

237. Konstitution und absolute Konfiguration der Rhoeadin-Alkaloide (+)-Alpinigenin und (+)-*cis*-Alpinigenin¹⁾

von Hasso Rönsch

Akademie der Wissenschaften der DDR, Forschungszentrum für Molekularbiologie und Medizin,
Institut für Biochemie der Pflanzen, Halle/Saale, Weinbergweg

Armin Guggisberg, Manfred Hesse und Hans Schmid †

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

(22. VIII. 77)

The constitution and absolute configuration of the rhoeadine alkaloids (+)-alpinigenine and (+)-*cis*-alpinigenine.

Summary

The fundamental structure of the hemi-acetal phenylbenzazepine alkaloid (+)-alpinigenine (**1**), isolated from *Papaver bracteatum* LINDL., was derived essentially from ¹H-NMR.- and mass-spectra of **1** and its derivatives **7**, **10** and **14** (cf. Scheme 2). The positioning of the four methoxy groups in the two aromatic rings could be deduced from the ¹H-NMR.-spectra of the *N*-oxides **14** and **15** in which, as a result of favourable sterical and conformational behaviour, an interaction exists between the *N*-oxide oxygen atom and one of the two ortho protons in ring C.

The B/D-*trans*-fused **1** undergoes isomerization in 1*N* HCl to *cis*-alpinigenine (**16**). A stereochemical correlation between bases in the *trans*- and *cis*-series was enabled via an *Emde* degradation of the corresponding methylacetal-methyliodides **21** resp. **19** leading to the enantiomeric isochroman derivatives **22** resp. **23** which are achiral at C(2) (Scheme 4).

The configuration at C(14) in the hemi-acetals (eg. **1** and **16**) and the methyl ethers (eg. **7** and **8**) is discussed in detail (cf. Scheme 7). (+)-Alpinigenine (**1**) has the (1*S*, 2*R*, 14*R*) configuration and (+)-*cis*-alpinigenine (**16**), in chloroform or acetone solution, the (1*R*, 2*R*, 14*R*) configuration.

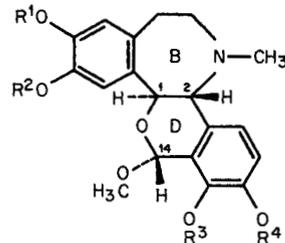
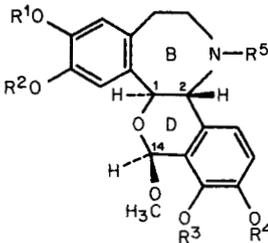
1. Einleitung. - Oberirdische Pflanzenteile des dunkelroten Staudenmohns, *Papaver bracteatum* LINDL. [3], können neben dem stets als Hauptalkaloid vorhandenen, pharmazeutisch zunehmend interessanten Morphinan-Alkaloid Thebain [4] die Benzazepin-Base Alpinigenin (**1**) enthalten, welche ursprünglich als Alkaloid E bezeichnet worden ist [5] [6].

¹⁾ XII. Mitt. über *Papaver bracteatum* LINDL. (Halle); XI. Mitt., s. [1].
166. Mitt. über organische Naturstoffe (Zürich); 165. Mitt. s. [2].

P. bracteatum ist ein Beispiel für infraspezifische chemische Differenzierung. So zeigen Keimlinge und Jungpflanzen bis zum Alter von etwa drei Monaten ein vielfältiges Alkaloidspektrum, das sich im Zuge der Individualentwicklung in Abhängigkeit vom genetisch bedingten Typ frühzeitig in Richtung auf Thebain bzw. Thebain und Alpinigenin vereinfacht [5].

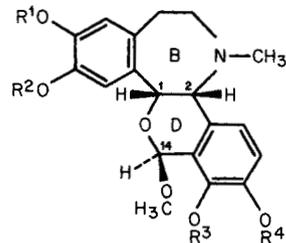
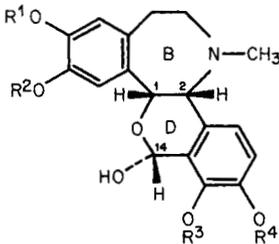
Aufgrund der Konstitution, über deren Aufklärung bereits kurz berichtet wurde [7], gehört Alpinigenin zu den etwa 30 für die Gattung *Papaver* charakteristischen Basen vom Rhoeadin- und Papaverrubin-Typ (*Schema 1*) [8] [9], in denen eine 1-Benzyl-isochinolin-Struktur, die biogenetische Ausgangsform aller typischen *Papaver*-Alkaloide, durch Ringerweiterung und oxydative Cyclisierung zum Isochromano[3.4-*a*]tetrahydro-3-benzazepin modifiziert ist (zur Biosynthese vgl. [1] [10] [11]).

Schema 1. Allgemeine Formeln der Rhoeadin- und Papaverrubin-Alkaloide



- 4 (1*S*,2*R*,14*S*); B/D = *trans*
 11 Alpinin: R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁵ = CH₃
 28 Glaudin: R¹ = R² = R⁵ = CH₃, R³ + R⁴ = CH₂
 31 Papaverrubin B: R¹ = R² = CH₃, R³ + R⁴ = CH₂, R⁵ = H
 32 Papaverrubin D: R¹ = CH₃, R² = R⁵ = H, R³ + R⁴ = CH₂
 33 Isorhoeadin: R¹ + R² = CH₂, R³ + R⁴ = CH₂, R⁵ = CH₃

- 5 (1*S*,2*R*,14*R*); B/D = *trans*
 27 14-*epi*-Glaudin: R¹ = R² = CH₃, R³ + R⁴ = CH₂



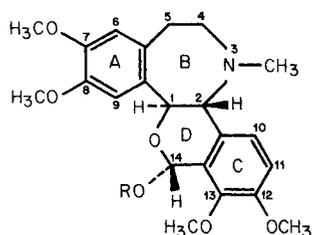
- 2 (1*R*,2*R*,14*R*); B/D = *cis*
 13 Rhoegenin: R¹ + R² = CH₂, R³ + R⁴ = CH₂
 6 R¹ + R² = CH₂, R³ + R⁴ = CH₂,
 $\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2 I^\ominus$, 14*S*

- 3 (1*R*,2*R*,14*S*); B/D = *cis*
 9 Rhoeadin: R¹ + R² = CH₂, R³ + R⁴ = CH₂
 29 Oreodin: R¹ = R² = CH₃, R³ + R⁴ = CH₂

Die relative Konfiguration der Rhoeadin-Basen wurde im wesentlichen aus den ¹H-NMR.-Spektren abgeleitet [12] [13]. Während in der B/D-*cis*-Gruppe (allg. Formeln 2 und 3, *Schema 1*) zwischen den Protonen an C(1) und C(2) kleine Kopplungskonstanten ($J_{1,2} = 1,5-2,5$ Hz) auftreten, beobachtet man bei den B/D-*trans*-Isomeren (allg. Formeln 4 und 5, *Schema 1*), die mit siedender 1*N* HCl einer

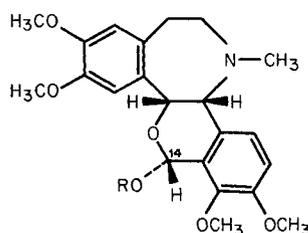
irreversiblen *trans-cis*-Isomerisierung unterliegen, generell $J_{1,2} = 8,5-9,5$ Hz. Darüber hinaus existieren nur in der *trans*-Reihe sowohl instabile, mit sehr verdünnter Säure in Methanol epimerisierbare, natürlich vorkommende Methyläther der allg. Formel 4, als auch deren thermodynamisch stabilen, durch *O*-Methylierung von Halbacetalen erhältlichen C(14)-Epimeren der allg. Formel 5. Die relative Konfiguration der stabileren 14-*epi*-Basen an C(14) und C(1) ist gekennzeichnet durch eine *syn*-Anordnung²⁾ des Protons an C(1) und des anomeren (axialen) Methoxyrestes an C(14), was zu einer zusätzlichen negativen Abschirmung dieses Protons führt ($\Delta\delta = 0,4$ ppm) [13].

Die zu Beginn unserer Untersuchungen noch unbekannt absolute Konfiguration konnte in der Folgezeit für eine B/D-*cis*-Verbindung, nämlich Rhoegeninmethojodid (6) mittels Röntgenstrukturanalyse als (1*R*, 2*R*, 14*S*) spezifiziert werden [14]. Noch ungeklärt blieb die Konfiguration am anomeren C(14) in dem dem untersuchten Methojodid zugrundeliegenden Halbacetal Rhoegenin sowie den entsprechenden Methyläthern der B/D-*cis*-Reihe (zur Diskussion dieser Problematik vgl. Kap. 3).



- 1 R = H (1*S*, 2*R*, 14*R*)-(+)-Alpinigenin
 7 R = CH₃
 10 R = COCH₃
 14 R = H, $\begin{matrix} \oplus \\ \text{N} \\ \ominus \end{matrix} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{O} \end{matrix}$
 15 R = CH₃, $\begin{matrix} \oplus \\ \text{N} \\ \ominus \end{matrix} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{O} \end{matrix}$
 21 R = CH₃, $\begin{matrix} \oplus \\ \text{N} \\ \ominus \end{matrix} (\text{CH}_3)_2$
 30 R = H, $\begin{matrix} \oplus \\ \text{N} \\ \ominus \end{matrix} (\text{CH}_3)_2$

Schema 2



- 8 R = CH₃, 14-*epi*
 16 R = H, (1*R*, 2*R*, 14*R*)-*cis*-Alpinigenin
 17a R = H, $\begin{matrix} \oplus \\ \text{N} \\ \ominus \end{matrix} (\text{CH}_3)_2$
 17b R = H, $\begin{matrix} \oplus \\ \text{N} \\ \ominus \end{matrix} (\text{CH}_3)_2$, 14-*epi*
 18 R = H; $\begin{matrix} \oplus \\ \text{N} \\ \ominus \end{matrix} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$; *cis*-Alpinigenin-*N*-oxid A
 19 R = CH₃; $\begin{matrix} \oplus \\ \text{N} \\ \ominus \end{matrix} (\text{CH}_3)_2$, 14-*epi*
 20 R = H; $\begin{matrix} \oplus \\ \text{N} \\ \ominus \end{matrix} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$, *cis*-Alpinigenin-*N*-oxid B, (14*R*) oder (14*S*)

Auch auf die absolute Konfiguration der B/D-*trans*-Verbindungen, z. B. Alpinigenin (1, Schema 2) konnte aus der genannten Röntgenstrukturanalyse nicht geschlossen werden, da eine stereochemische Korrelation von B/D-*cis*- und B/D-*trans*-Benzazepinen bisher fehlte. So war insbesondere unbekannt, an welchem Chiralitätszentrum, C(1) oder C(2), im Verlauf der H⁺-katalysierten *trans* → *cis*-Isomerisierung eine Konfigurationsumkehr eintritt.

²⁾ Unter *syn*- bzw. *anti*-Anordnung sollen Konformationen verstanden werden, in denen sich die beeinflussenden Gruppen auf derselben Seite bzw. auf entgegengesetzten Seiten der Hauptebene des Ringes D befinden.

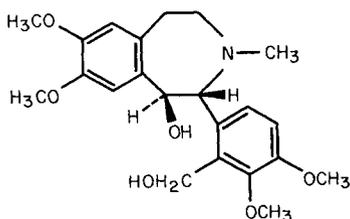
Gegenstand dieser Mitteilung ist neben den früheren Befunden zur Ermittlung der Grundstruktur von Alpinigenin [7] auch ein Abbau der Methojide von *O*-Methyl-alpinigenin (**7**) und *O*-Methyl-*cis*-alpinigenin (**8**) nach *Emde*, welcher im Ergebnis eine Epimerisierung an C(1) beweist und damit eine konfigurative Zuordnung vor allem auch der *trans*-Basen ermöglicht [15]. Weitere Untersuchungen dienen der Klärung der sterischen Verhältnisse am anomerem C-Atom (C(14)) der cyclischen Halbacetale, die in Lösung einem labilen Ring-Kette-Tautomeriegleichgewicht unterliegen.

2. Konstitution von (+)-Alpinigenin (1). - Aus getrockneten Kapseln von *P. bracteatum*, aber auch aus gesammeltem Milchsaft sowie anderen oberirdischen Pflanzenteilen konnte durch Extraktion mit CH_2Cl_2 und nachfolgender säulenchromatographischer Abtrennung (vgl. exper. Teil) von Thebain ein Alkaloid ($M=401$, $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_6$) vom Smp. 186,5-187°, $[\alpha]_D^{22} = +306^\circ$ ($c=1,08$, CH_3OH) isoliert werden [7], das später durch IR.- und DC.-Vergleich mit Alpinigenin (**1**) aus *P. alpinum* [16] identifiziert werden konnte³⁾.

Alpinigenin zeigt im IR. (CCl_4) OH^- (ν_{OH} 3484 (assoz.) und 3610 (frei) cm^{-1}) jedoch keine Carbonyl-Absorptionen. Das UV.-Spektrum ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) mit Maxima bei 230 nm ($\log \epsilon = 4,15$) und 284 (3,75) und Minima bei 224 (4,14) und 260 (3,27) erfährt in 10proz. Schwefelsäure und in 0,1N alkoholischer Natriumhydroxid-Lösung praktisch keine Veränderungen. Es ist ähnlich demjenigen von Rhoeadin (**9**) [12]. **1** enthält 4 OCH_3 - und 1 $\text{N}-\text{CH}_3$ -Rest (NMR.-Evidenz; *Zeisel*-Bestimmungen).

Mit Acetanhydrid/Pyridin wird **1** in die *O*-Acetylverbindung **10** ($M=443$; mit infraroter CO-Absorptionsfrequenz bei 1751 cm^{-1}) übergeführt. Wird **1** mit heisser methanolischer Salzsäure behandelt, so entsteht der Methyläther **7** ($M=415$)⁴⁾. Bei der Bildung von **7** und **10** ist die gleiche Hydroxylgruppe involviert, nämlich diejenige des Halbacetals an C(14)⁵⁾.

Bei der Reduktion von Alpinigenin (**1**) mit NaBH_4 oder LiAlH_4 erhält man das Diol **12** ($M=403$) mit infraroten OH-Absorptionen bei 3458, 3563 und 3588 cm^{-1} .



12

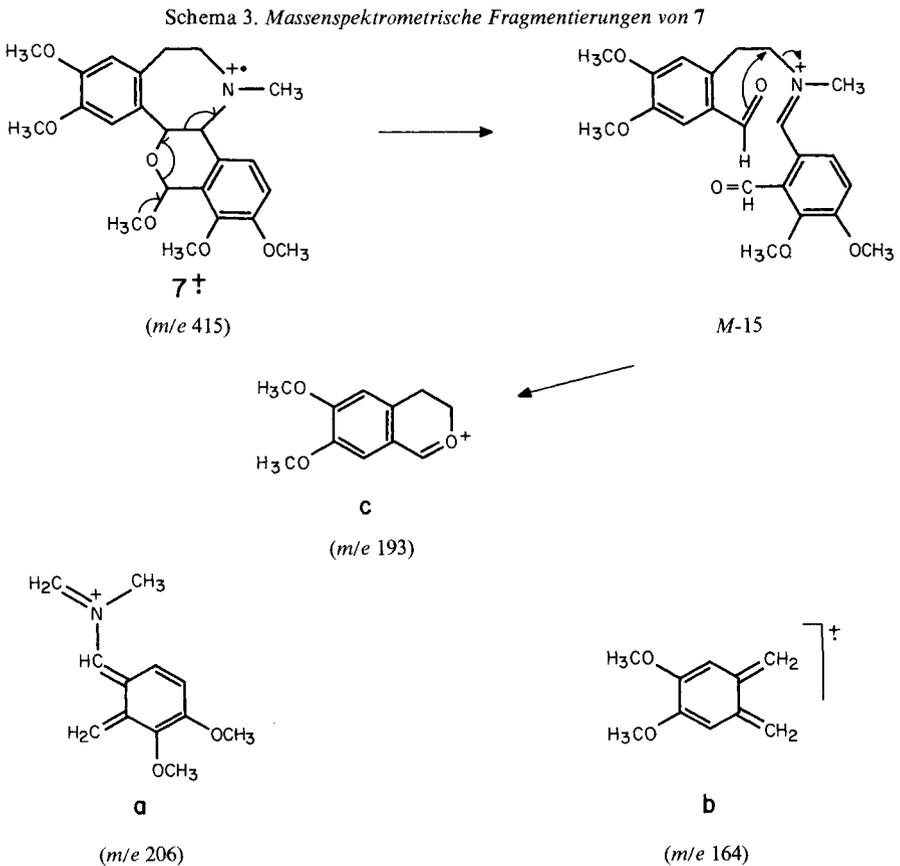
³⁾ Privatmitteilung von Herrn Prof. F. Šantavý, Olomouc, ČSSR, vgl. [10].

⁴⁾ Das so erhaltene *O*-Methyl-alpinigenin (**7**) ist mit dem instabilen Alkaloid Alpinin (**11**) aus *P. alpinum ssp. sendtneri* [17] sicher nicht identisch; bei **7** handelt es sich vermutlich um 14-*epi*-Alpinin. Ob es in der Natur vorkommt, wurde bisher nicht mit Sicherheit festgestellt, vgl. hierzu [16] [17].

⁵⁾ Atombezeichnung entsprechend [9b].

Die Benzazepin-Struktur von **1** wurde durch das massenspektroskopische Verhalten verifiziert, das weitgehend demjenigen von Rhoegenin (**13**) entspricht, wenn berücksichtigt wird, dass letzteres anstelle von vier Methoxygruppen zwei Methylendioxyreste besitzt. So entsprechen den Rhoegenin-Piken m/e 163, 192 und 206 – die Alpinigenin-Pike m/e 179 ($C_{10}H_{11}O_3$), 208 ($C_{11}H_{14}NO_3$) bzw. 222 ($C_{12}H_{16}NO_3$). Im Spektrum von **1** treten ferner Pike bei m/e 206 ($C_{12}H_{16}NO_2$, **a**) und m/e 164 ($C_{10}H_{12}O_2$, **b**) auf. Die Alpinigenin-Derivate **7**, **10** und **12** geben entsprechend modifizierte Spektren (vgl. [18] und exper. Teil).

Besonders typisch für *O*-Methyl-rhoeadin-Alkaloide ist die Bildung des stickstofffreien Ions **c** (für **7**: m/e 193 = 100%), die unter Nachbargruppenbeteiligung abläuft, Schema 3 (vgl. [18] [19]).



Die Massenspektren zeigen somit, dass Alpinigenin das in Formel **1** wiedergegebene Skelett mit der Verteilung von je zwei Methoxygruppen auf je einen aromatischen Ring besitzt. Die Stellung der Methoxygruppen liess sich aus den 60- und 100-MHz-¹H-NMR.-Spektren (Tab. 1) ableiten. Man erkennt aus den Spektren von **1** und **7**, dass jeder der beiden aromatischen Ringe je zwei Protonen

besitzt; in einem (A oder C) sind sie *para*-ständig (Singulette), im anderen (C oder A) sind sie benachbart angeordnet (Entkopplungsexperimente). Eine Entscheidung zwischen den vier noch möglichen Anordnungen für die vier kernständigen Methoxygruppen brachte das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der *N*-Oxide **14** und **15** (Tab. 1). **14** ($M=417$) wurde durch Behandlung von **1** mit Perbenzoesäure bereitet. Ganz analog erhielt man aus **7** das Methyläther-*N*-oxid **15** ($M=433$). Modellbetrachtungen zeigen, dass von den 8 Protonen des methoxyfrei gedachten *N*-Oxids unabhängig von der relativen Konfiguration der vier chiralen Zentren nur das dem *N*-Oxid-Sauerstoffatom nächst benachbarte, zu ihm koplanare Proton an C(10) infolge negativer Abschirmung eine deutliche Verschiebung nach kleineren Feldstärken erleiden kann⁶⁾ (vgl. [20]). Die Spektren von **14** bzw. **15** zeigen, dass dies der *A*-Teil des aromatischen *AB*-Systems ist ($\Delta\delta = -0,8$ ppm), was durch ein Entkopplungsexperiment bestätigt wurde. Selbstverständlich erfahren auch die Signale der Protonen an C(2)⁷⁾ und der N-CH_3 -Gruppe eine Verschiebung nach kleineren Feldstärken.

3. Verlauf der B/D-*trans* \rightarrow *cis*-Isomerisierung, Emde-Abbau. - Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **1** bzw. **7** bilden die Protonen an C(1) und C(2) ein *AB-qa* ($J_{1,2} = 9$ Hz). Damit gehört Alpinigenin (**1**) zur Reihe der durch Säure isomerisierbaren B/D-*trans*-Alkaloide (vgl. **4**). Beim 1,5stdg. Erhitzen von **1** mit 1 N HCl bildet sich in etwa 60proz. Ausbeute *cis*-Alpinigenin (**16**, $M=401$)⁸⁾. In den NMR.-Spektren verschiedener B/D-*cis*-Verbindungen (vgl. Tab. 1, **8**, **16** bis **20**) koppeln die Protonen an C(1) und C(2) mit der erwarteten geringen Kopplungskonstante, die aber überraschend zwischen ca. 0 Hz über 0,8 Hz (bei **16**) bis 2,5 Hz (bei **8**) variiert. Das Signal des Protons an C(2) ($\delta = 3,11$ ppm) wird nach Protonierung des benachbarten N-Atoms mit Trifluoressigsäure nach kleinerem Feld verschoben ($\Delta\delta = -0,87$ ppm). **16** dürfte mit dem unvollständig charakterisierten *cis*-Alpinigenin [21] identisch sein. Das totalsynthetisch erhaltene *cis*-Alpinigenin [22] zeigt das gleiche NMR.-Spektrum wie **16**. Im Massenspektrum zeigen sowohl **16** als auch sein mit verdünnter methanolischer Salzsäure hergestellter Methyläther **8** keine signifikanten Unterschiede zu den entsprechenden *trans*-Verbindungen.

Es ist bereits hervorgehoben worden, dass eine B/D-*trans* \rightarrow *cis*-Umlagerung durch Epimerisierung an C(1) oder C(2) realisiert werden könnte. Während Pfeifer [23] aus Deuterierungsversuchen Konfigurationsumkehr an C(2) ableitete, kamen Santavy *et al.* [24] durch empirischen Vergleich der ORD.-Spektren von Rhoeadin- und Phthalidisochinolin-Alkaloiden sowie Shamma *et al.* [25] durch Anwendung der «aromatic chirality»-Methode zum entgegengesetzten Ergebnis.

⁶⁾ Es existieren auch Konformationen, in denen überhaupt kein aromatisches Proton nennenswert positiv oder negativ abgeschirmt sein sollte.

⁷⁾ Die Signale der Protonen an C(4) liessen sich nicht mit Sicherheit lokalisieren.

⁸⁾ In [15] wurde *cis*-Alpinigenin (**16**) als 1-*epi*-Alpinigenin bezeichnet.

Die in unserer vorläufigen Mitteilung [7] angegebene Beständigkeit von **1** gegenüber 1 N HCl beruhte im wesentlichen auf ungenügender Erhitzungsdauer. Auch die in der Literatur angegebene Isomerisierungsbedingung - 1 Std. Kochen unter Rückfluss mit 1 N HCl [21] - erwies sich bei **1** als noch nicht optimal. Nach dieser Zeitspanne liessen sich dünnschichtchromatographisch noch fast 50% **1**, nach 90 Min. noch ca. 20% sowie in zunehmender Menge mehrere Zersetzungsprodukte nachweisen.

Tabelle 1. $^1\text{H-NMR}$ -Daten (δ -Werte in ppm auf internes Tetramethylsilan bezogen)Falls nicht anders vermerkt, wurde in CDCl_3 bei 60 MHz aufgenommenEs wurden nur die wichtigsten Signale tabelliert; weggelassen wurden arom. Methoxy- ($\delta = 3,8\text{--}4,0$) und Methylprotonen ($\delta = 2,5\text{--}3,8$) s = Singulett, d = Dublett, qa = Quartett, m = Multiplett; Kopplungskonstante J (Hz)

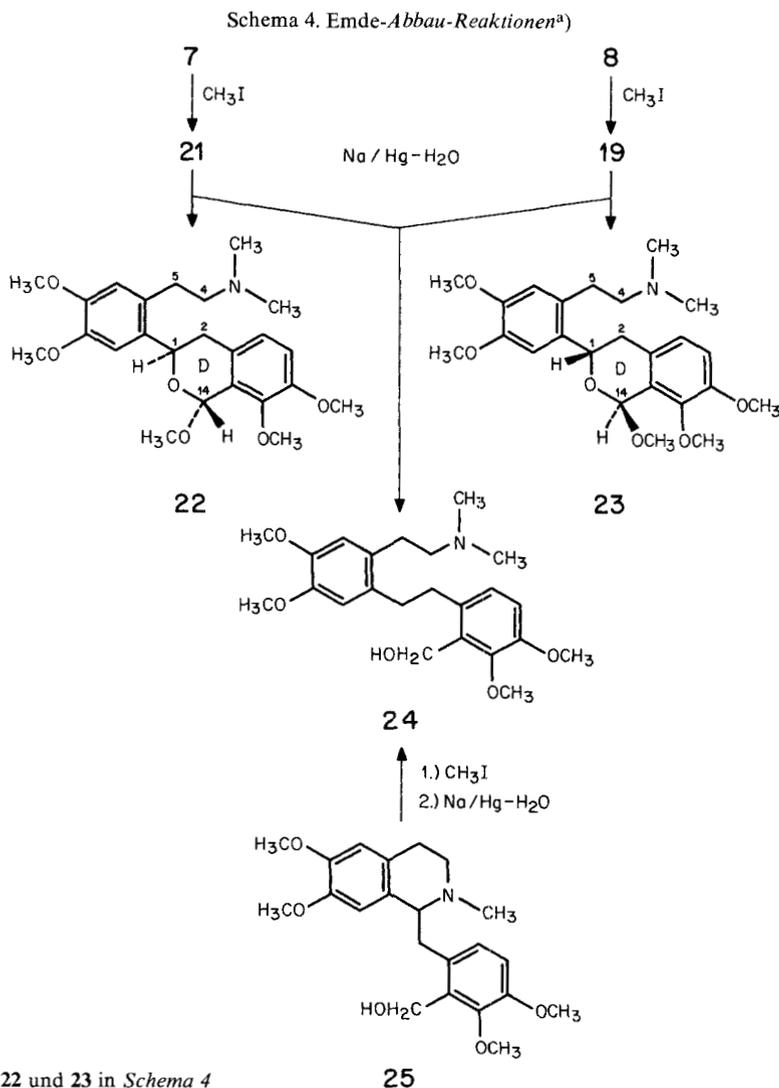
Verbindung	H-C(6)	H-C(9)	H-C(10)	H-C(11)	H-C(1)	H-C(2)	H-C(14)	$\text{CH}_3\text{O-C(14)}$	NCH_3
1 (100 MHz) Alpinigenin	6,55/1H <i>s</i>	7,11/1H <i>s</i>	7,13/1H <i>d</i> ; $J = 8,5$	6,78/1H <i>d</i> ; $J = 8,5$	5,69/1H <i>d</i> ; $J = 9,0$	3,95/1H <i>d</i> ; $J = 9,0$	6,28/1H <i>s</i>	-	2,28/1H <i>s</i>
7 (1-Methyläther)	6,73/1H <i>s</i>	7,37/1H <i>s</i>	7,25/1H <i>d</i> ; $J = 8,5$	6,95/1H <i>d</i> ; $J = 8,5$	5,61/1H <i>d</i> ; $J = 9,5$	4,02/1H <i>d</i> ; $J = 9,5$	5,87/1H <i>s</i>	3,57/3H <i>s</i>	2,32/3H <i>s</i>
14 (1-N-Oxid)	6,57/1H <i>s</i>	6,97/1H <i>s</i>	8,19/1H <i>d</i> ; $J = 8,5$	6,90/1H <i>d</i> ; $J = 8,5$	5,65/1H <i>d</i> ; $J = 9,0$	4,84/1H <i>d</i> ; $J = 9,0$	6,57/1H <i>s</i>	-	3,53/3H; <i>s</i> (oder 2,98)
15 (7-N-Oxid)	6,80/1H <i>s</i>	7,38/1H <i>s</i>	8,43/1H <i>d</i> ; $J = 8,5$	7,06/1H <i>d</i> ; $J = 8,5$	5,41/1H <i>d</i> ; $J = 8,5$	4,91/1H <i>d</i> ; $J = 8,5$	6,03/1H <i>s</i>	3,64/3H <i>s</i>	3,39/3H <i>s</i>
21 (7-Methojodid)	6,81/1H <i>s</i>	7,16/1H <i>s</i>	7,54/1H <i>d</i> ; $J = 9,0$	7,08/1H <i>d</i> ; $J = 9,0$	5,62/1H <i>d</i> ; $J = 7,0$	5,05/1H <i>d</i> ; $J = 7,0$	5,95/1H <i>s</i>	3,63 <i>s</i>	2,98/3H; 3,63/6H 2 <i>s</i>
30 (1-Methojodid) $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$	6,74/1H <i>s</i>	7,07/1H <i>s</i>	7,22/1H <i>d</i> ; $J = 8,5$	6,97/1H <i>d</i> ; $J = 8,5$	5,45/1H <i>d</i> ; $J = 7,0$	5,10/1H <i>d</i> ; $J = 7,0$	6,35/1H <i>s</i>	-	2,94/3H; 3,40/3H; 2 <i>s</i> (^c)

B/D-trans-Derivate

B/D- <i>cis</i> -Derivate								
8 (16-Methyläther)	6,73/1H <i>s</i>	6,89/1H <i>s</i>	7,05/2H <i>AB-qa; J = 8,5</i>	5,20/1H <i>d; J = 2,5</i>	3,83/1H <i>d; J = 2,5</i>	5,86/1H <i>s</i>	3,61/3H <i>s</i>	2,29/3H <i>s</i>
16 <i>cis</i> -Alpinigenin	6,64/2H <i>s</i>	6,64/2H <i>s</i>	6,84/2H <i>s</i>	4,55/1H <i>d; J ≈ 0,8^{a)}</i>	3,11/1H <i>d; J = 0,8^{a)}</i>	6,29/1H <i>s^{c)} d^{d)}</i>	-	2,14/3H <i>s</i>
16 in CDCl ₃ + D ₂ O + CF ₃ COOH	6,64/1H <i>s</i> (oder 6,69)	6,69/1H <i>s</i> (oder 6,64)	6,94/2H <i>AB-qa; J = 8,5^{a)}</i>	4,77/1H ^{a)}	3,98/1H ^{a)}	6,28/1H <i>s</i>	-	2,79/3H <i>s</i>
17a CDCl ₃ /CD ₃ OD 4:1, 100 MHz	6,71/1H <i>s</i>	6,80/1H <i>s</i>	7,38/1H <i>d; J = 8,5</i>	4,98 und 2 _s	4,95/2H	6,56/1H <i>s</i>	-	3,45/3H; 3,21/3H 2 _s
17b CDCl ₃ /CD ₃ OD 4:1, 100 MHz	6,71/1H <i>s</i>	6,88/1H <i>s</i>	7,38/1H <i>d; J = 8,5</i>	5,60/1H <i>s</i>	4,89/1H <i>s</i>	6,28/1H <i>s</i>	-	3,47 + 3,40/6H 2 _s
18 (16-N-Oxid A)	6,71/2H; <i>s^{a)}</i>	(oder 6,91)	6,91/2H; <i>s^{a)}</i> (oder 6,71)	4,77/1H <i>d; J = 1,4</i>	4,34/1H <i>d; J = 1,4</i>	6,46/1H <i>s</i>	-	3,25/3H <i>s</i>
19 (8-Methojodid)	6,72/1H <i>s</i>	6,78/1H <i>s</i>	7,59/1H <i>d; J = 8,5</i>	5,46/1H ^{a)}	5,22/1H ^{a)}	5,80/1H <i>s</i>	3,58/3H <i>s</i>	2,93/3H; 3,64/3H 2 _s (breit)
20 (16-N-Oxid B)	6,60/1H <i>s</i>	6,86/1H <i>s</i>	7,71/1H <i>d; J = 8,5</i>	5,43/1H ^{a)}	4,49/1H ^{a)}	6,27/1H <i>s</i>	-	2,73/3H <i>s</i>
22 (<i>Emde</i> -Produkt) 100 MHz	6,72/1H <i>s</i>	7,09/1H <i>s</i>	6,86/2H <i>AB-qa; J = 8,5</i>	5,41/1H <i>d × d</i> <i>J_{aa} = 11</i> <i>J_{ae} = 5</i>	nicht zu- geordnet	5,81/1H <i>s</i>	3,58/3H <i>s</i>	2,30/6H <i>s</i>
12 Alpinigenin-diol	6,77/1H <i>s</i>	7,31/1H <i>s</i>	7,02/2H <i>AB-qa; J = 8,5^{a)}</i>	5,36/1H <i>d; J = 7,5</i>	4,67/1H <i>d; J = 7,5</i>	5,01/2H <i>AB-qa; J = 12</i> ^{-b)}	-	2,06/3H <i>s</i>
24 Dibenzyl-Derivat	6,61/1H <i>s</i> (oder 6,65)	6,65/1H <i>s</i> (oder 6,61)	6,82/2H <i>AB-qa; J = 8,5</i>	2,87/4H <i>s</i>	2,87/4H <i>s</i>	4,22/2H <i>s</i>	-	2,31/6H <i>s</i>

^{a)} Schlecht aufgelöstes Signal. ^{b)} Mit D₂O austauschbares H, δ = 4,28/1H/OH; *s*. ^{c)} Etwas verbreitertes Signal. ^{d)} Mit D₂O verschärftes Signal.

Dennoch erschien eine eindeutige stereochemische Korrelation der beiden Diastereomeren-Reihen wünschenswert, da empirische ORD.-Vergleiche Fehler nicht ausschliessen und andererseits bei zu grossem Abstand der beiden aromatischen Chromophore offenbar nicht sicher ist, ob "exciton splitting" oder zwei unabhängige Chromophore vorliegen (vgl. [26]). Hierzu wurden die Methyläthermethojodide **21** (B/D-*trans*) und **19** (B/D-*cis*) in wässriger Lösung mit Natriumamalgam bei 20° einem *Emde*-Abbau unterworfen, der die an C(2) achiralen, enantiomeren Hydrogenolyseprodukte **22** ($M=431$) bzw. **23** ($M=431$) lieferte [15]. Das massenspektrometrische Verhalten von **22** bzw. **23** ist ganz durch eine



^{a)} Für **22** und **23** in *Schema 4*
Rhoeadin-Numerierung.

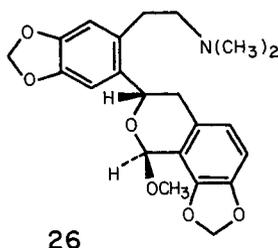
Spaltung der C(5)-C(4)-Bindung geprägt, bei der als N-haltiges Fragment m/e 58 (C_8H_8N) als Basispektrum auftritt. Im 1H -NMR.-Spektrum bilden die Protonen an C(1) und C(2) ein ABX -System, von dem der X -Teil als qa bei 5,41 ppm ($J_{AX} = 11$ Hz, $J_{BX} = 5$ Hz) gut erkennbar ist. Als Nebenprodukt trat beim *Emde*-Abbau von **21** und **19** - bei letzterem in erheblicher Menge - das durch zusätzliche Hydrogenolyse des Ringes D und der anomeren Methoxygruppe gebildete Dibenzylderivat **24** ($M = 403$) auf (*Schema 4*).

Die Struktur von **24** wurde durch Synthese aus dem total-synthetisch zugänglichen [1] 2'-Hydroxymethyl-laudanin (**25**) bewiesen. Das Produkt des *Emde*-Abbaus von **25**-Methojodid ist identisch mit **24** (IR.-Spektren, Smp., DC.-Verhalten).

Nimmt man an, dass im Zuge der B/D-*trans*→*cis*-Isomerisierung Konfigurationsumkehr an C(2) eintritt und in **7** und **8** übereinstimmende Konfiguration an C(14) besteht, dann müssen die *Emde*-Produkte **22** und **23** identisch sein. Diastereomere entstehen folglich, wenn **7** und **8** C(14)-Epimere darstellen. Diastereomere entstehen aber auch dann, wenn die säurekatalysierte Epimerisierung an C(1) erfolgt und in **7** und **8** übereinstimmende Konfiguration an C(14) vorliegt. Schliesslich existiert als vierte Möglichkeit, dass neben Konfigurationsänderung an C(1) auch eine Konfigurationsumkehr an C(14) eingetreten ist. In diesem und nur in diesem Falle müssten sich die Verbindungen **22** und **23** wie Antipoden verhalten. In der Tat ergibt sich aus allen physikalischen und chemischen Eigenschaften von **22** bzw. **23**, dass die letztgenannte Möglichkeit vorliegt. Die Verbindungen **22** und **23** zeigen übereinstimmende Smp., Verhalten im DC., IR., Massen- und 1H -NMR.-Spektren. Die spezifischen Drehungen, die Rotationsdispersionskurven und der Zirkulardichroismus besitzen dagegen entgegengesetzte Vorzeichen bei im Rahmen der exper. Fehler numerisch gleichen Absolutwerten⁹⁾.

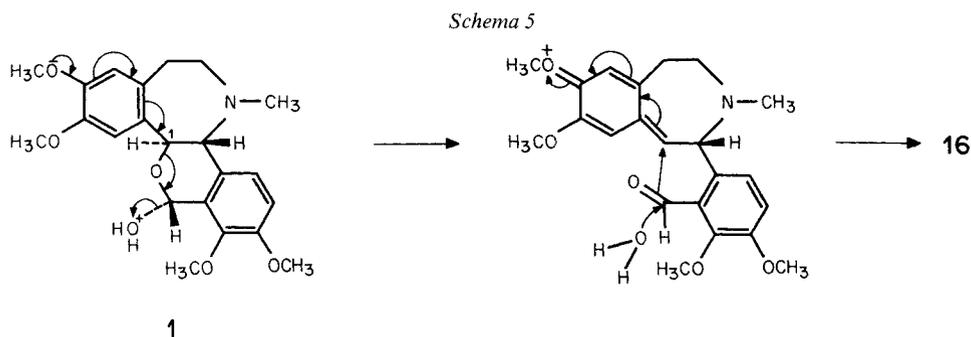
Aufgrund der alkalischen Abbaubedingungen kann als sicher angenommen werden, dass bei der Überführung von **7** in **22** bzw. von **8** in **23** die Konfiguration an C(14) erhalten bleibt.

Es sei noch erwähnt, dass der *Emde*-Abbau von Rhoeadinmethojodid die *Emde*-Base **26** liefert, die konstitutionell **22** und **23** entspricht [26-28]; eine Korrelation der absoluten Konfiguration von **26** mit **23** wurde bisher nicht durchgeführt. Aus Isorhoeadin (**33**) wurde auf analoge Weise das entsprechende C(14)-Epimere erhalten [26] [28] [29].



⁹⁾ Beide Verbindungen besitzen bei etwa 285 nm *Cotton*-Effekte mit entgegengesetzten Vorzeichen, $a = +60,6$ (**22**) bzw. $-67,6$ (**23**), und auch bei kürzeren Wellenlängen verlaufen die Kurven spiegelbildlich zueinander. Gleiches gilt für die CD.-Kurven (vgl. exper. Teil).

Als Mechanismus der säurekatalysierten Umlagerung kann derjenige in *Schema 5* angenommen werden.

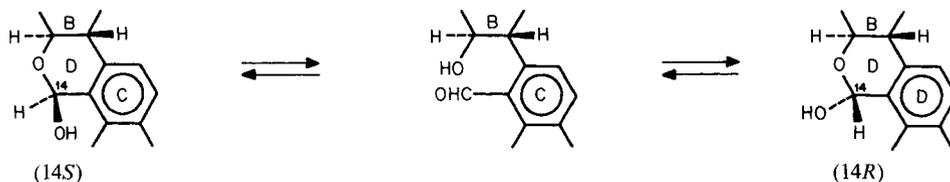


Die oben erhaltenen Resultate am (+)-Alpinigenin (**1**) lassen sich im Hinblick auf die Konfiguration der drei chiralen Zentren C(1), C(2) und C(14) wie folgt zusammenfassen: Die gegenseitige relative Anordnung der Wasserstoffatome an C(1) und C(2) wurde durch $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen sichergestellt. Dann sind diese beiden Atome in (+)-Alpinigenin (**1**) zueinander *trans*- und im *cis*-Alpinigenin (**16**) *cis*-ständig angeordnet. Aus den Ergebnissen des *Emde*-Abbaus der beiden Methyläther **7** (B/D-*trans*-Reihe) und **8** (B/D-*cis*-Reihe) folgt, dass in den beiden Produkten **22** (aus *trans*-Reihe) und **23** (aus *cis*-Reihe), bei denen das Chiralitätszentrum C(2) zerstört ist, entgegengesetzte Konfigurationen an C(1) und C(14) vorliegen müssen. Damit ist die relative Konfiguration der beiden Verbindungen **1** und **16** abgeleitet.

Die konfigurative Korrelation von **1** und **16** ermöglicht eine Spezifizierung der absoluten Konfiguration dieser Alkaloide an C(1) und C(2), die von optischen Methoden weitgehend unabhängig ist und auf das durch Röntgenstrukturanalyse konfiguratив eindeutig bestimmte Rhoegenin-methojodid (**6**, *Schema 1*) [14] wie folgt bezogen werden kann. Zunächst besitzt die dem Methojodid **6** zugrundeliegende Base, (+)-Rhoegenin (**13**), (1*R*, 2*R*)-Konfiguration wie **6**. (+)-*cis*-Alpinigenin (**16**) stimmt mit **13** in der absoluten Konfiguration überein, denn beide gehören der (+)-*cis*-Reihe an [9b] [25]. Für die C(1)-epimere B/D-*trans*-Verbindung (+)-Alpinigenin (**1**) ergibt sich schliesslich die (1*S*, 2*R*)-Konfiguration. Die absolute Konfiguration ermittelten auch *Shamma et al.* mit optischen Methoden für die Alkaloide (+)-Glaudin (**28**), (+)-*epi*-Glaudin (**27**) und (+)-Oreodin (**29**, *Schema 1*) [9b] [25].

4. Konfigurationsbestimmung an C(14), Mutarotation. - Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass die Halbacetale der Rhoeadinbasen einem Ring-Kette-Tautomeriegleichgewicht unterliegen (*Schema 6*), wie es aus der Kohlehydratchemie und auch von glycosidischen Alkaloidderivaten bekannt ist [30]. Als stereochemische Konsequenz kann zumindest für Lösungen von Benzazepinhalbacetalen unterstellt werden, dass ein Konfigurationswechsel am anomeren C-Atom grundsätzlich möglich ist, und zwar über die im Gleichgewicht sicher vorhandene Ring-D-offene Oxoform:

Schema 6. Ring-Kette-Tautomerie



Welches Epimer energetisch bevorzugt ist, hängt von der günstigsten Konformation der Gesamtmolekel im jeweiligen Lösungsmittel bzw. im Kristallgitterverband ab. Auf der Grundlage dieser Überlegungen erscheint es unmöglich, aus der (14*S*)-Konfiguration von Rhoegeninmethojodid (**6**), die im Kristallgitterverband nachgewiesen wurde [14], auf das Vorliegen der gleichen Konfiguration in Lösung oder z. B. Rhoegenin bzw. Rhoeadin zu schliessen (vgl. hierzu [29]). Nachfolgend wird am Beispiel von Alpinigenin (**1**) und *cis*-Alpinigenin (**16**) sowie einiger Derivate die C(14)-Konfiguration von *cis*- und *trans*-Halbacetalen diskutiert.

In der *trans*-Reihe besitzen Alpinigenin (**1**), aber auch dessen Methojodid **30** und das daraus mit Perbenzoesäure in Chloroform bei +5° oder mit Wasserstoffperoxid bei Siedetemperatur dargestellte *N*-Oxid **14** die gleiche (14*R*)-Konfiguration wie der Alpinigeninmethyläther (**7**). Dies ergab sich aus den NMR.-Signalen der Protonen an C(1), die infolge *syn*-Anordnung der anomeren Hydroxylgruppe bei relativ kleinem Feld auftreten ($\delta = 5,69$ ppm in **1**, vgl. Tab. 1). Die mit den Halbacetalen **1**, **14** und **30** und den entsprechenden Methyläthern **7**, **15** und **21** übereinstimmende C(14)-Konfiguration dokumentiert sich darüber hinaus auch in den molaren Rotationsdifferenzen, die in Übereinstimmung mit der 2. Hudsonschen Regel relativ klein sind (vgl. Tab. 2). Ferner konnte unter Bedingungen, unter denen einige *cis*-Alpinigenin-Derivate (siehe später) Mutarotation zeigen, bei (+)-Alpinigenin (**1**), (+)-Alpinigeninmethojodid (**30**) und (+)-Alpinigenin-*N*-oxid (**14**) keine Mutarotation festgestellt werden¹⁰).

Aus diesen Befunden ergibt sich, dass in den Verbindungen **1**, **14** und **30** sowie deren Methyläther **7**, **15** und **21** die gleiche (14*R*)-Konfiguration vorliegt.

 Tabelle 2. Molare Drehungsbeiträge $\Delta[M]_D$ nach O-Methylierung von Halbacetalen der B/D-*trans*-Reihe in CH₃OH

Verbindung	$[\alpha]_D$	$[M]_D$	$\Delta[M]_D$
Alpinigenin (1)	+ 306°	+ 1228°	+ 24°
<i>O</i> -Methyl-alpinigenin (7)	+ 302°	+ 1252°	
Alpinigenin-methojodid (30)	+ 188°	+ 1021°	+ 36°
<i>O</i> -Methyl-alpinigenin-methojodid (21)	+ 189°	+ 1057°	
Alpinigenin- <i>N</i> -oxid (14)	+ 138°	+ 595°	+ 71°
<i>O</i> -Methyl-alpinigenin- <i>N</i> -oxid (15)	+ 149°	+ 666°	

¹⁰) Keine Mutarotation wurde festgestellt bei (*c* zwischen 0,5 und 1,6): Alpinigenin (**1**; in Acetonitril (nach 48 Std.), DMF (96 Std.), DMSO (192 Std.)); Alpinigenin-methojodid (**30**, in H₂O und DMSO nach je 144 Std.); Alpinigenin-*N*-oxid (**14**, in CH₃OH/CHCl₃ 4:1 nach 44 Std.); *cis*-Alpinigenin-*N*-oxid A (**18**, in CH₃OH, CHCl₃ und H₂O/CH₃OH 97:3 nach je 72 Std.); *cis*-Alpinigenin-*N*-oxid B (**20**, in CH₃OH und CHCl₃ nach je 120 Std.).

Tabelle 3. Molare Drehungsbeiträge $\Delta[M]_D$ nach O-Methylierung von Halbacetalen der B/D-cis-Reihe

Verbindung	$[\alpha]_D$	$[M]_D$	$\Delta[M]_D$	Lit.
<i>cis</i> -Alpinigenin (16)	+ 80,2 ^{od})	+ 322°		
O-Methyl- <i>cis</i> -alpinigenin (8)	+ 166,8 ^{od})	+ 693°	+ 371°	
<i>cis</i> -Alpinigenin-methojodid (17a)	+ 118,3 ^{oa})	+ 643°		
O-Methyl- <i>cis</i> -alpinigenin-methojodid (19)	+ 186 ^{oa})	+ 1040°	+ 397°	
Rhoeagenin (13)	+ 134 ^{ob}); + 170 ^{oc})	+ 494°; + 627°	+ 172°; + 248°	[8]
Rhoeadin (9)	+ 174 ^{ob}); + 237 ^{oc})	+ 666°; + 875°		[8]
Rhoeagenin-methojodid (6)	+ 154 ^{od})	+ 786°	+ 191°	[8]
Rhoeadin-methojodid	+ 186 ^{oc})	+ 977°		[8]

a) in CH₃OH; b) in Pyridin; c) in Eisessig; d) in CHCl₃; e) in H₂O.

Tabelle 4. Molare Drehungsbeiträge $\Delta[M]_D$ bei Epimerisierung an C(14) von Alkaloiden der B/D-trans-Reihe

Verbindung	$[\alpha]_D$	$[M]_D$	$\Delta[M]_D$	Lit.
Alpinin (11)	+ 412 ^{oa})	+ 1710°	- 458°	[17b]
O-Methyl-alpinigenin (7)	+ 302 ^{oa})	+ 1252°	-	-
Glaudin (28)	+ 455 ^{ob})	+ 1815°	- 802°	[8]
14- <i>epi</i> -Glaudin (27)	+ 254 ^{ob})	+ 1013°		[8]
Papaverrubin B (31)	+ 398 ^{ob})	+ 1537°	- 348°	[8]
14- <i>epi</i> -Papaverrubin B	+ 308 ^{ob})	+ 1189°		[8]
Papaverrubin D (Porphyroxin) (32)	+ 391 ^{ob})	+ 1443°	- 400°	[8]
14- <i>epi</i> -Papaverrubin D (Papaverrubin C)	+ 283 ^{ob})	+ 1043°		[8]

a) in CH₃OH; b) in CHCl₃.

Demgegenüber traten in der *cis*-Reihe die mit der O-Methylierung verbundenen, relativ hohen molaren Rotationsdifferenzen auf ($\Delta[M]_D = +200^\circ$ bis $+400^\circ$, vgl. Tab. 3), die nach Absolutbetrag den Differenzen bei C(14)-Epimeren anderer Rhoeadin-Alkaloide entsprechen (vgl. Tab. 4). Dass folglich bei O-Methylierungen von *cis*-Halbacetalen eine Konfigurationsumkehr zur durch stereochemische Korrelation bewiesenen, stabilen (14*S*)-Konfiguration eintritt, ergibt sich auch aus den ¹H-NMR.-Spektren von **8** bzw. **16** sowie anderer entsprechender Derivate (vgl. Tab. 1). So ist die Resonanz des Protons an C(1) bei **16** ($\delta = 4,55$ ppm) gegenüber seinem Methyläther **8** ($\delta = 5,20$ ppm) nach höherem Feld verschoben ($\Delta\delta = +0,65$ ppm). Eine entsprechende Verschiebung zeigt sich, wie bereits erwähnt, in der *trans*-Reihe nur zwischen 14-epimeren Methyläthern, aber nicht zwischen Halbacetalen und (konfigurativ gleichen) stabilen Methyläthern.

Als absoluter Beweis kann das NMR.-Kriterium allerdings nicht gewertet werden, da durch Ringinversion des Ringes D eine Konformation mit äquatorialer Hydroxylgruppe mit (14*S*)-Konfiguration denkbar ist, in der ebenfalls keine nennenswerten polaren Einflüsse von dieser auf das Proton an C(1) ausgehen dürften. Eine solche Konformation würde aber bereits zu destabilisierenden Wechselwirkungen zwischen den Protonen an C(14) und C(9) sowie *N*-Methylgruppen und H-C(10) bzw. Ring A führen, weshalb eine Ringinversion ausgeschlossen werden darf.

cis-Alpinigenin (**16**) liegt in CHCl₃- (und Aceton-) Lösung aufgrund des NMR.-Spektrums mit (14*R*)-Konfiguration vor. Damit in Übereinstimmung zeigt **16** in

CHCl_3 (18 Std.) keine Mutarotation, eine deutliche Mutarotation ($\Delta[M]_D = +72^\circ$) beobachtet man hingegen im Lösungsmittelsystem $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ 19:1. Es ist deshalb anzunehmen, dass in diesem Lösungsmittelsystem *cis*-Alpinigenin ganz oder grösstenteils in der (14*S*)-Konfiguration vorliegt. Diese Schlussfolgerungen bezüglich der C(14)-Konfiguration von *cis*-Alpinigenin lassen sich durch die folgenden Befunde erhärten:

a) **16** gibt bei der Behandlung mit methanolischer Salzsäure den Methyläther **8** mit (14*S*)-Konfiguration. Diese Zuordnung basiert sowohl auf NMR.-Kriterien (vgl. Tab. 1) als auch auf der molaren Drehungsdifferenz von **16** und **8** ($\Delta[M]_D = +371^\circ$ (vgl. Tab. 3)) sowie der Überführung von **8** in das Methojodid **19**.

Tabelle 5. Mutarotation von *cis*-Alpinigenin (**16**) und *cis*-Alpinigenin-methojodid (**17a**)¹⁰
(Angaben der $[M]_D$ -Werte in Grad, $t = 23-32^\circ$)

Ver- bin- dung	Lösungsmittel	<i>c</i>	$[M]_D$ Anfang	$[M]_D$ Gleichge- wichtswert	$\Delta[M]_D$	Std.		
16	CHCl_3	0,624	+322	+324	-	18		
	$\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ 19:1	0,830	+356	+428	+72	3		
	Pyridin	0,570	+432	+432	-	50		
	Dimethylsulfoxid/ H_2O 19:1	0,533	+284	+291	-	25		
17a	H_2O	0,735	+673	+844	+171	10	$[M]_D$ -Werte für 17b :	
	$\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$ 4:1	0,783	+656	+867	+211	4		
	Pyridin	0,553	+581	+809	+228	22		+809 ($c=0,511$)
	CH_3OH	0,560	+643	+860	+217	75		+870 ($c=0,526$)
	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1	0,722	+564	+864	+300	240		+863 ($c=0,803$)

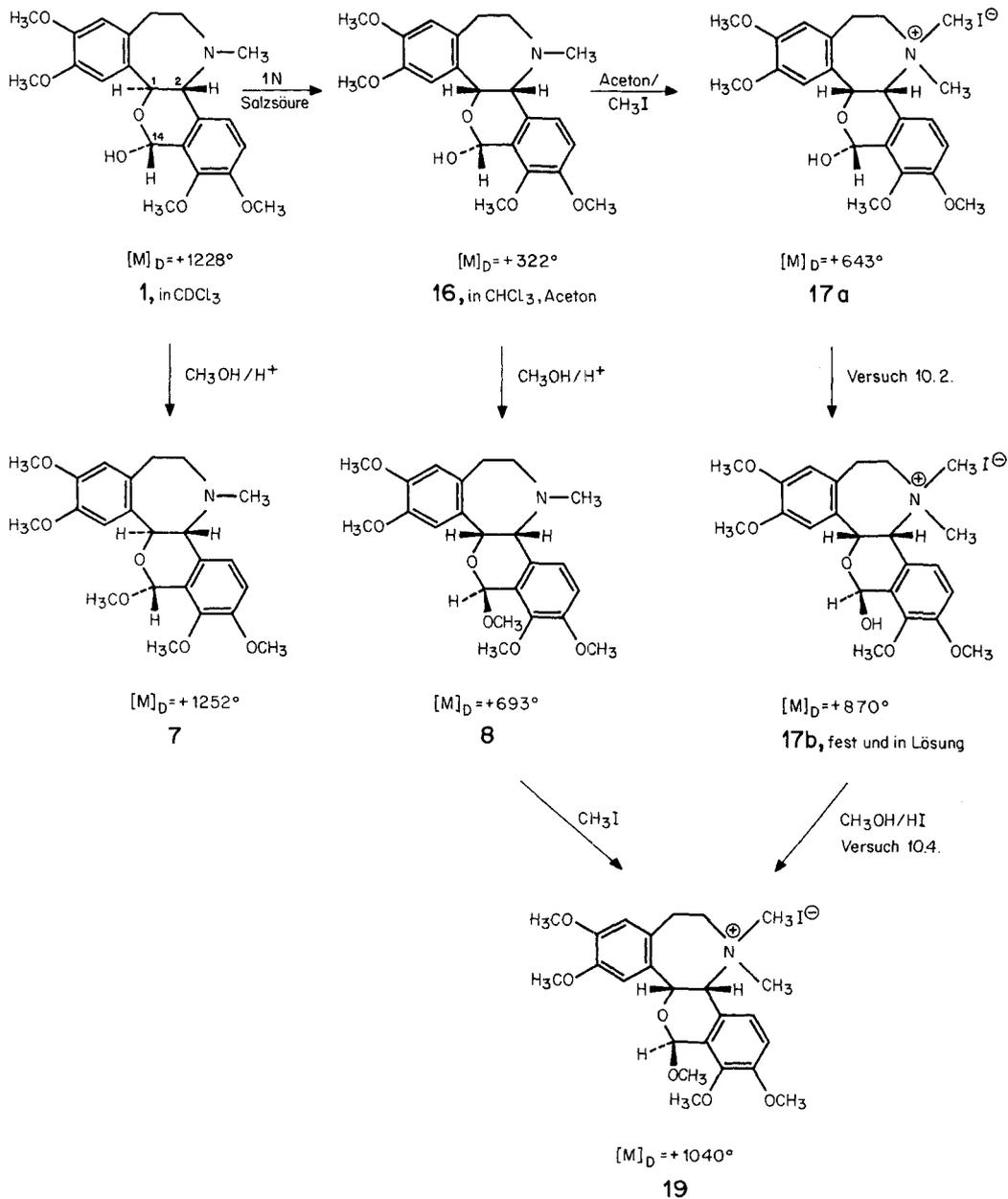
b) Andererseits gibt **16** bei der Umsetzung mit CH_3I in acetonischer Lösung das Methojodid **17a**, welches kristallin aus der Reaktionslösung ausfällt. Versuche, **17a** durch Umkristallisation zu reinigen, führten nicht zum Erfolg, man isoliert stets mehr oder weniger reines **17b**. Letzteres konnte durch Kochen mit Tetrahydrofuran/ H_2O aus **17a** rein erhalten werden (vgl. exper. Teil). Während **17b** keine Mutarotation zeigt, ist diese bei **17a** in verschiedenen Lösungsmitteln (s. Tab. 5) sehr ausgeprägt. So wurden Molekularrotationsdifferenzen von $\Delta[M]_D = +171^\circ$ (H_2O) bis $+300^\circ$ ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1) bestimmt¹¹). Die NMR.-Spektren von **17a** und **17b** sind besonders bezüglich der Absorption für die Protonen an C(1) stark verschieden, woraus (s. Tab. 1) für **17a** die instabile (14*R*)- und für **17b** die stabile (14*S*)-Konfiguration folgt. Die Konfigurationsänderung **17a** \rightarrow **17b** wurde auch NMR.-spektroskopisch verfolgt: In $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 4:1 zeigt **17b** nach 3 Tagen keine Änderung; hingegen wird unter den gleichen Bedingungen das anfangs reine Spektrum von **17a** (vgl. Tab. 1) in ein Mischspektrum, hervorgerufen aus **17a** + **17b**, umgewandelt.

Aufgrund der positiven Mutarotationsdifferenz **17a** \rightarrow **17b** kann für C(14) von **17a** die *R*- und für C(14) von **17b** die *S*-Konfiguration angegeben werden [30].

¹¹) Die Anfangswerte $[M]_D$ von **17a** wurden durch graphische Extrapolation bestimmt, vgl. exper. Teil.

Erwartungsgemäss lässt sich das Methyläthermethojodid **19** sowohl aus **8** (durch *N*-Methylierung) als auch aus **17b** (durch Behandlung mit $\text{CH}_3\text{OH}/\text{HI}$) herstellen. Eine Zusammenfassung der Resultate findet sich in *Schema 7*.

Schema 7. Chiralität einiger Alpinigenin-Derivate an C(14)
(alle $[\text{M}]_D$ -Werte in CH_3OH ausser **8** und **16** in CHCl_3)



Für die stabilen Methyläther der 14-*epi-trans*-Reihe **7**, **15**, **21** sowie z. B. 14-*epi*-Glaudin (**27**) kann eine (14*R*)-Konfiguration und somit die vollständige absolute Konfiguration dieser Untergruppe festgelegt werden, da, wie bereits erwähnt, die relative Konfiguration an C(1) und C(14) aus dem im NMR. sich zeigenden *syn*-Effekt der anomeren Methoxylgruppe auf das Proton an C(1) abgeleitet wurde [13].

Wie Betrachtungen an *Dreiding*-Modellen zeigten, muss dabei vorausgesetzt werden, dass der Dihydropyranring D eine Halbsesselform und der anomere Methoxylrest eine axiale Konformation annehmen.

Abschliessend seien in diesem Zusammenhang die stereoisomeren *cis*-Alpinigenin-*N*-Oxide **18** und **20** erwähnt, die sich analog **14** mit Perbenzoesäure aus **16** bilden. Das Hauptprodukt **18** zeigt im NMR.-Spektrum wie *cis*-Alpinigenin ein stark abgeschirmtes C(1)-Proton ($\delta = 4,77$ ppm, vgl. *Tab. 1*) und dürfte somit gleichfalls (14*R*)-Konfiguration besitzen. Im Spektrum von **20** dagegen lag die H-C(1)-Resonanz bei 5,42 ppm, ähnlich dem (14*S*)-*cis*-Methyläther **8**. Gleichzeitig wurde das Dublett des Protons an C(10) ($\delta = 7,71$ ppm) wie in den Verbindungen **14** und **15** infolge negativer Abschirmung durch das *N*-Oxid-Sauerstoffatom nach kleinerem Feld verschoben, $\Delta\delta = -0,75$ ppm. In Verbindung **18** erzeugt das *N*-Oxid-Sauerstoffatom keine derartige Verschiebung. Dies deutet auf Epimere am quarternären Stickstoffatom. Ob auch an C(14) unterschiedliche Konfiguration besteht, muss durch weitere Untersuchungen abgeklärt werden.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit und den Herren N. Bild für Massenspektren und Dipl.-chem. F. Roessler für CD.-Messungen (beide Zürich).

Unser Dank gilt den Herren Professoren K. Mothes und K. Schreiber (beide Halle) für die Anregung zu den Arbeiten über *P. bracteatum* bzw. die Möglichkeit, sie fortzusetzen. Besonderer Dank gebührt Frau H. Menzky für zuverlässige technische Assistenz sowie Herrn Dr. Böhm (beide Halle) für vielfältige kollegiale Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Die physikalischen Daten, Spektren, sowie C-, H- und N-Analysenwerte, usw. wurden an Substanzproben bestimmt, die bei 100°/P₂O₅/Hochvakuum getrocknet wurden, falls nicht anders vermerkt. Dabei wurden folgende Geräte benutzt: Schmelzpunkte (Smp.) wurden auf dem Heitzischmikroskop nach *Boetius* bestimmt und sind korrigiert. - IR.-Spektren: Zweistrahlsspektralphotometer UR-10 des VEB Carl Zeiss, Jena. - UV.-Spektren (in C₂H₅OH): Ultrascan, Hilger & Watts. - NMR.-Spektren: Varian HA 100 bzw. A 60 sowie Zeiss ZKR 60 (vgl. *Tab. 1*). - Massenspektren (MS.): a) positive Ionen: 1) CEC-21-110B, 2) Ardenne-Massenspektrograph; b) negative Ionen: 3) Ardenne-Massenspektrograph. - ORD.-Spektren (in CH₃OH): Jasco Model ORD/UV-5, G = Gipfel, T = Tal, S = Schulter. - Optische Drehungen (in CH₃OH): Zeiss/Winkel-Polarimeter 0,01°. - Zirkulardichroismus (CD.) s. *Tabelle 6*. - Für Dünnschichtchromatogramme (DC.) und Säulenchromatographie dienen, falls nicht anders angegeben, Kieselgel G bzw. Kieselgel 0,2-0,05 mm (*Merck*).

1. Isolierung von Alpinigenin und Thebain aus oberirdischen Teilen von *P. bracteatum*. - 1.1. *Aus Kapseln.* Kapseln von *P. bracteatum* wurden kurz vor der Vollreife geerntet (z. B. am 20. Juli), getrocknet, gedroschen, nach Absieben der fetthaltigen Samen gemahlen (1,2 kg), mit 600 ml 10proz. Na₂CO₃-Lösung angefeuchtet und mit CH₂Cl₂ erschöpfend extrahiert. Der i.V. erhaltene sirupöse Eindampfungsrückstand wurde mit 4 Portionen zu je 300 ml 0,5*N* HCl gründlich durchgeschüttelt. Die über Zellulosepulver klar filtrierten wässrigen Extrakte wurden durch Benzol-Extraktion von restlichen Lipoiden befreit. CH₂Cl₂-Extraktion bei pH 9 und Eindampfen der mit Na₂SO₄ getrockneten Extrakte i.V. lieferte 13,4 g (1,1% bezogen auf das Trockengewicht der Droge) Rohalkaloidfraktion, deren DC.

Tabelle 6. *CD*-Werte (Lösungsmittel: C₂H₅OH)

Verbin- dungs- Nr.	Konzen- tration <i>c</i> (mg/ml)	Vor- zeichen < 220 nm	nm ($\Delta\epsilon$)	233 (0)	239 (+2,0)	244 (0)	252 (-2,0)	266 (0)	274 (+0,8) S	287 (+2,27)
1	0,18	+		233 (0)	239 (+2,0)	244 (0)	252 (-2,0)	266 (0)	274 (+0,8) S	287 (+2,27)
7	0,20	+		233 (0)	238 (+1,66)	244 (0)	252 (-2,07)	264 (0)	277 (+1,49) S	287 (+2,45)
8	0,19	+				242 (0)	248 (-2,97)	254 (0)	274 (+1,53)	283 (+1,46)
16	0,18	+		230 (-1,11)	239 (+1,11)	244 (0)	247 (-0,89)	255 (0)	274 (+1,84)	282 (+1,49) S
17a	0,24	+		234 (+6,1) (min.)		244 (+8,4)		256 (+0,8) (min.)		283 (+2,73)
17b	0,20	+		232 (+6,0) (min.)		242 (+8,15)		256 (+0,68) (min.)		283 (+2,86)
22	0,20	+		230 (-5,60)	240 (+1,14)					286 (+1,16)
23	0,17	-		236 (0)	239 (-0,89)					286 (-1,36)

(Benzol/CH₃OH 4:1) **1** mit Rf=0,64 und als Hauptkomponente Thebain, Rf=0,40, zeigte. Bei einem hohen Anteil an Thebain, wie z.B. nach Aufarbeitung von Milchsaft oder Kapselmateriale, kann es zweckmässig sein, einen Teil des Thebains vor der chromatographischen Auftrennung (s.u.) abzutrennen. Hierzu wurde die Rohalkaloidfraktion (s.o.) mit 700 ml 3proz. 90-95° heisser wässriger Weinsäurelösung in mehreren Portionen behandelt und die erhaltene Alkaloidtartratlösung von ungelösten dunklen Schmierern abgeseigt. Es kristallisierten bei 0° langsam 6,3 g reines Thebainhydrogentartrat (entspricht 4,3 g Thebain-Base).

Die mit Ammoniak auf pH 9 gebrachte Mutterlauge lieferte bei der CH₂Cl₂-Extraktion 7,0 g Alpinigenin/Thebain-Gemisch, das an 450 g Kieselgel chromatographiert wurde. Wesentlich für einen Erfolg der Auftrennung war dabei, dass das Adsorbens vor dem Einfüllen in das Chromatographierrohr mit 1,2 l Eluierungsgemisch (Benzol/CH₃OH 4:1) vorbehandelt wurde. Nach Durchlauf von 620 ml wurden aus Fraktion 2 (210 ml) 3,30 g **1** erhalten. Mit Fraktion 3 (280 ml) wurden Spuren von Nebenalkaloiden eluiert, von denen nur Isothebain durch DC. wahrscheinlich gemacht werden konnte, während Fraktion 4 (1,1 l) das Restthebain enthielt. Die Gesamtausbeute an Thebain betrug danach 6,6 g.

1.2. *Aus Milchsaft.* 180 ml frisch gezapfter Milchsaft wurden mit 1 l Wasser verdünnt, mit 50 ml konz. Ammoniaklösung versetzt und erschöpfend mit CH₂Cl₂ extrahiert (Emulsionsbildung). Nach Trocknung der organischen Phase (Na₂SO₄) und Eindampfen i.V. wurden 34,6 g Rückstand erhalten, der beim Behandeln mit Weinsäure wie unter 1.1 beschrieben 16,0 g Thebaintartrat sowie nach Chromatographie insgesamt 14,9 g Thebain-Base und 5,4 g DC.-einheitliches **1** lieferte.

1.3. *Aus Blättern.* Im Stadium der Kapselreife bereits an der Pflanze weitgehend getrocknete Blätter wurden geerntet, getrocknet, gemahlen und wie unter 1.1 beschrieben aufgearbeitet. Die erhaltene Rohalkaloidfraktion (4,0 g, 0,14% des Trockengewichtes der Droge), die nach dem DC. mehr **1** als Thebain enthielt, aber stärker als die Rohalkaloide aus Kapseln oder Milchsaft verunreinigt war, wurde direkt, ohne Thebaintartraufällung, einer Chromatographie unterworfen. Man erhielt nach Umkristallisation der dunkelgefärbten Eluierungsprodukte 0,6 g **1** und 0,4 g Thebain (0,021 bzw. 0,014% des Trockengewichtes der Droge).

2. Alpinigenin (1). - Kristallisation aus Benzol/CH₃OH 98:2 in prismat. Kristallen, Smp. 186,5-187,5°. **1** bildet mit Benzol bei 20° i.V. ein stabiles Addukt, welches bei höherer Temperatur 1 mol Benzol abgibt. Gleicher Smp. nach Umkristallisation aus CH₃OH. - $[\alpha]_D^{25} = +306^\circ$ ($c = 1,08$). - UV.: λ_{\max} 230 (4,15), 284 (3,75); λ_{\min} 224 (4,14), 260 (3,27); in 10proz. H₂SO₄: λ_{\max} 234 (4,63), 282 (4,10); in 0,1 N äthanolischem NaOH: λ_{\max} 229 (4,08), 284 (3,60). - IR. (Nujol): 3412 (OH assoz.); (CCl₄, $2,4 \times 10^{-3}$ M): 3484 (OH assoz. breit, schwach), 3610 (OH, frei, scharf, stark). - MS. (1): 401 (M^+ , 6, C₂₂H₂₇NO₆), 383 (16, C₂₂H₂₅NO₆), 324 (9), 314 (9), 299 (7), 222 (100, C₁₂H₁₆NO₃), 221 (16), 208 (24), 206 (31, C₁₂H₁₆NO₂), 179 (72, C₁₀H₁₁O₃), 164 (17, C₁₀H₁₂O₂), 163 (12). (Lit. [16]: Smp. 193-195° (Essigester), $[\alpha]_D = +286^\circ$ (CH₃OH)).

C ₂₂ H ₂₇ NO ₆ (401,44)	Ber. C 65,82	H 6,78	N 3,49	4 OCH ₃ 14,98	1 NCH ₃ 3,75%
	Gef. „ 65,74	„ 7,00	„ 3,64	„ 14,91	„ 2,12%

Alpinigenin-hydrochlorid wurde mit methanolischer Salzsäure aus **1** erhalten, Smp. 161-163° (Zers.). - $[\alpha]_D^{25} = +210^\circ$ ($c = 0,796$).

3. Thebain. - Thebainhydrogentartrat wurde in wenig heissem CH₃OH gelöst, mit überschüssigem verd. Ammoniak versetzt und die Base mehrfach aus CH₃OH/H₂O umkristallisiert. Smp. 194-195°. - $[\alpha]_D^{25} = -221^\circ$ ($c = 0,843$) (Lit. [31]: Smp. 193°, $[\alpha]_D = -218,6^\circ$).

4. O-Methyl-alpinigenin (7). Eine Lösung von 300 mg **1** in 10 ml 1proz. methanolischer Salzsäure wurde 90 Min. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die mit 6 ml 1 N KOH versetzte Mischung ergab beim Einengen i.V. (Badtemp. 35°) 285 mg (92%) kristallinen Methyläther **7**, Smp. 105-106° oder 122-123° (CH₃OH/H₂O). $[\alpha]_D^{25} = +302^\circ$ ($c = 0,511$). - IR. (CHCl₃ und Nujol): keine OH. - UV.: λ_{\max} 230 (4,20), 284 (3,85); λ_{\min} 225 (4,19), 260 (3,47). - MS. (1): 415 (M^+ , 90), 400 (72), 383 (14), 340 (6), 311 (15), 222 (43), 208 (9), 206 (37), 204 (10), 193 (100), 179 (18).

C ₂₃ H ₂₉ NO ₆ (415,49)	Ber. C 66,48	H 7,04	N 3,38%	Gef. C 66,66	H 7,23	N 3,38%
--	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

5. O-Methyl-alpinigenin (10). 100 mg **1** wurden mit 0,3 ml Acetanhydrid in 1 ml Pyridin 15 Std./20° umgesetzt. Nach Einengen i.V. wurde in Äther aufgenommen, mit verd. NaHCO₃-Lösung gerührt und

die Äther-Pase nach Trocknung mit Na_2SO_4 i.V. zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde 2mal mit Toluol abgedampft, amorph. $[\alpha]_D^{22} = +282^\circ$ ($c=0,880$). - IR. (CHCl_3): 1753 (O-Acetyl), keine OH-Absorption. - MS. (1): 443 (M^+ , 76), 414 (13), 400 (96), 384 (30), 383 (39), 340 (17), 250 (25), 208 (15), 206 (63), 204 (16), 193 (100), 179 (15), 178 (27).

6. Alpinigenin-methojodid (30). - 140 mg **1** wurden mit 2 ml CH_3I in 5 ml Aceton 5 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und anschliessend 15 Std. bei 20° aufbewahrt. Nach Einengen kristallisierten 174 mg (92%) Methojodid **30** aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol wurden Stäbchen erhalten, Smp. $185\text{--}187^\circ$. $[\alpha]_D^{24} = +188,2^\circ$. ($c=0,804$). - UV.: λ_{max} 281 (3,72); λ_{min} 260 (3,34); S bei 232 (4,30). - IR. (Nujol): 3325, 3528 (OH).

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{INO}_6$ (543,40) Ber. C 50,83 H 5,57 N 2,58% Gef. C 50,58 H 5,58 N 2,50%

7. O-Methyl-alpinigenin-methojodid (21). - Eine Lösung von 390 mg **7** in 5 ml CH_3I und 10 ml Aceton wurde 20 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und zur Kristallisation des Methojodids auf 3 ml eingengt: 448 mg (86%) **21**, Smp. $186\text{--}190^\circ$ (Zers.) (Methanol/Äther). $[\alpha]_D^{22} = +189,1^\circ$ ($c=0,640$). - UV.: λ_{max} 235 (4,34), 282 (3,74); λ_{min} 260 (3,32). - IR. (Nujol): keine OH-Absorption.

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{INO}_6$ (557,41) Ber. C 51,71 H 5,79 N 2,51% Gef. C 51,81 H 5,50 N 2,63%

8. Alpinigenin-N-oxid (14). - Eine Lösung von 360 mg Alpinigenin (**1**) in 9 ml CHCl_3 wurde bei $+5^\circ$ mit einer frisch hergestellten Lösung von 138 mg Perbenzoesäure in 4 ml CHCl_3 versetzt und bei ca. 5° 18 Std. aufbewahrt. Die mit 40 ml CHCl_3 verdünnte Mischung wurde mit überschüssiger, ges. wässriger K_2CO_3 -Lösung 5 Min. gerührt, mit entwässertem K_2CO_3 getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand lieferte aus wenig CH_3OH 337 mg farblose Kristalle (79,6%), **14**-Monohydrat vom Smp. $176\text{--}178^\circ$ (Gasentwicklung), der sich beim mehrfachen Umkristallisieren aus CH_3OH nicht änderte. $[\alpha]_D^{24} = +137,7^\circ$ ($c=0,489$). - UV.: λ_{max} 235 (4,29), 283 (3,76); λ_{min} 224 (4,18), 257 (3,08). - MS. (1): 417 (M^+ , 0,3), 399 (29), 340 (10), 281 (6), 222 (22), 208 (8), 206 (14), 204 (8), 195 (9), 193 (7), 192 (7), 191 (8), 180 (21), 179 (100), 165 (19), 151 (27), 121 (19).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (435,48) Ber. C 60,67 H 6,71 N 3,22% Gef. C 60,85 H 6,80 N 3,35%

9. Alpinigenin-diol (12). - 130 ml **1** in 15 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ wurden bei Siedetemp. mit 300 mg NaBH_4 3 Std. umgesetzt. CH_2Cl_2 -Extraktion der etwas eingengten und mit 15 ml 0,5 N NaOH versetzten Mischung lieferte 129 mg DC.-einheitliches Rohprodukt (99%), Smp. $151\text{--}152^\circ$ ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$). $[\alpha]_D^{18} = +18,1^\circ$ ($c=0,486$). - UV.: λ_{max} 233 (4,24), 282 (3,84); λ_{min} 225 (4,22), 256 (3,32). - IR. (CHCl_3): 3458, 3563, 3588 (OH).

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ (403,45) Ber. C 65,49 H 7,24 N 3,48% Gef. C 65,89 H 7,42 N 3,50%

10. Untersuchungen von B/D-trans \rightarrow cis-Isomerisierung und cis-Alpinigenin. - 10.1. *cis*-Alpinigenin (= 1-*epi*-Alpinigenin) (**16**). Eine Lösung von 2,52 g **1** in 300 ml 1 N HCl wurde 1,5 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Zusatz von Ammoniak wurde bei pH 9 mit CH_2Cl_2 extrahiert (4×50 ml). Der Extrakt ergab 2,50 g Eindampfungsrückstand. Durch sukzessive Kristallisation des uneinheitlichen Rohproduktes (DC. Al_2O_3 Merck, 3 Std. mit 10% Gips vermahlen, Äther/ CH_3OH 49:1, 5 Produkte: Rf=0,72 (**1**); 0,68; 0,53; 0,42 (**16**) und 0,37) aus CH_2Cl_2 /Äther 1:8 sowie CH_3OH wurden 1,47 g (58,3%) reines **16** erhalten. Zur Analyse wurde nochmals aus CH_3OH umkristallisiert, Smp. $174,5\text{--}176^\circ$. $[\alpha]_D^{22} = +110^\circ$ ($c=0,851$). - UV.: λ_{max} 233 (4,19), 282 (3,68); λ_{min} 224 (4,27), 257 (2,99). - MS. (1): 70 eV: 401 (M^+ , 7), 383 (4), 222 (100), 208 (26), 206 (10), 193 (7), 179 (87), 164 (8); 12eV: 401 (8), 222 (100), 208 (5), 179 (7). - IR. (Nujol): 3100, 3510 (OH).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ (401,44) Ber. C 65,82 H 6,78 N 3,49% Gef. C 65,78 H 6,78 N 3,35%

10.2. *cis*-Alpinigenin-methojodide (**17a**) und (**17b**). Eine Lösung von 75 mg reinstem **16** in 4 ml Aceton und 2 ml CH_3I wurde 3 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die bereits in der Siedehitze eintretende Kristallisation wurde durch Einengen der Lösung auf das etwa halbe Volumen vervollständigt. Man erhielt 86,5 mg (85%) in CHCl_3 schwerlösliche Kristalle vom Smp. $214\text{--}217^\circ$ (Zers.). Dabei handelt es sich um (1*R*,2*R*,14*R*)-*cis*-Alpinigenin-methojodid (**17a**). $[\alpha]_D^{23} = +103,7^\circ$ ($c=0,722$; $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ 1:19), in diesem Lösungsmittelgemisch verläuft die Mutarotation äusserst langsam, nach 2 bzw. 19 Std. wurde $[\alpha]_D^{24} = +105,3^\circ$ bzw. $[\alpha]_D^{23} = +107,2^\circ$ gemessen; vgl. Tab. 5. - UV.: λ_{max} 284 (3,77); λ_{min} 260 (3,28); Schulter 234 (4,36). - IR. (Nujol): 3233 (OH). - MS. (2):

415 (15; C₂₃H₃₀INO₆ - HI), 399 (16; C₂₃H₃₀INO₆ - CH₃I), 370 (8), 236 (22), 222 (36), 206 (12), 179 (34), 142 (100, CH₃I⁺), 128 (38, HI⁺), 127 (72, I⁺).

C₂₃H₃₀INO₆ (543,40) Ber. C 50,83 H 5,57 N 2,58% Gef. C 51,06 H 5,80 N 2,71%

Wiederholte Umkristallisation von **17a** aus verschiedenen Lösungsmitteln führten zu fast reinem (1*R*, 2*R*, 14*S*)-*cis*-Alpinigenin-methojodid (**17b**). Letzteres wurde wie folgt hergestellt: 100 mg **17a** wurden in 0,2 ml H₂O und 15 ml peroxidfreiem Tetrahydrofuran gelöst, ca. 5 Min. unter Rückfluss erhitzt und anschliessend eingeeengt, bis Kristallisation eintrat. Man erhielt ca. 90 mg rechteckige, in CHCl₃ mässig lösliche Plättchen, die nach wiederholter Umkristallisation bei 228-230° (Zers.) schmolzen. $[\alpha]_D^{25} = +160,2^\circ$ ($c = 0,526$). - UV.: λ_{\max} 235 (4,32), 284 (3,69); λ_{\min} 233 (4,32) 259 (2,87). - IR. (Nujol): 3250 (OH). - MS. identisch mit demjenigen von **17a**.

C₂₃H₃₀INO₆ (543,40) Ber. C 50,83 H 5,57 N 2,58% Gef. C 51,07 H 5,36 N 2,23%

17a lässt sich also unter den angegebenen Reaktionsbedingungen irreversibel in **17b** umwandeln.

10.3. *O*-Methyl-*cis*-alpinigenin (**8**). 500 mg **16** wurde wie für **7** beschrieben mit methanolischer Salzsäure versetzt und aufgearbeitet; Ausbeute 500,2 mg (97%), aus 2-Propanol und CH₃OH/H₂O Nadelchen vom Smp. 106-107°. $[\alpha]_D^{25} = +193,3^\circ$ ($c = 0,790$). - UV.: λ_{\max} 237 (4,34), 283 (3,80); λ_{\min} 222 (4,24), 259 (3,30). - IR. (CHCl₃): keine OH-Absorption. - MS. (1): 415 (*M*⁺; 51), 400 (46), 384 (8), 222 (33), 206 (29), 193 (100), 179 (19).

C₂₃H₂₉NO₆ (415,49) Ber. C 66,48 H 7,04 N 3,38% Gef. C 66,18 H 6,92 N 3,22%

10.4. *O*-Methyl-*cis*-alpinigenin-methojodid (**19**). Eine Lösung von 170 mg **8** in 3 ml CH₃OH + 3 ml CH₃I wurde 4 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, auf ca. 1 ml eingeeengt und mit Äther versetzt; es kristallisierten 210,2 mg (92%) Methojodid **19** aus. Die Analysenproben wurde aus sehr wenig CH₃OH umkristallisiert. Smp. 210-211° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +186,0^\circ$ ($c = 0,970$). - UV.: λ_{\max} 282 (3,71); λ_{\min} 258 (3,35); Schulter 235 (4,43). - IR. (Nujol): keine OH-Absorption. - MS. (1): 429 (0,2), 415 (1), 399 (3), 222 (3), 206 (4), 194 (10), 178 (2), 165 (2), 142 (CH₃I⁺), 127 (I⁺), 58 (100).

C₂₄H₃₂INO₆ (557,41) Ber. C 51,71 H 5,79 N 2,51% Gef. C 52,07 H 5,56 N 2,53%

19 wurde auch aus dem Methojodid **17a** bereitet: 15 mg **17a** wurden in 2 ml CH₃OH gelöst und nach Zusatz von 2 ml 48proz. wässriger Jodwasserstoffsäure 5 Tage bei Dunkelheit und 20° belassen. Die nach Einengen im N₂-Strom und Zugabe von Äther erhaltenen Kristalle wurden aus CH₃OH/Äther umkristallisiert (Smp. 207-210°) und durch IR. (Nujol) mit dem oben erhaltenen Produkt identifiziert.

10.5. *Umsetzung von cis-Alpinigenin (16) mit Perbenzoesäure*. 500 mg **16** wurden in 15 ml CHCl₃ gelöst, auf +5° abgekühlt, mit einer gekühlten Lösung von 223 mg Perbenzoesäure in 8 ml CHCl₃ (frisch hergestellt) vereinigt und 4 Std. bei +5° aufbewahrt. Anschliessend wurde mit 15 ml kalter, ges. wässriger K₂CO₃-Lösung geschüttelt, mit K₂CO₃ getrocknet und CHCl₃ i.V. eingedampft. Der Eindampfungsrückstand (526 mg) zeigte im DC. (CHCl₃/CH₃OH 17:3) zwei Hauptkomponenten: *N*-Oxid A (**18**) mit Rf=0,44 und *N*-Oxid B (**20**) mit Rf=0,28. Zur Auftrennung wurde das Gemisch in 10 ml CHCl₃/CH₃OH 9:1 gelöst und an einer Säule, die aus 53 g Kieselgel + 150 ml des gleichen Lösungsmittelgemisches vorbereitet worden war, chromatographiert. Nach einer Vorlaufaktion (260 ml) eluierten 125 ml CHCl₃/CH₃OH 4:1 270 mg **18** und anschliessend 300 ml CHCl₃/CH₃OH 7:1 180 mg **20**.

cis-Alpinigenin-*N*-oxid A (**18**). Umkristallisation aus Benzol + wenige Tropfen CH₃OH sowie aus wenig CH₃OH lieferte 195 mg (37%) kristallines **18**, Smp. 176-178°. $[\alpha]_D^{25} = +141,2^\circ$ ($c = 0,751$). - UV.: λ_{\max} 237 (4,30), 283 (3,75); λ_{\min} 223 (4,18), 257 (3,09). - IR.: keine signifikanten OH-Absorptionen. - MS. (2): 417 (*M*⁺; 22), 401 (55), 399 (98), 383 (66), 370 (33), 358 (52), 222 (88), 206 (100), 191 (92), 179 (94), 164 (90); (3): 417 (*M*⁻; 22), 415 (*M*-2, 18), 402 (*M*-15, 96), 401 (13), 400 (24), 384 (75), 221 (18), 208 (40), 193 (95), 179 (100), 165 (45).

C₂₂H₂₇NO₇ (417,44) Ber. C 63,30 H 6,52 N 3,36% Gef. C 63,45 H 6,42 N 3,61%

cis-Alpinigenin-*N*-oxid B (**20**). Die mit CHCl₃/CH₃OH 7:3 eluierte Fraktion (190 mg Eindampfungsrückstand) ergab bei Umkristallisation aus CH₃OH 168 mg (30,9%, berechnet als Monohydrat) kristallines **20**, Smp. 195-197°. - UV.: λ_{\max} 236 (4,30), 283 (3,73); λ_{\min} 223 (4,20), 256 (3,05). - IR. (KBr, Nujol): keine signifikanten OH-Absorptionen. - MS. (2): 417 (*M*⁺, 6), 401 (27), 399 (97), 383

(25), 371 (21), 358 (33), 340 (49), 222 (100), 206 (94), 194 (46), 191 (52), 179 (87), 165 (64); (3): 417 (M^- , 61), 415 ($M-2$, 80), 402 (100), 401 (57), 400 (82), 398 (74), 384 (65), 371 (79), 357 (73), 221 (42), 208 (56), 206 (55), 194 (91), 193 (88), 179 (97), 165 (83), 164 (76).

$C_{22}H_{27}NO_7 \cdot H_2O$ (435,48) Ber. C 60,67 H 6,71 N 3,22% Gef. C 60,58 H 6,84 N 3,49%

10.6. *Messung der Mutarotation* (vgl. Tab. 5). Um eine schnelle Auflösung zu erreichen, wurden gepulverte Substanzproben verwendet. Es wurde im Konzentrationsbereich 0,5–1% gearbeitet. Bei schnell verlaufender Mutarotation wurden die Ablesungen zu Beginn alle 5 Min. vorgenommen. Es gelangte ein automatisches Routinepolarimeter «Polamat A» von VEB. C. Zeiss (Jena) zur Anwendung. Da frühestens 10 Min. nach dem Auflösen gemessen werden konnte, wurde der dem Zeitpunkt «Null» entsprechende Messwert durch graphische Extrapolation ermittelt. Anschließend wurde die Lösung bis zur Erreichung des Gleichgewichtswertes in den Polarimeterröhren bei 20° stehengelassen.

Tabelle 7. *Mutarotation von 17a in H_2O/CH_3OH 4:1 ($c = 0,783$)*

	«Null» (graphisch extrapoliert)	10 Min.	15 Min.	20 Min.	30 Min.	180 Min.	240 Min.	1200 Min.
α_{578}	+ 0,990°	+ 1,025°	+ 1,045°	+ 1,065°	+ 1,105°	+ 1,295°	+ 1,310°	+ 1,315°
α_{546}	+ 1,135°	+ 1,185°	+ 1,195°	+ 1,230°	+ 1,275°	+ 1,485°	+ 1,505°	+ 1,505°
α_D	+ 0,945°							+ 1,249°
$[\alpha]_D$	+ 120,7°							+ 159,6°

11. *Emde-Abbauversuche*. - 11.1. *Emde-Abbau von O-Methyl-alpinigenin-methojodid (21) → (1R,3R)-1,7,8-Trimethoxy-3-[4,5-dimethoxy-2-(β-dimethylaminoäthyl)-phenyl]-isochroman (22)*. In eine Lösung von 403 mg Methojodid **21** in 50 ml H_2O wurden bei 20–30° unter Rühren 20 g 5proz. Natriumamalgam in Verlauf von 3 Std. portionsweise eingetragen. Nach weiteren 5 Std. Rühren wurde das harzige Produkt in CH_2Cl_2 aufgenommen und die wässrige Lösung mit dem gleichen Lösungsmittel mehrfach extrahiert. Nach Waschen des vereinigten Extraktes mit H_2O wurde über Na_2SO_4 getrocknet und i.V. eingedampft; Ausbeute 296 mg (95,2%) Rohprodukt, dessen Lösung in 10 ml Äther an 20 g Al_2O_3 (Merck, Aktivität III) chromatographiert wurde. Die Säule wurde mit 30 ml Äther gespült. 30 ml Äther/ CH_3OH 99:1 eluierten 215 mg **22**, das nach wiederholter Kristallisation aus CH_3OH/H_2O bei 86–88° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = +14,3°$ ($c = 0,838$). - UV.: λ_{max} 230 (4,30), 283 (3,77); λ_{min} 223 (4,29), 252 (2,88). - ORD. ($c = 1,43$): $[\phi]$ 248 nm = 0°, 252–258 = –722° (S), 277 = –3115° (T), 284 = 0°, 290 = +2945° (G), 589 = +62°. - MS. (1): 431 (M^+ , 100), 416 (60), 400 (45), 206 (8), 194 (28), 179 (49), 165 (13), 151 (18), 58 (≥ 100).

$C_{24}H_{33}NO_6$ (431,51) Ber. C 66,80 H 7,71 N 3,24% Gef. C 66,73 H 7,53 N 3,33%

Mit Äther/ CH_3OH 97:3 wurden noch wenige mg des Dibenzylderivates **24** aus der Säule eluiert. Es erwies sich als identisch (DC.- und IR.-Evidenz) mit dem polaren Produkt aus dem *Emde-Abbau* von **19** (Versuch 11.2).

11.2. *Emde-Abbau von O-Methyl-cis-alpinigenin-methojodid (19) → (1S,3S)-1,7,8-Trimethoxy-3-[4,5-dimethoxy-2-(β-dimethylaminoäthyl)-phenyl]-isochroman (23)*. - Aus 230 mg Methojodid **19** wurden in analoger Weise (vgl. 11.1) 165 mg eines aus zwei Hauptkomponenten bestehenden Rohproduktes erhalten (DC.: Benzol/ CH_3OH 4:1, $R_f = 0,26$ bzw. 0,11). Chromatographie an 9 g Kieselgel (mit 27 ml Benzol/ CH_3OH 4:1 eingeschlammmt) ergab bei Eluierung mit dem gleichen Gemisch (Fraktionen zu je 3 ml) aus Fraktion 7–11 57 mg (32%) DC.-einheitliches **23** ($R_f = 0,26$). Nach mehreren Kristallisationen aus Cyclohexan/Hexan und CH_3OH/H_2O schmolz das Produkt bei 86–87°. $[\alpha]_D^{25} = -15,1°$ ($c = 0,819$). - UV.: λ_{max} 231 (4,32), 283 (3,75); λ_{min} 222 (4,31), 253 (2,95). - ORD. ($c = 0,103$): $[\phi]$ 249 nm = 0°, 259 = +667° (S), 278 = +2880° (G), 284 = 0°, 290 = –3880° (T), 589 = –63,5°. - IR. ($CHCl_3$), MS. und DC. \equiv **22**.

Racem-Form 23 + 22. Je 16 mg **23** bzw. **22** wurden in wenig Cyclohexan gelöst. Nach Zusatz von Hexan bei 35° trat Kristallisation in langen Nadeln ein, Smp. 84–86°. $[\alpha]_D^{25} = 0°$ ($c = 0,840$). Die racemische Mischung war im IR.-Spektrum (CCl_4 und KBr) identisch mit **23** und **22**.

11.3. 4,5,3',4'-Tetramethoxy-2'-hydroxymethyl-2-(β -dimethylaminoäthyl)-dibenzyl (**24**). Aus den Fraktionen 13-30 der bei der Herstellung von **23** beschriebenen Säulenchromatographie wurden 61,3 mg (36,8%) des Dibenzylderivates **24** (Rf=0,11) erhalten, Plättchen aus CH₃OH/H₂O, Smp. 121-123°, keine signifikante optische Aktivität bei 240-589 nm. - UV.: λ_{\max} 284 (3,78); Schulter 225 (4,28); λ_{\min} 250 (3,11). - IR. (Nujol): 3050-3150 (OH). - MS. (1): 403 (M⁺, 92), 358 (12), 315 (8), 220 (9), 206 (6), 165 (75), 164 (100), 151 (39), 121 (61), 91 (48), 77 (45), 58 (\geq 100).

C₂₃H₃₃N₂O₅ (403,52) Ber. C 68,45 H 8,24 N 3,48% Gef. C 68,60 H 8,45 N 3,17%

11.4. Emde-Abbau von 2'-Hydroxymethyl-*laudan*osin (**25**). - Herstellung von (\pm)-2'-Hydroxymethyl-*laudan*osin-methojodid. Eine Lösung von 150 mg 2'-Hydroxymethyl-*laudan*osin vom Smp. 115-116° [1] in 2 ml CH₃I und 4 ml Aceton wurde 2 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und anschliessend auf ca. 1 ml eingengt. Bei ca. 5° kristallisierten 203 mg fast farblose Kristalle (99%), Smp. 140-142° nach Umkristallisieren aus CH₃OH/Äther und CH₃OH.

Dibenzylderivat **24**. 140 mg 2'-Hydroxymethyl-*laudan*osin-methojodid wurden in 6 ml heissem Wasser gelöst und die Lösung bei maximal 25° mit 6,55 g 5proz. Natriumamalgam, das in Portionen eingetragen wurde, 7 Std. gerührt. Nach Abtrennung des Quecksilbers wurde eine nur sehr geringe Menge des Hydrogenolyseproduktes **24** aus der Reaktionslösung durch Äther-Extraktion abgetrennt. Die wässrige Waschflüssigkeit (5 ml) wurde mit der alkalischen Unterphase vereinigt und diese in der beschriebenen Weise noch 2mal mit je 5 g Natriumamalgam je 4 Std. behandelt. Aus den Äther-Extrakten der Zwischen- und Endaufarbeitungen wurden insgesamt 7,7 mg **24** erhalten, das nach 2maliger Umkristallisation aus Cyclohexan bei 117-120° schmolz und sich nach DC. (s.o.), Misch-Smp., IR.-Spektrum (CHCl₃) und MS. mit dem aus **19** erhaltenen Nebenprodukt **24** als identisch erwies.

12. O-Methyl-alpinigenin-N-oxid (**15**). 300 mg **7** in 15 ml CHCl₃ wurden bei +5° mit überschüssiger Perbenzoesäure in CHCl₃ (20,2 mg/ml) behandelt, wobei 9,3 ml zu Beginn der Umsetzung, 5 ml nach 20 Std. und 2,5 ml nach insgesamt 40 Std. zugesetzt wurden. Laufende Kontrollen der Reaktionslösung durch DC. mit Benzol/CH₃OH 4:1 als Laufmittel ergaben, dass die N-Oxydation längere Zeit erfordert und zu maximal 90proz. Umsatz führt. Nach weiteren 48 Std. wurde wie bei **14** beschrieben aufgearbeitet und das Rohprodukt, in 5 ml CHCl₃ gelöst, einer Chromatographie an 16 g Al₂O₃ der Aktivitätsstufe III (*Merck*) unterworfen. Nach einem Vorlauf von 20 ml CHCl₃, der 87 mg verunreinigtes Ausgangsmaterial enthielt, wurden mit 40 ml CHCl₃/CH₃OH 99:1 255 mg (75%) **15**-Trihydrat (s.u.) eluiert: Nadeln aus Aceton/Cyclohexan, Smp. 123-125°, $[\alpha]_D^{25} = +148,5^\circ$ ($c = 0,540$). - UV. (Substanz bei 75° getrocknet): λ_{\max} 234 (4,32), 282 (3,77); λ_{\min} 222 (4,24), 255 (3,06). - IR. (CHCl₃): keine OH-Absorption. - MS. (1): 431 (M⁺; 0,3), 415 (7), 400 (100), 340 (23), 325 (14), 309 (14), 297 (7), 281 (17), 222 (10), 209 (10), 206 (17), 193 (10), 179 (13).

Zur Analyse wurde bei 80° getrocknet.

Trocknungsverlust für C₂₃H₂₉NO₇ + 3 H₂O: Ber. 12,03% Gef. 11,61%
C₂₃H₂₉NO₇ (431,49) Ber. C 64,02 H 6,77 N 3,25% Gef. C 63,70 H 7,05 N 3,39%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Rönsch, *Phytochemistry* **16**, 691 (1977).
- [2] N. Kunesch, Y. Rolland, J. Poisson, P. L. Majumder, R. Majumder, A. Chatterjee, V. C. Agwada, J. Naranjo, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.*, im Druck.
- [3] K.-F. Günther & H. Böhm, *Österr. Bot. Z.* **115**, 1 (1968).
- [4] D. Neubauer & K. Mothes, *Planta med. (Stuttgart)* **11**, 387 (1963); H. Böhm, *Planta med. (Stuttgart)* **19**, 93 (1970).
- [5] H. Böhm, *Planta med. (Stuttgart)* **15**, 215 (1967).
- [6] H. Böhm, *Planta med. (Stuttgart)* **13**, 234 (1965).
- [7] A. Guggisberg, M. Hesse, H. Schmid, H. Böhm, H. Rönsch & K. Mothes, *Helv.* **50**, 621 (1967).
- [8] L. Kühn, D. Thomas & S. Pfeifer, *Wiss. Zeitschrift Humboldt-Universität Berlin, mathem.-naturwissenschaftliche Reihe* **19**, 81 (1970).

- [9] a) *F. Šantavý* in 'The Alkaloids' R.H.F. Manske Hrsg., 12, 333, Academic Press, New York-London 1970; b) *M. Shamma*, 'The Isoquinoline Alkaloids', Academic Press, New York-London/Verlag Chemie, Weinheim 1972.
- [10] *H. Böhm & H. Rönsch*, Z. Naturforsch. 23b, 1552 (1968).
- [11] a) *H. Rönsch & H. Böhm*, Abh. dtsh. Akad. Wiss. Berlin 1971, 287; b) *H. Rönsch*, Europ. J. Biochemistry 28, 123 (1972); c) *A. R. Battersby & J. Staunton*, Tetrahedron 30, 1707 (1974).
- [12] *F. Šantavý, J. L. Kaul, L. Hruban, L. Dolejš, V. Hanuš, K. Bláha & A. D. Cross*, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 30, 3479 (1965).
- [13] *M. Shamma, J. A. Weiss, S. Pfeifer & H. Döhnert*, Chem. Commun. 1968, 212.
- [14] *C. S. Huber*, Acta crystallogr. B26, 373 (1970); *ibid.* B28, 982 (1972).
- [15] *H. Rönsch*, Tetrahedron Letters 1972, 4431.
- [16] a) *M. Maturová, D. Pavlásková & F. Šantavý*, Planta med. (Stuttgart) 14, 22 (1966); b) *M. Maturová, H. Potěšilová, F. Šantavý, A. D. Cross, V. Hanuš & L. Dolejš*, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 32, 419 (1967).
- [17] a) *S. Pfeifer & H. Döhnert*, Pharmazie 22, 343 (1967); b) *ibid.* 23, 585 (1968).
- [18] *J. Slavík, L. Dolejš, K. Vokáč & V. Hanuš*, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 30, 2864 (1965).
- [19] *H. Bosshardt & M. Hesse*, Angew. Chem. 86, 256 (1974).
- [20] *D. W. Thomas, H. Achenbach & K. Biemann*, J. Amer. chem. Soc. 88, 3423 (1966).
- [21] *S. Pfeifer & I. Mann*, Pharmazie 23, 82 (1968).
- [22] *K. Orito, R. H. Manske & R. Rodrigo*, J. Amer. chem. Soc. 96, 1944 (1974); *S. Prabhakar, A. M. Lobo & I. M. C. Oliveira*, J. chem. Soc. Chem. Commun. 1977, 419.
- [23] *S. Pfeifer*, Pharmazie 26, 328 (1971).
- [24] *F. Šantavý, J. Hrbek jr. & K. Bláha*, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 32, 4452 (1967).
- [25] *M. Shamma, J. L. Moniot, W. K. Chan & K. Nakanishi*, Tetrahedron Letters 1971, 4207.
- [26] *J. Hrbek, L. Hruban, V. Šimánek, F. Šantavý & G. Snatzke*, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 38, 2799 (1973).
- [27] *V. Šimánek, A. Klásek & F. Šantavý*, Tetrahedron Letters 1973, 1779.
- [28] *V. Šimánek, L. Hruban, V. Preininger, A. Němečková & A. Klásek*, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 40, 705 (1975).
- [29] *V. Šimánek, A. Klásek, L. Hruban, V. Preiniger & F. Šantavý*, Tetrahedron Letters 1974, 2171.
- [30] *J. R. Hymon*, Dissertation, Universität Zürich 1966; *J. R. Hymon, H. Schmid, P. Karrer, A. Boller, H. Els, P. Fahrni & A. Fürst*, Helv. 52, 1564 (1969).