kupchan, B. Dasgupta, E. Fujita und M. L. King, *Tetrahedron* 19, 227 (1963).

²⁷ K. W. Bentley und H. M. F. Cardwell, *J. Chem. Soc.* 3252 (1953).

Durch Synthese von D,L-5-Hydroxy-6-methoxy-noraporphin wurde diese Annahme gesichert. Die Synthese wurde folgendermassen durchgeführt: Vanillin wurde über das Kaliumsalz in Benzylvanillin übergeführt, das mit Nitromethan 3-Methoxy-4-benzyloxy-w-nitro-styrol (XIII) ergab. Dieses wurde mit Lithiumalanat in Tetrahydrofuran reduziert und das entstandene Amin (XIV) mit *o*-Nitrophenylacetylchlorid (XV) zum entsprechenden Amid (XVI) umgesetzt. Die Bischler-Napieralski-Cyclisierung in Gegenwart von PCl_5 lieferte in guter Ausbeute 1-(*o*-nitrophenyl)-6-Methoxy-7-benzyloxy-3,4-dihydroisochinoliniumchlorid (XVII).²⁸ Nach Umsetzung der freien Base (XVIII) mit Benzylbromid zu 1-(*o*-Nitrobenzyl)-2-benzyl-6-methoxy-7-benzyloxy-3,4-dihydro-isochinoliniumbromid (XIX) ergab die nachfolgende Reduktion mit Natriumborarat und Zink-Schwefelsäure in Methanol 1-(*o*-Aminobenzyl)-2-benzyl-6-methoxy-7-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (XX),²⁹ das in schlechter Ausbeute nach Pschorr zum N-Benzyl-5-benzyloxy-6-methoxy-aporphin (XXI) cyclisiert werden konnte.³⁰ Als Hauptprodukt der Reaktion entstand N-Benzyl-1-benzyl-6-methoxy-benzyloxy-tetrahydro-isochinolin (XXII), in Einklang mit den Beobachtungen von Tomita bei der Synthese von D,L-Laurifolin.³⁰ Hydrogenolytische Abspaltung der Benzylreste aus XXI mit Palladium-Kohle in Gegenwart von Salzsäure lieferte 5-Hydroxy-6-methoxy-noraporphin (XXIII).²⁹ Der Vergleich der IR- und UV-Spektren sowie des chromatographischen Verhaltens in mehreren Systemen bewiesen die Übereinstimmung von XXIII mit dem Naturstoff. Bei der Synthese des Caaverins wurden noch nachfolgende Beobachtungen gemacht: Die Verbindung XIX steht mit einer tautomeren Form in einem vom pH-Wert abhängigen Gleichgewicht. Versetzt man gelöstes XIX mit Diäthylamin so entsteht eine dunkelrote Lösung, die sich bei Säurezugabe sofort entfärbt, wobei XIX zurückgebildet wird. Wir nehmen an, dass durch Basen die Abspaltung eines Protons aus XIX ermöglicht wird, da das Carbeniat XIXa durch Mesomerie mit XIXb und XIXc stabilisiert wird. Diese Verbindung ist für die rote Färbung verantwortlich ($\lambda_{\text{max}} = 470 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 2.30$). Verbindungen analoger Struktur und ähnlicher Färbung erhält man nach Weisbach *et al.*³¹ bei der Aporphinsynthese nach Gadamer. XIX ist also als Pseudosäure anzusehen. Der scheinbare $\text{p}K_s$ -Wert ergibt sich aus der Titration einer Lösung von XIX in 90 proz. Methanol mit Natriummethylat zu 6.6. Die Titrationskurve ist jedoch gegenüber der einer normalen Säure um ca. 1.0 pH-Einheiten verbreitert; dies kann auf eine verzögerte Einstellung des Säure-Basen-Gleichgewichtes zurückgeführt werden. Zum Vergleich wurden XVII und XXII-Hydrochlorid unter den gleichen Bedingungen titriert, wobei folgende Werte gefunden wurden: XVII $\text{p}K_s = 6.3$ und XXII-HCl $\text{p}K_s = 6.2$. Aus Nitromethan wurde unter den Titrationsbedingungen kein Proton abgespalten.

Bei der Darstellung von XIX fiel das Reaktionsprodukt aus einer dunkelrot gefärbten Lösung in Form orangegelber Kristalle aus. Auf Grund der obigen Beobachtung wurden die Mutterlaugen angesäuert und damit die Ausbeute an XIX gesteigert. Bei dieser Reaktion nimmt XVIII die Stellung der Base ein.

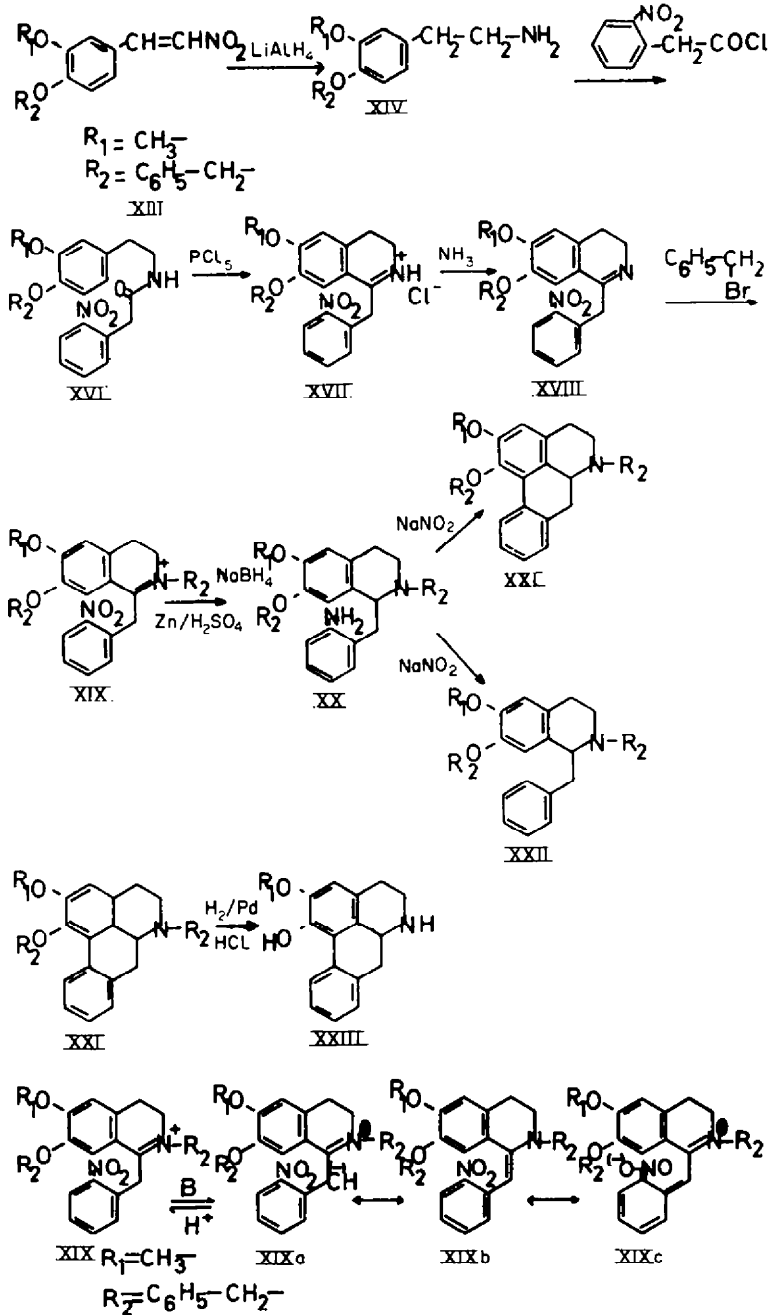
Für die Beschaffung des Pflanzenmaterials danken wir den Herren K. H. Richert und Albrecht, für die botanische Bestimmung Herrn Prof. Dr. Pavetti, Asuncion.

²⁸ D. H. Hey und A. L. Palluel, *J. Chem. Soc. (London)* 1957, 2926.

²⁹ J. A. Weisbach und B. Douglas, *J. Org. Chem.* 27, 3738 (1962).

³⁰ M. Tomita und I. Kikkawa, *Pharm. Bull.* 4, 230 (1956).

³¹ J. A. Weisbach, C. Burns, E. Macko und B. Douglas, *J. of Medic. Chem.* 6, 91 (1963).



Wir möchten uns auch an dieser Stelle bei den folgenden Herren für die Überlassung von Vergleichssubstanzen bedanken: Dr. Shozo Asada (Kobe), Prof. Dr. P. S. Clezy (Sydney), Prof. Dr. S. M. Kupchan (Wisconsin), Prof. Dr. F. Manske (Guelph, Ontario), Dr. A. Rügger (Basel), Prof. Dr. M. Tomita (Kyoto). Herrn Dr. G. Snatzke (Bonn) danken wir für die Diskussion der Spektren. Herr R. A. Moll dankt dem Deutschen Akademischen Austauschdienst, Herr P. Welzel der Studienstiftung des Deutschen Volkes für ein Stipendium.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Für die Dünnschichtchromatographie³² wurde Kieselgel G der Firma E. Merck, für die Papierchromatographie Papier der Firma Schleicher und Schüll Nr. 2043b Mgl, für die Säulenchromatographie Aluminiumoxid Woelm, neutral, nach Brockmann und Schodder³³ desaktiviert, verwendet. Die Dünnschichtchromatographie wurde in den Systemen 1–11, die Papierchromatographie in den Systemen 12–15 ausgeführt.

- System 1 Chloroform–Diäthylamin = 9:1³⁴
 2 Cyclohexan–Chloroform–Diäthylamin = 5:4:1
 3 Chloroform–Aceton–Diäthylamin = 5:4:1
 4 Benzol–Chloroform–Diäthylamin = 5:4:1
 5 Chloroform–Methanol–20 proz. Ammoniak = 60:40:1³⁵
 6 Chloroform–ammoniakgesätt. Methanol = 9:1
 7 Methanol
 8 Benzol–2% Aceton
 9 Wassergesättigtes Butanol
 10 Wassergesättigtes Butanol–Eisessig = 4:1
 11 Methanol auf mit 0.1N NaOH imprägnierten Platten³⁴
 12 Chloroform–Cyclohexan–Diäthylamin = 5:4:1³⁶
 13 Essigester–Pyridin–Wasser = 2:1:1³⁷
 14 n-Butanol–Eisessig–Wasser = 4:1:2⁷
 15 n-Butanol–Äthanol–Ammoniak = 40:10:2⁷

Für das System 9 wurden die Platten durch einfaches Entwickeln mit Aceton–Wasser = 4:1 mit Wasser imprägniert. Anschliessend wurde Substanz aufgetragen.

Die präparative Dünnschicht wurde nach Tschesche, *et al.*³⁸ ausgeführt. Auf die Verwendung von Fluoreszenzindikatoren konnte aber verzichtet werden, da die *Symplocos*-Alkaloide bei 250 m μ selbst stark fluoreszieren. Sämtliche Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunktmikroskop nach Weygand bestimmt. Sie sind korrigiert.

Die UV-Spektren wurden mit einem Cary 14 in Methanol aufgenommen. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem Perkin-Elmer Spektrophotometer Modell 221, wenn nicht anders angegeben in Chloroformlösung.

Das Kernresonanzspektrum des Caaverins wurde mit einem Trüb-Täuber Gerät Typ KIS 25 bei 25 MHz in Trifluoressigsäure, das des Vanillins mit einem Varian A 60 in Trifluoressigsäure und Deuteriochloroform aufgenommen.

Zur Messung der optischen Drehung wurden ein Kreispolariometer Zeiss-Winkel 0.01° und ein Perkin-Elmer Polarimeter Modell 141 verwendet.

Die Mikroanalysen wurden in den Laboratorien von Dr. A. Schoeller, Kronach, Dr. F. Pascher, Bonn und in der analytischen Abteilung unseres Instituts durchgeführt.

Die Aufnahme der Titrationskurven der Verbindungen XVII, XIX und XXII · HCl erfolgte mit dem Titrigraphen TTT 1 c der Firma Radiometer, Kopenhagen mit 0.2 N Natriummethylatlösung.

Gewinnung der Rohbasen. 3 kg Rinde, in Methanol mit dem Ultra-Turrax zerkleinert, wurden 7 mal mit insgesamt 95 l. Methanol extrahiert. Die vereinigten Filtrate wurden bei 40° i.V. auf ein Volumen von 5 l. eingengt und mit 5 l. wässriger 0.5 proz. Perchlorsäure versetzt. Diese Lösung wurde 5 mal mit insgesamt 17 l. Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroform-Phase wurde, um etwa darin gelöste Alkaloidsalze zurückzugewinnen, zweimal mit je 250 ccm 0.5 proz. Perchlorsäure auf 1 l. Chloroformlösung ausgezogen. Die so erhaltenen wässrig-methanolischen Lösungen der Alkaloidsalze wurden vereinigt und mit konzentriertem Ammoniak auf pH 8.5 gebracht. Die in Freiheit gesetzten Basen wurden durch fünffaches Ausschütteln mit insgesamt 20 l. Chloroform gewonnen. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen bei 40 i.V. wurden 42.54 g

³² R. Tschesche, W. Freytag und G. Snatzke, *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **92**, 3053 (1959).

³³ H. Brockmann und H. Schodder, *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **74**, 73 (1941).

³⁴ D. Waldi, K. Schnackerz und F. Munter, *J. Chromat.* **6**, 61 (1961).

³⁵ H. Ockenfels, *Diplomarbeit* Bonn (1961).

³⁶ D. Waldi, *Arch. Pharmaz.* **292**, 206 (1959).

³⁷ K. Macek, I. Bartosova und F. Santavy, *Ann. Pharm. Fr.* **12**, 555 (1955).

³⁸ R. Tschesche, G. Biernoth und G. Wulff, *J. Chromat.* **12**, 342 (1963).

Rohbasen—das sind 1·41% bezogen auf 3 kg trockene Rinde—als hellbrauner schaumiger Rückstand erhalten.

Wie wir im Laufe unserer Untersuchungen feststellten, ist das Caaverin in Chloroform-Lösung besonders zersetzlich. Daher ersetzten wir bei weiteren Extraktionen Chloroform durch Benzol. Die Ausbeuten wurden dadurch aber nicht wesentlich verändert.

Alkaloid A. 42·54 g trockenes Rohbasengemisch wurden mit wenig Methanol übergossen und über Nacht bei -25° stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert, die Mutterlauge eingeeengt und noch zweimal wie vorher behandelt. Danach war das Alkaloid A aus dem Rohbasengemisch zum grössten Teil entfernt. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Essigester-Methanol wurden 4·86 g reines (Id) erhalten, das 1 Mol Kristallmethanol enthielt. Farblose Rhomben, Schmp. $121-126^{\circ}$. Kristallisierte man aus Aceton-Benzol um, so erhielt man feine Nadeln mit Kristallbenzol vom Schmp. $97-99^{\circ}$. Nach 40 stündigem Trocknen im Hochvakuum bei 124° erhielt man die von Lösungsmittel freie Verbindung (dabei trat aber Dunkelfärbung der Kristalle auf) vom Schmp. 180° . $[\alpha]_D^{25} = 41\cdot2^{\circ}$ ($c = 1$, Äthanol).

Alkaloid C, Cäaverin. 13·5 g des nach der Kristallisation von Alkaloid A zurückgebliebenen Basengemisches wurden in Benzol gelöst, die Lösung auf 70 g Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe IV aufgezogen und auf eine Säule mit 1 kg Aluminiumoxid gebracht. Dieses war zuvor durch Sieben auf eine einheitliche Korngrösse gebracht und mit Zusatz von 10% Wasser auf Aktivitätsstufe IV desaktiviert worden.

Die Reihenfolge der Elutionsmittel und die gewonnenen Substanzen sind in nachstehender Tabelle angegeben. (Fraktionsgrösse 30 ml).

Fraktion	Elutionsmittel	Substanz	Menge (mg)
1-100	Cyclohexan-Benzol 7:3	—	—
101-250	Cyclohexan-Benzol 3:7	—	—
251-347	Benzol	—	—
348-409	Benzol	Alkaloid D	50
410-425	Benzol	Alkaloid D + Caaverin	
426-546	1% Aceton in Benzol	Caaverin	443
547-663	2% Aceton in Benzol	Caaverin	146·5
664-764	2% Aceton in Benzol	Alkaloid B	550
765-788	2% Aceton in Benzol	—	—
789-911	5% Aceton in Benzol	—	—
912-953	5% Aceton in Benzol	Alkaloid A	320

Durch Umkristallisieren aus heissem Benzol wurden 420 mg chromatographisch reines Caaverin (II) erhalten.

Farblose Oktaeder, Schmp. $208-210^{\circ}$ (Zers.) $[\alpha]_D^{25} = -89^{\circ}$ ($c = 1$, Methanol).

Eigenschaften und Strukturermittlung der Alkaloide

Alkaloid A (Id). (Id) ist löslich in Chloroform, Essigester, Aceton, Pyridin, in verdünnten Säuren und in Alkalihydroxidlösungen. Titration des in Acetonitril gelösten (Id) mit 0·1 N Perchlorsäure in Dioxan ergab ein Äquivalentgewicht von 353 (nur ein Umschlagspunkt). ($C_{19}H_{21}O_4N + CH_3OH$ (359·4): Ber. C, 66·83; H, 7·01; N, 3·90. Gef. C, 67·46; H, 7·09; N, 3·9%. OCH_3 (2 Methoxylgr.): Ber. 25·8; Gef. 24·81%. IR: Hydroxylbande bei 3520 cm^{-1} ; UV: λ_{max} $305\cdot4\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4\cdot18$); $280\text{ m}\mu$ (4·12); $271\cdot5\text{ m}\mu$ (s) (4·05); $218\cdot5\text{ m}\mu$ (4·58); R_F -Werte auf Dünnschichtplatten: System 1: 0·27; 5: 0·76; 7: 0·36; 9: 0·54; auf Papier im System 12: 0·72. Fluoreszenz im UV-Licht bei $250\text{ m}\mu$: hellblau. Reaktion mit diazotierter Sulfanilsäure⁴⁰ war braunviolett, die Reaktion mit Dragendorff Reagenz orange.

Vergleich mit einer authentischen Probe von N-Methylaurelliptin: Schmp. des N-Methylaurelliptins: $121-120^{\circ}$, Misch-Schmp. des aus Methanol umkristallisierten Alkaloids A mit N-Methylaurelliptin: $121-126^{\circ}$. Die IR-Spektren in $CHCl_3$ zeigten gleichen Verlauf; die R_F -Werte in den Systemen 1 und 6 waren gleich.

0,0-Diacetylderivat des Alkaloids A (III). 55·2 mg (Id) wurden in 1 ccm Pyridin gelöst und mit 0·8 ccm Acetanhydrid versetzt. Nach 48 stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde die Lösung bei 40° im Vakuum eingedampft. Um alles Pyridin zu vertreiben, wurde mehrmals mit Äthanol,

Wasser und Benzol versetzt und wieder eingedampft. Der Rückstand wurde in peroxidfreiem Äther aufgenommen und mit wässriger NaHCO_3 -Lösung säurefrei gewaschen. Nach mehrmaligem Waschen mit destilliertem Wasser wurde die ätherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es blieben 53.7 mg eines farblosen Schaumes zurück, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. IR: 1760 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1200 cm^{-1} (Phenolester); R_F : System 1: 0.76 Die Anfärbung mit diazotierter Sulfanilsäure⁴⁰ war rot. ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}$) ($\text{CH}_2\text{-CO}$)₂ (411): Acetyl (2 Acetylgr.): Ber. 20.91, Gef. 20.99%.

0,0-Dimethylderivat des Alkaloids A (IV). 222.5 mg (Id) wurden in 25 ccm Methanol gelöst, mit ätherischer Diazomethanolösung³⁹ versetzt und 22 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Eindampfen wurden 247.8 mg des Dimethylderivates erhalten. Aus Äther kristallisierte (IV) in derben Prismen vom Schmp. 117.5–118: $[\alpha]_D^{20} = +115$ ($c = 1$, in Chloroform). R_F -Wert in System 1: 0.77. Die Anfärbung mit diazotierter Sulfanilsäure⁴⁰ war violettrot. Authentisches Glauцин schmolz bei 116–117°, der Misch-Schmp. lag bei 116°C. Beide Substanzen hatten den gleichen R_F -Wert im System 1.

Methojodid von (IV). 21.6 mg des durch Methylierung von (Id) erhaltenen Glaućins wurden in 3 ccm Methanol gelöst und mit 2 ccm Methyljodid am Rückfluss erhitzt. Nach dem Eindampfen wurde aus Methanol-Äther umkristallisiert. Farblose Nadeln von Schmp. 222.5–223°.

Methojodid des Alkaloids A (V). 35.5 mg (Id) wurden in 5 ccm Methanol gelöst und mit Methyljodid im Überschuss versetzt. Dann wurde die Lösung bei 68° Badtemperatur 30 Min. unter Rückfluss erhitzt und anschliessend bei 40° im Vakuum zur Trockne eingedampft. Um alles überschüssige Methyljodid zu vertreiben, wurde der Rückstand 3 mal in Methanol aufgenommen und wieder zur Trockne gebracht. Es blieben 49 mg eines braunen Films zurück. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther wurde (V) in farblosen, feinen Nadelbüscheln erhalten. Die Verbindungsschmolz bis 350° nicht. $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{NJ}$ (469): Ber. C, 51.2; H, 5.12; J, 27.0. Gef. C, 51.4; H, 5.44; J, 25.98%.

Methochlorid des Alkaloids A (VI). 54 mg (Id) wurden in der beschriebenen Weise in (V) überführt. Das erhaltene (V) wurde in 7 ccm Methanol gelöst, die Lösung mit frischgefälltem Silberchlorid (aus 128 mg Silbernitrat) und 8 ccm dest. Wasser versetzt und 8 Stdn. unter Lichtausschluss geschüttelt. Anschliessend wurde vom Ungelösten abzentrifugiert, dieses mehrfach mit Wasser-Methanol-Mischungen ausgewaschen und die vereinigten Filtrate eingedampft. Aus Methanol-Äther umkristallisiert wurde (VI) in pfeilspitzenähnlichen Kristallen erhalten. Schmp 237–239° unter Zersetzung $[\alpha]_D^{21} = 28.3$ ($c = 3$, Wasser). Kristallisierte man authentisches Laurifolinchlorid ebenfalls aus Methanol-Äther um, so wurden die gleichen pfeilspitzenförmigen Kristalle erhalten. Misch-Schmp. 239°, unter Zers., die IR-Spektren in KBr zeigten den gleichen Verlauf. Identische R_F -Werte in den Systemen 9 und 14 (0.4). Die Farbreaktion mit diazotierter Sulfanilsäure⁴⁰ war dunkelbraun.

Über die physikalischen Daten des Alkaloids A, verglichen mit denen von Isoboldin und N-Methylaurelliptin, gibt die folgende Tabelle Auskunft:

	Alkaloid A	Isoboldin ^a	N-Methylaurelliptin ¹⁰
Schmp. nach Umkristallisieren aus Methanol	121–126°	121°	121–126°
Schmp. nach Umkristallisieren aus Benzol	97–99°	97–98°	
Schmp. nach Trocknen im Vakuum	180°	180°	
$[\alpha]_D^{21}$ in Äthanol	41.2°		41°
$[\alpha]_D^{21}$ in Chloroform		83.2°	

3-Methoxy-4-äthoxy-phtalsäureäthylimid (VII). 162.3 mg (Id) wurden in 20 ccm Methanol gelöst und die Lösung mit einer ätherischen Lösung von Diazoäthan 5 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. (Das Diazoäthan gewannen wir aus *p*-Tolylsulfonyl-N-äthylnitrosamid, das wir nach de Boer und Backer³⁹ analog dem *p*-Tolylsulfonyl-N-methylnitrosamid durch Umsetzung von

³⁹ Th. J. de Boer und H. J. Backer, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 73, 229 (1954).

⁴⁰ F. Cramer, *Papierchromatographie* S. 149. Verlag Chemie, Weinheim (1958).

p-Toluolsulfochlorid mit 25 proz. wässr. Äthylaminlösung und anschließender Nitrosierung herstellen). Nach 5 Tagen war die Verätherung abgeschlossen. Das nach Eindampfen gewonnene braune, ölige Diäthylderivat von (Id) wurde in verdünnter Schwefelsäure gelöst und mit 2 N Natronlauge bis zur Trübung versetzt. Anschliessend wurde solange 1 proz. KMnO_4 -Lösung zugetropft, bis keine Entfärbung mehr eintrat. Zuletzt wurde die Reaktion auf dem siedenden Wasserbad ausgeführt. Das überschüssige Permanganat wurde mit etwas Alkohol reduziert. Danach wurde mit 2N NaOH stark alkalisch gemacht und weiter auf dem Wasserbad erhitzt, um Säureimide zu zerstören. Anschliessend wurde das MnO_2 durch Einleiten von SO_2 reduziert, die Lösung angesäuert und im Extraktor mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand in wenig Äthanol gelöst, mit 50 proz. Äthylaminlösung versetzt und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde kurz auf 180° erhitzt und anschliessend im Ölpumpenvakuum an einen Kühlfinger sublimiert. Von dort wurde das Imid abgelöst und aus Methanol umkristallisiert.^{6,7} Schmp. 194–196: Nach Späth und Dobrowsky⁶ wurde, ausgehend vom Äthylvanillin,⁴¹ ebenfalls 3-Methoxy-4-äthoxyphthalsäure hergestellt und in der oben beschriebenen Weise in ihr Äthylimid überführt. Schmp. 196–198°. Misch-Schmp.: 196–198°. Die IR-Spektren zeigten gleichen Verlauf. Gleicher R_F -Wert im System 15 (0.91).

O-Methylderivat des Alkaloids A (VIII). 193 mg (Id) wurden in 30 ccm Methanol gelöst, mit 15 ccm ätherischer Diazomethanlösung versetzt und 5 Stdn. im Dunkeln bei Zimmertemperatur stehen gelassen, bis (Id) chromatographisch nicht mehr nachweisbar war. Danach wurde die Reaktionslösung bei 40° im Vakuum eingedampft, Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und die phenolische Verbindung (VIII) mit 20 proz. Kalilauge extrahiert. Die wässrige Phase wurde unter Eiskühlung angesäuert und mit konz. Ammoniak auf p_H 8.5 gebracht. Dann wurde (VIII) mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformlösung mit destilliertem Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Acetonitril wurden 30 mg des farblosen in Nadelbüscheln kristallisierenden (VIII) erhalten. Schmp. 188–189° unter Zers. $[\alpha]_D^{25} +94^\circ$ ($c = 1$) Chloroform., IR: OH-Bande bei 3520 cm^{-1} . R_F -Wert im System 1: 0.65. Die Farbreaktion mit diazotierter Sulfanilsäure war braun. ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}$) (341): Ber. C, 70.36; H, 6.79; O— CH_3 , 27.2. Gef. C, 69.63; H, 6.98; O— CH_3 , 26.35%.

Methojodid von (VIII). 22.2 mg (VIII) wurden in 5 ccm Methanol gelöst und mit überschüssigem Methyljodid 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Aufarbeitung wie bei (V). Feine farblose Nadeln aus Methanol-Äther. Schmp. 228–229°, unter Zers.

O-Methylboldin hergestellt zum chromatographischen Vergleich (IX). 186.5 mg käufliches Boldin wurden in 20 ccm Chloroform gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Als dünn-schichtchromatographisch kein Boldin mehr nachzuweisen war, wurde der Ansatz eingedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die gleiche Aufarbeitung wie bei (VIII) lieferte 20.2 mg chromatographisch nahezu einheitliche Verbindung (IX). R_F -Wert im System 1: 0.53. Die Farb-reaktion mit diazotierter Sulfanilsäure war orange.

Vergleich von (VII, VIII), N-Methylaurotetanin, Glaucentringemisch.

Substanz	System	R_{8c} -Werte*	Anfärb. mit diaz. Sulf.
Glaucin	1	1	violettrot
N-Methylaurotetanin	1	0.6	violettbraun
O-Methyl-Boldin	1	0.65	orange
O-Methyl-A	1	0.92	braun
Glaucentringemisch†	2	1	rote Mischfarbe
Glaucentrin a	2	1	orangerot
Glaucentrin b	2	0.92	braunviolett
O-Methyl-A	2	0.77	braun
Glaucin	2	1	violettrot

* bezogen auf Glaucin als Standard.

† Das uns von Prof. Manske zur Verfügung gestellte Glaucentrin war chromatographisch nicht ganz einheitlich. Prof. Manske teilte uns dazu mit, ein Teil könne sich durch langes Lagern zersetzt haben.

⁴¹ F. Tiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **8**, 1127 (1875).

Alkaloid C, Caaverin (II). Caaverin ist löslich in Methanol, Essigester, Pyridin, wässrigen Alkali-hydroxidlösungen und Mineralsäuren. Wenig löslich ist es in Chloroform, Äthanol und Benzol, unlöslich in Wasser und Cyclohexan. Caaverin ist stark lichtempfindlich. Lösungen in Chloroform und Methanol färben sich nach kurzer Zeit rot und ergeben auf der Dünnschichtplatte einen neuen rotfluoreszierenden Fleck. $C_{17}H_{17}NO_2$ (267.3): Ber. C, 76.38; H, 6.41; N, 5.54; CH_3-O , 11.60; Gef. C, 76.05; H, 6.40; N, 5.24; CH_3-O , 11.38%. Molgew. nach Rast 270-296. $[\alpha]_D^{20} = -89^\circ$ ($c = 1$, Methanol). Cottoneneffekt positiv. Im IR zeigen die Banden bei 3520 cm^{-1} , 1380 cm^{-1} und 1120 cm^{-1} das Vorhandensein einer phenolischen Hydroxylgruppe an. UV: $310\text{ m}\mu$ (s) ($\log \epsilon 3.7$) und $272\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 4.25$). R_F -Werte: System 1: 0.66; 9: 0.17; 2: 0.23; 3: 0.72; 10: 0.54; 11: 0.55. Fluoreszenz im UV-Licht bei $250\text{ m}\mu$: hellblau. Die Anfärbung mit diazotierter Sulfanilsäure war rotviolett, die Anfärbung mit Dragendorff-Reagenz orange.

O,N-Diacetylderivat des Caaverins (X). 90 mg (II) wurden mit 1.5 ccm Pyridin und 1.5 ccm Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur acetyliert. Nach 48 Stdn. wurde die Lösung auf Eis gegossen und 12 Stdn. stehen gelassen. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und mit destilliertem Wasser gewaschen. Die Ausbeute betrug 108 mg; die Kristalle wurden aus heissem Methanol umkristallisiert. Die Verbindung kristallisierte in farblosen, feinen langen Nadeln vom Schmp. $236-238^\circ$ aus. $C_{21}H_{21}NO_4$ (351.4): Ber. C, 71.78; H, 6.02; N, 3.99; CH_3-CO , 24.5. Gef. C, 71.52; H, 6.02; N, 4.19; CH_3-CO , 21.18% (sauer verseift). IR 1625 cm^{-1} ($N-C-CH_3$),

1760 cm^{-1} ($Ar-O-C-CH_3$). Fluoreszenz bei $250\text{ m}\mu$: blau. (X) reagierte nicht mit diazotierter Sulfanilsäure. R_F -Wert System 1: 0.74.

Urethan des Caaverins (XI). 44.7 mg (II) wurden in 5 ccm Methanol gelöst und mit Diazomethan in ätherischer Lösung versetzt. Gleichzeitig wurde festes CO_2 zugegeben. Nach 24 Stdn. bei Zimmertemperatur wurde eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung kristallisierte in sehr feinen Nadeln vom Schmp. $245-246^\circ$ aus. Ausbeute 28 mg. $C_{19}H_{19}NO_4$ (324.3): Ber. C, 70.14; H, 5.84; N, 4.31; CH_3-O , 19.8. Gef. C, 69.10; H, 5.83; N, 4.60; CH_3-O , 19.94%. IR 3520 cm^{-1} ($-OH$), 1675 cm^{-1} ($N-C-OCH_3$). R_F -Wert System 1:

0.77; Fluoreszenz bei $250\text{ m}\mu$: blau. Die Anfärbung mit diazotierter Sulfanilsäure war blässviolett.

O-Methylderivat des Urethans (XII). 64.5 mg (XI) wurden in 20 ccm Methanol gelöst und mit einem Überschuss an Diazomethan in ätherischer Lösung versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel verdampft, es blieben 54 mg einer farblosen, in feinen Nadeln kristallisierenden Verbindung vom Schmp. $211-213^\circ$ zurück. $C_{20}H_{21}NO_4$ (339.4): Ber. C, 70.78; H, 6.24; N, 4.13; CH_3-O , 25.44. Gef. C, 70.39; H, 6.22; N, 4.64; CH_3-O , 25.44% $[\alpha]_D^{21} = -335^\circ$ ($c = 0$, 0.85, Chloroform) IR 1675 cm^{-1} ($N-C-OCH_3$). Fluoreszenz bei $250\text{ m}\mu$: bläulich. (XII) reagierte

nicht mit diazotierter Sulfanilsäure. R_F -Wert im System 1: 0.90.

Urethan vom N-Nornuciferin. 11.5 mg N-Nornuciferin wurden in 3 ccm Methanol gelöst und mit einem Überschuss an Diazomethan in ätherischer Lösung und etwas festem CO_2 versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Lösung eingedampft und der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen. Die Verbindung kristallisierte in feinen Nadeln vom Schmp. $213-214.5^\circ$. Ausbeute: 7.5 mg. $[\alpha]_D^{21} = -356^\circ$ ($c = 0.067$, Chloroform). Fluoreszenz bei $250\text{ m}\mu$: bläulich. Nicht anfärbbar mit diazotierter Sulfanilsäure. Misch-Schmp. von (XII) und dem Urethan des authentischen N-Nornuciferins: $208-212^\circ$ unter Zers., (XII) und das aus N-Nornuciferin erhaltene Urethan verhielten sich im System 4 gleich. Die IR-Spektren beider Verbindungen in KBr waren identisch.

3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyläthylamin (XIV). 90 g 3-Methoxy-4-benzyloxy-w-nitrostyrol (dargestellt nach Hey und Palluel¹⁸) wurden in 600 ccm wasser- und peroxidfreiem Tetrahydrofuran in der Wärme gelöst und nach dem Abkühlen langsam in eine Suspension von 42 g Lithiumalanat in 150 ml THF eingetropt. Nach Beendigung der Zugabe wurde das überschüssige Lithiumalanat mit 500 ccm Methanol unter Eiskühlung zersetzt und die Lösung mit 580 ccm 8n Schwefelsäure angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert. Nach Abdampfen der organischen Lösungsmittel

aus dem Filtrat wurde die verbliebene wässrige Phase durch Ausschütteln mit Äther von Neutralstoffen befreit und mit einer wässrigen Lösung des oben erhaltenen Niederschlages vereinigt. Nach Zugabe von wässr. Ammoniak wurde mit Äther extrahiert. Die vereinigten Auszüge wurden über K_2CO_3 getrocknet, auf 1/5 ihres Volumens eingeeengt und mit ätherischer Salzsäure versetzt. Dabei fielen 70 g Hydrochlorid aus (75% d.Th.) Schmp. 173–174°.

o-Nitrophenylacetylchlorid (XV). 50 g *o*-Nitrophenylessigsäure wurden mit 120 ccm wasserfreiem Benzol und 37 ccm gereinigtem Thionylchlorid versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluss erhitzt. (Bei Erhöhung der Reaktionszeit tritt Zersetzung des Säurechlorids ein). Nach Entfernung des Benzols und des überschüssigen Thionylchlorids im Vakuum wurde der Rückstand in 150 ccm Benzol aufgenommen, filtriert und in dieser Form für die Darstellung von (XVI) verwendet, da ein Versuch, das braun gefärbte Säurechlorid durch Destillation im Ölpumpenvakuum zu reinigen, zu einer heftigen Zersetzung führte.

N-(3-methoxy-4-Benzyl-oxy)-phenyläthyl-2-nitrophenylacetamid (XVI). Eine schwach alkalische Lösung von 37 g (XIV) in 120 ccm Wasser wurde abwechselnd mit kleinen Portionen von 70 ccm 20 proz. NaOH und dem aus 50 g *o*-Nitrophenylessigsäure dargestellten Säurechlorid (XV) unter Eiskühlung derart versetzt, dass die Lösung immer alkalisch blieb. Nach einer Stunde wurde mit Chloroform extrahiert, die Chloroformauszüge mit verdünnter Salzsäure gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde entweder in Benzol gelöst und über Aluminiumoxid filtriert oder aus Benzol und anschließend aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 37 g (70% d.Th.) Schmp. 125–127°. $C_{24}H_{24}N_2O_6$ (420.4): Ber. C, 68.65; H, 5.75; N, 6.60. Gef. C, 68.20; H, 5.65; N, 6.90%. IR 3440 cm^{-1} , (NH), 1665 cm^{-1} (C=O), 1510 cm^{-1} und 1338 cm^{-1} (NO_2).

1-(*o*-Nitrobenzyl)-6-methoxy-7-benzyl-oxy-3,4-dihydroisochinolin (XVIII). 260 g PCl_5 , gelöst in 1.1 l. Chloroform wurden bei ca. -10° mit einer Lösung von 85 g (XVI) in 600 ccm Chloroform langsam versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stdn. bei 0° und 7 Tage bei Zimmertemperatur gehalten. Danach wurde die Mischung auf Eis gegossen, die entstandene Emulsion durch Zugabe von Methanol zerstört und XVII mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und das zurückbleibende Öl mit Äthanol digeriert. Es kristallisierte eine gelbgrün gefärbte Verbindung vom Schmp. 204–206°, Zers., aus. Sie wurde in warmen Äthanol gelöst und durch Zugabe von Ammoniak bei p_H 8 in die schwerlösliche Base (XVIII) übergeführt. Die Fällung wurde durch Wasserzugabe und Kühlung vervollständigt. Ausbeute 53 g (65% d.Th.) Schmp. 121.5–123°. $C_{24}H_{22}O_4N_2$ (402.4): Ber. C, 71.62; H, 5.51; N, 6.96. Gef. C, 71.77; H, 5.54; N, 6.76%. IR: 1640 cm^{-1} (C=N), 1520 cm^{-1} und 1342 cm^{-1} (NO_2).

1-(*o*-Nitrobenzyl)-2-benzyl-6-methoxy-7-benzyl-oxy-3,4-dihydroisochinoliniumbromid (XIX). 17 g (XVIII) wurden in 100 ccm dest. Benzol gelöst, mit 24 ccm Benzylbromid versetzt und 4 Stdn. am Rückfluss erhitzt. Beim Erkalten kristallisierte die Verbindung in Form von orange-gelben Prismen aus. Ausbeute 17 g (70% d.Th.). Durch Ansäuern der eingeeengten Mutterlaugen mit ätherischer Salzsäure wurden weitere 4 g (XIX) erhalten. Gesamtausbeute 21 g (87% d.Th.) Schmp. 201–204° (Zers.). $C_{24}H_{22}N_2O_4Br$ (573.4): Ber. C, 64.80; H, 5.05; N, 4.89; Br, 13.93. Gef. C, 64.42; H, 5.25; N, 5.09; Br, 13.99%. IR (KBr) 1640 cm^{-1} (C=N), 1520 cm^{-1} und 1348 cm^{-1} (NO_2).

1-(*o*-Aminobenzyl)-2-benzyl-6-methoxy-7-benzyl-oxytetrahydroisochinolin (XX). 42 g (XIX) in 1 l. Methanol gelöst, wurden zunächst mit 11 g Natriumborhydrid versetzt. Nach beendeter Reduktion wurden 170 g Zinkstaub hinzugefügt und 600 ccm 4n Schwefelsäure zugegeben. Die erhaltene Lösung wurde weitere 6 Stdn. gerührt, dann unter Eiskühlung mit 400 ccm konz. wässr. Ammoniak alkalisch gemacht und mit ca. 5 l. Äther mehrmals extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und mit wasserfreiem Äthanol digeriert. (XX) kristallisierte in feinen Nadeln vom Schmp. 99–100°: Ausbeute 22 g (65% d.Th.). $C_{21}H_{22}N_2O_2$ (464.6): Ber. C, 80.14; H, 6.94; N, 6.03. Gef. C, 79.95; H, 7.09; N, 6.28%. IR: Die Banden bei 1640 cm^{-1} , 1520 cm^{-1} und 1342 cm^{-1} kommen nicht mehr vor. Dafür ist ein breites Maximum zwischen 3600 cm^{-1} und 3300 cm^{-1} (NH_2) aufgetreten. R_f -Wert im System 4: 0.77. Die Anfärbung mit diazotierter Sulfanilsäure war gelb.

D,L-Caaverin (XXIII). 1 g (XX) wurde in einem Gemisch aus 20 ccm Methanol und 20 ccm 2n Schwefelsäure gelöst. Dann wurde bei -5° mit einer Lösung von 0.15 g Natriumnitrit in 2 ccm Wasser diazotiert. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt und dann 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Schliesslich wurde es mit 1 g Zinkstaub und 3 ccm konz. Salzsäure versetzt und eine weitere Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung wurde mit Äther überschichtet, mit Ammoniak alkalisch gemacht, die Ätherphase abgetrennt und die wässrige Phase

noch mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton-Methanol aufgenommen. Nach kurzer Zeit kristallisierte 1·2-Dibenzyl-6-methoxy-7-benzyloxytetrahydroisochinolin (XXII) aus.

Die chromatographische Untersuchung der Mutterlaugen im System 8 zeigte, dass im wesentlichen zwei Produkte bei der Reaktion entstanden waren. Die unpolarere Verbindung erwies sich als identisch mit XXII. Die andere wurde in 40 ccm 96 proz. Äthanol gelöst, mit 2·5 ccm konz. Salzsäure versetzt und in Gegenwart von 0·8 g 5 proz. Palladium auf Kohle hydriert. Nach 12 Stdn. wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit Ammoniak alkalisch gemacht, mit Äther extrahiert und die vereinigten Ätherauszüge über Natriumsulfat getrocknet. Beim Einengen fielen 20 mg der Verbindung (XXIII) in farblosen Oktaedern aus.

Das chromatographische Verhalten in den Systemen 1, 2, 3, 6, 10, 11 sowie der Vergleich der UV- und IR-Spektren zeigten, dass XXI und Caaverin identisch waren.