

EVCARPIN, EIN NEUES ALKALOID AUS *EVODIA RUTAECARPA*¹

R. TSCHESCHE und W. WERNER

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

(Received in Germany 26 August 1966; accepted for publication 6 September 1966)

Zusammenfassung—Aus den Früchten von *Evodiarutaecarpa* wurden neben den bekannten Alkaloiden Rutaecarpin und Evodiamin geringe Mengen Hydroxyevodiamin isoliert. Als ein neuer, besonders schwach basischer Inhaltsstoff wurde ein als Evocarpin bezeichnetes Alkaloid erhalten, das ein Isomerengemisch darstellt, dessen Komponenten sich in der Lage der Doppelbindung in der Seitenkette unterscheiden. Der Hauptbestandteil ist 1-Methyl-2-(Δ^{10} -trideceny)-chinolon-4.

Abstract—From the fruits of *Evodia rutaecarpa* small amounts of hydroxyevodiamine have been isolated in addition to the known alkaloids rutaecarpine and evodiamine. A new especially weakly basic alkaloid called evocarpine was obtained, which is a mixture of compounds distinguished in the position of the double bond in the side chain. The main part was identified as 1-methyl-2-(Δ^{10} -trideceny)-quinolone-4.

DIE Droge Wuchyü oder Goshuyu wird aus den Früchten von *Evodia rutaecarpa* hergestellt und in China, bzw. Japan in der Volksheilkunde verwendet. Aus ihr isolierten Asahina *et al.*² die Chinazolinalkaloide Rutaecarpin und Evodiamin und ermittelten deren Konstitution. Ferner wurde von Chen und Chen³ angegeben, eine Verbindung Wuchuyin isoliert zu haben, die aber Chu⁴ nicht wieder auffinden konnte. Als uns durch die Farbwerke Hoechst A. G.⁵ eine grössere Menge dieser Droge überlassen wurde, haben wir eine Neubearbeitung vorgenommen. Dabei konnten ausser Rutaecarpin und Evodiamin eine kleine Menge Hydroxy evodiamin (Rhetsinin) gefunden werden, das bisher nur aus den Blättern der gleichen Pflanze bekannt war,⁶ ein direkter Vergleich sicherte die Identität.⁷ Wuchuyin konnten auch wir nicht wieder beobachten. Dagegen wurde ein neues, sehr schwach basisches Alkaloid isoliert, dem wir die Bezeichnung *Evocarpin* (I) gegeben haben. Die neue Verbindung ist kein Chinazolin-, sondern ein Chinolon-Derivat mit einer einfach ungesättigten Seitenkette von 13 C-Atomen in der 2-Stellung.

Evocarpin wurde vermutlich aufgrund seiner sehr geringen Basizität von den früheren Bearbeitern übersehen, es ist mit Säuren aus ätherischer Lösung nicht zu

¹ Herrn Dr. H. Ruschig, Farbwerke Hoechst A. G. herzlich in alter Verbundenheit zum 60. Geburtstag gewidmet.

² R. H. F. Manske and H. L. Holmes, *Alkaloids* Vol. 2; p. 402. Academic Press, New York (1952); ³ H. G. Boit, *Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960* p. 741, Akademie-Verlag, Berlin (1961).

⁴ A. L. Chen und K. K. Chen, *J. Am. Pharmac. Assoc.* 22, 716 (1933).

⁵ J. H. Chu, *Science Record China* 4, 279 (1951); *Chem. Abstr.* 46, 11589 a (1952).

⁶ Den Farbwerken Hoechst A. G. sei auch hier vielmals für die Überlassung des Ausgangsmaterials gedankt.

⁷ T. Nakasato, S. Asada und K. Marui, *J. Pharmac. Soc. Japan* 82, 619 (1962).

⁸ Den Herren Dr. T. Nakasato, S. Asada und K. Marui, Kobe (Japan) sei für die Überlassung eines Vergleichspräparates gedankt.

extrahieren, gibt aber eine stark positive Reaktion mit Dragendorffs Reagenz. Die Isolierung gelingt am besten durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäure-äthylester als Lösungsmittel. Evocarpin ist, wie später gezeigt werden wird, ein Gemisch von Isomeren, die sich durch die Stellung der Doppelbindung in der Seitenkette unterscheiden. Chromatographisch konnte eine Auf trennung der Isomeren nicht beobachtet werden, auch nicht an mit Silbernitrat imprägnierten Silicagel.⁸ Evocarpin gibt ein Pikrat und ein Pikrolonat, in die das Δ^8 -Isomere als der Hauptbestandteil, wie seine Analoga, in gleicher Weise eingehen. Während Evocarpin 3 Bromatome verbraucht, wird beim Dihydroderivat nur ein Brom aufgenommen, 2 Bromatome werden daher von der Doppelbindung der Seitenkette addiert.

Aus dem UV-Spektrum (s. Tabelle 1) kann die Zugehörigkeit des Evocarps zu den Chinolinalkaloiden vermutet werden,⁹ hierfür spricht auch das Vorkommen solcher Verbindungen in Rutaceen.¹⁰ Die hypsochrome Verschiebung der typischen doppelten Maxima bei 322 und 334 m μ in saurer Lösung, die eine charakteristische Eigenschaft der Chinolone-4 und ihrer in 2-Stellung substituierten Derivate darstellt, steht damit in Einklang.¹¹ Im IR-Spektrum tritt eine starke Bande bei 1623 cm⁻¹ auf, die einer Gruppierung $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ zugeordnet werden darf.¹²

TABELLE 1. UV-Spektren in Methanol

λ_{max} m μ (log ϵ)				
Evocarpin	215 (4.25)	240 (4.34)	322 (4.04)	335 (4.06)
Dihydroevocarpin	215 (4.39)	239 (4.44)	322 (4.11)	334 (4.12)
2-Tridecyl-chinolon-4	212 (4.44)	235 (4.54)	315 (4.12)	327 (4.09)
UV-Spektren in n/10 methanolischer Salzsäure				
λ_{max} m μ (log ϵ)				
Evocarpin	232 (4.74)	305 (3.98)		
Dihydroevocarpin	232 (4.78)	305 (3.98)		
2-Tridecyl-chinolon-4	231 (4.74)	300 (3.99)		
UV-Spektrum in n/10 methanolischer Natronlauge				
2-Tridecyl-chinolon-4	241 (4.44)	312 (2.96)		

Das NMR-Spektrum (s. Tabelle 2) ist durch den besonders grossen Peak $\tau = 8.75$ für aliphatische Protonen charakterisiert, der auf die Seitenkette zurückgeht. Die Kuhn-Roth-Oxydation zeigt nur eine endständige Methylgruppe an, die durch das Signal bei $\tau = 9.10$ gestützt wird, eine Verzweigung liegt daher wohl nicht vor. Analytisch lässt sich eine $>\text{NCH}_3$ -Gruppe ermitteln, die auch durch das NMR-Spektrum nachweisbar ist. Ihre τ -Werte liegen bei dem Wert 6.5. Bei einer Messung in CF_3COOH statt in CDCl_3 wird das Signal um 0.9 Einheiten zu geringerem τ -Wert verlagert, wie es für Me-Gruppen am N in neutralen und aromatischen Verbindungen beobachtet wird.¹³

⁸ B. D. Vries, *Chem. & Ind.* 1049 (1962).

⁹ A. W. Sangster und K. L. Stuart, *Chem. Rev.* 65, 103 (1965).

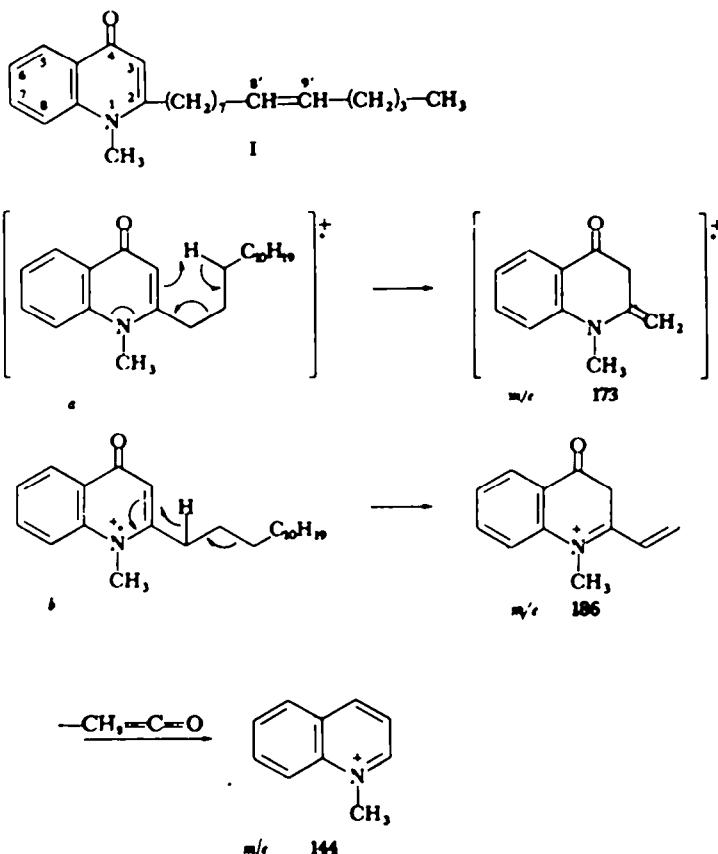
¹⁰ S. C. Pakrashi und J. Bhattacharyya, *J. Sci. Industr. Res.* 24, 226 (1965).

¹¹ S. Goodwin und E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 1908 (1959).

¹² A. D. Cross, *Introduction to Practical Infra-Red Spectroscopy* p. 66. Butterworth, London (1960).

¹³ J. C. N. Ma und E. W. Warnhoff, *Canad. J. Chem.* 43, 1849 (1965).

Aufgrund seines Massenspektrums (s. Fig. 1) besitzt Evocarpin das Molekulargewicht 339, entsprechend der aus der Elementaranalyse erhaltenen Summenformel $C_{23}H_{31}NO$. Das Massenspektrum zeigt ferner, dass an einem relativ stabilen Ring-System eine längere aliphatische unverzweigte¹⁴ Seitenkette haften muss. Die beiden besonders intensiven Peaks m/e 173 und 186 entstehen offensichtlich durch Spaltung der zum Ringsystem β - bzw. γ -ständigen C—C-Bindung; im ersten Fall geschieht dies in Analogie zu alkylsubstituierten Aromaten^{15,16} unter Verschiebung des γ -ständigen Wasserstoffatoms (*a*),¹⁷ im zweiten wahrscheinlich nach dem in *b* ange-deuteten Mechanismus. Beide Bruchstücke entsprechen Fragment-Ionen, wie sie z.B. bei Naphthochinonen vom Typ des Vitamins K aufgefunden wurden.¹⁸ Das Ion m/e 186 könnte durch Verlust von Keten und Umlagerung zu einem Methylchinolinium-Ion das Fragment m/e 144 gebildet haben.¹⁹



¹⁴ K. Biemann, *Mass Spectrometry* 78 ff., McGraw-Hill, New York (1962).

¹⁵ H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds* p. 164, Holden-Day, San Francisco (1964).

¹⁶ J. L. Occolowitz, *Analyt. Chem.* 36, 2177 (1964).

¹⁷ Zur Symbolik vgl. Lit. 15 S. xxi.

¹⁸ S. J. Di Mari, J. H. Supple und H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 1226 (1966).

¹⁹ Wir danken Herrn Dr. H. -W. Fehlhaber vielmals für die Aufnahme und Deutung der Massenspektren, sowie der Volkswagenstiftung für die Überlassung des Massenspektrometers CH 4 (Atlas Werke Bremen).

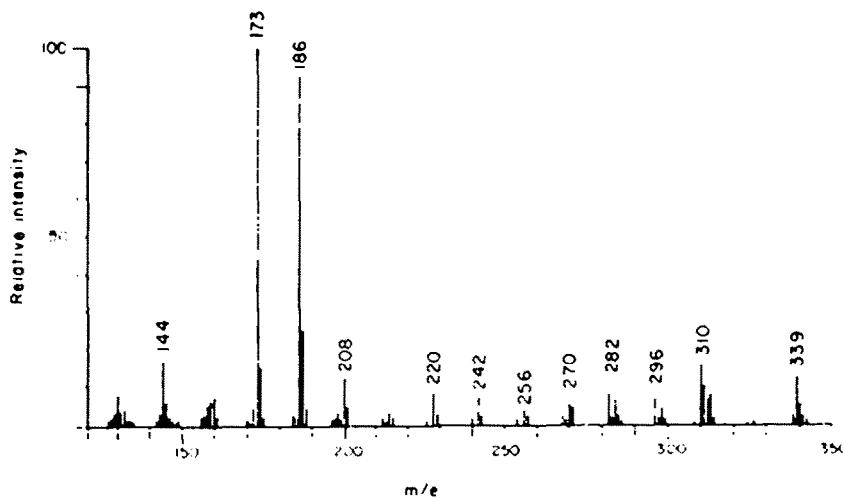


FIG. 1. Massenspektrum von Evocarpin.

Die Stellung der Doppelbindung in der Seitenkette des Alkaloids konnte durch Umsetzung mit Ozon und anschliessende reduktive Spaltung bestimmt werden.²⁰ Der entstandene Aldehyd wurde mit Wasserdampf aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt und in Form des 2,4-Dinitrophenylhydrazons isoliert. Das Massenspektrum zeigte neben dem Molekularion des Valeraldehyd-DPNHs in geringer Intensität auch diejenigen von Butyraldehyd- und Capronaldehyd-DPNH. Aus den Farbintensitäten des Dünnschichtchromatogramms²¹ lässt sich abschätzen, daß Butyraldehyd- und Capronaldehyd-DPNH zusammen höchstens 10% des Valeraldehyd-DPNHs ausmachen. Damit steht in Einklang, dass der Schmelzpunkt bei 94° und nicht, wie für reines Valeraldehyd-DPNH, bei 107° liegt. Evocarpin enthält daher das Alkaloid mit der Δ^8 -Doppelbindung als Hauptkomponente, daneben müssen noch die Δ^7 - und Δ^9 -Isomeren vorkommen, worauf auch der unscharfe Schmelzpunkt des Evocarpins hinweist.

Die Geometrie der isolierten Doppelbindung ist ungeklärt. Das NMR-Spektrum liefert hierfür keinerlei Hinweise, da wegen der beiderseits der Doppelbindung vorkommenden relativ langen CH_2 -Ketten beide Vinylprotonen praktisch äquivalent sind und daher nicht miteinander koppeln. Man findet so bei $\tau = 4.71$ lediglich das Triplet (J = 5 Hz), das durch Kopplung mit den benachbarten Methylengruppen entsteht.²²

Bei der energischen katalytischen Hydrierung in Eisessig wird aus Evocarpin bzw. seinem Dihydroderivat eine Hexahydroverbindung gebildet, in welcher auch der aromatische Ring abgesättigt ist. Das ergibt sich einmal aus den IR-Spektren von Dihydro- und Hexahydro- evocarpin, die noch die Gruppierung



²⁰ I. C. Wells, W. H. Elliot, S. A. Thayer und E. A. Doisy, *J. Biol. Chem.* **196**, 321 (1952).

²¹ G. A. Byrne, *J. Chromatogr.* **20**, 528 (1965); E. Denti und M. P. Luboz, *Ibid.* **18**, 325 (1965).

²² vgl. z.B. die NMR-Spektren der Ölsäure und ihres Methylesters im Spektren-Katalog: The Stadler, Standard Spectra, Nuclear Magnetic Resonance Spektren Nr. 70 und 71. Philadelphia (1965).

anzeigen, so wie aus den NMR-Spektren (s. Tabelle 2). Bei der Hydrierung zum Hexahydroderivat verschwinden das dem Proton in Stellung 5 zugeordnete Dublett mit dem τ -Wert 1·8 und das auf die Protonen in Stellung 6, 7 und 8 zurückgehende Multiplett.²³ Unverändert dagegen bleibt das Singulett bei 4·3 des Protons in der 3-Stellung. Bei der Umsetzung mit Brom wird dieses Proton ersetzt, denn keine der aus Evocarpin, seinem Dihydro- und Hexahydroderivat gewonnenen Bromverbindungen, zeigt noch ein Signal bei $\tau = 4\cdot3$.

Im Massenspektrum des Hexahydro-evocarpins sind die vom Chinolonteil des Evocarpins herrührenden Massenpeaks m/e 144, 173 und 186 um 4 Masseneinheiten zu höheren Werten verschoben und weisen die gleichen Intensitätsverhältnisse auf. Wäre eine Hydrierung im N-haltigen Ring erfolgt, so wäre eine wesentlich andere Fragmentierung zu erwarten gewesen.

TABELLE 2. NMR-SPEKTREN (in τ -Werten)*

	H an C-5	C-6,7,8	C-3	N-CH ₃
Evocarpin ^b	d 1·88 (1H)	m 2·73 (3H)	s 4·34 (1H)	s 6·53 (3H)
Tribromevocarpin ^c	d 1·79 (1H)	m 2·55 (3H)	—	s 6·25 (3H)
Dihydroevocarpin	d 1·87 (1H)	m 2·71 (3H)	s 4·31 (1H)	s 6·51 (3H)
Brom-dihydro-evocarpin	d 1·6 (1H)	m 2·5 (3H)	—	s 6·20 (3H)
Hexahydroevocarpin	—	—	s 4·23 (1H)	s 6·58 (3H)
2-Tridecyl-chinolon-4	d 1·73 (1H)	m ~2·5 (3H)	s 3·73 (1H)	—

* Die Signale für Ring-CH₃ und CH₂ neben Doppelbindung und Kern sind wenig gegliedert und liegen zwischen τ -Werten von 6·6 bis 8·5; CH₂-Kette 8·6-8·8 und End-Me 9·1.

^b τ -Wert für CH=CH 4·71 (2H).

^c τ -Wert für CHBr-CHBr 5·8 (2H).

Um die Formel I des Evocarpins zu stützen, haben wir dessen Dihydroverbindung auf folgendem Wege synthetisch hergestellt: Aus Myristinsäure wurde über das Chlorid durch Umsetzung mit Natrium-acetessigester Tetradecanoyl-acetessigester hergestellt, der mit methanolischer Natronlauge einer Hunsdiecker-Spaltung unterworfen wurde. Dabei bildete sich unter gleichzeitiger Umesterung Hexadecanon-3-säure-methylester²⁴ (II). Durch Kondensation mit Anilin entstand β -Tridecyl- β -phenylamino-acrylsäuremethylester (III), der bei 250° in siedendem Diphenyläther unter Cyclisierung^{25,26} 2-Tridecyl-chinolon-4 (IV) lieferte. Sein UV-Spektrum unterscheidet sich in Methanol und in n/10 methanolischer Salzsäure nicht wesentlich von dem des Evocarpins bzw. seines Dihydroderivates. Nur in n/10 methanolischer NaOH tritt eine wesentliche Veränderung auf (s. Tabelle 1). 2-Tridecyl-chinolon-4

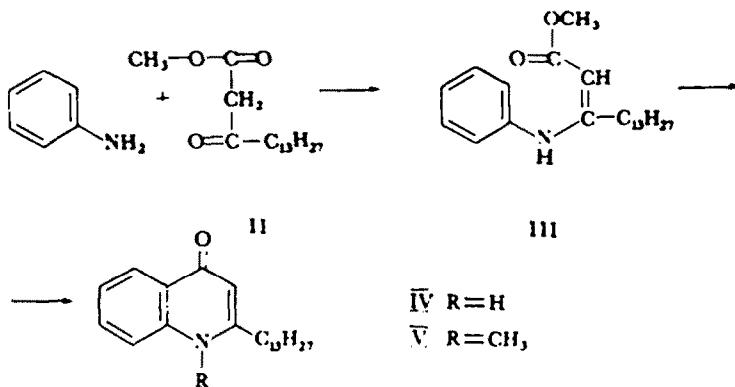
²³ A. M. Duffield und P. R. Jefferies, *Austral. J. Chem.* **16**, 292 (1963).

²⁴ S. Ställberg-Stenhamn, *Ark. Kemi. Mineral. Geol.* A20, Nr. 19, 17 (1945); *Chem. Abstr.* **41**, 4105d, (1947).

²⁵ I. C. Wells, *J. Biol. Chem.* **196**, 331 (1952).

²⁶ N. J. Leonard, H. F. Herbrandson und E. M. Van Heyningen, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1279 (1946).

dürfte daher in saurem und neutralem Gebiet in der Chinolon-Form vorliegen.²⁷ Die Methylierung am N mit Methyljodid erfolgt am besten im Bombenrohr bei 110°. Das so erhaltene 1-Methyl-2-tridecyl-chinolon-4 (V) war mit Dihydroevocarpin in allen Eigenschaften identisch.



Die Kondensation des Hexadecanon-3-säuremethylesters mit N-Methylanilin zu β -Tridecyl- β -methylphenylamino-acrylsäuremethylester und anschließender Cyclisierung bei 250° in siedendem Diphenyläther ergab 1-Methyl-2-tridecyl-chinolon-4 (IV) auf kürzerem Wege; jedoch bereitete die Abtrennung von Verunreinigungen Schwierigkeiten.

Chinolinalkaloide mit längeren aliphatischen Seitenketten sind in höheren Pflanzen bisher nicht beobachtet worden. Dagegen isolierten Hays *et al.*²⁸ 2-Heptyl-, 2-Nonyl und 2-Nonenyl- Δ^1 -4-hydroxychinoline als antibiotische Substanzen aus *Pseudomonas aeruginosa* und Cornforth²⁹ fand 2-Heptyl-, 2-Nonyl- und 2-Undecyl-4-hydroxychinolin-N-oxide in *Pseudomonas pyocyanea*. Wahrscheinlich dürften die Substanzen von Hays *et al.* ebenfalls als Chinolonderivate und nicht als 4-Hydroxychinoline aufzufassen sein.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Mikroanalysen wurden in der Analytischen Abteilung unseres Instituts vorgenommen. Die N-Me-Bestimmung führte die Firma Dr. F. Pascher, Bonn aus. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Gerät Modell 221 in HCl, als Lösungsmittel, die UV-Spektren mit einem "Cary 14" in MeOH aufgenommen. Die NMR-Spektren wurden mit dem Gerät Varian 60 in CDCl₃ vermesssen. Zur Aufnahme der Massenspektren diente das CH 4-Gerät der Atlas MAT bei einer Elektronenenergie von 70 eV und einer Temp. der Ionenquelle von 70° (bei Direkt-Einführung) bzw. 200° (bei Einführung der Substanzen über ein auf 150° geheiztes Einlasssystem). Zur Messung der optischen Aktivität wurde ein Kreispolarimeter "Zeiss Winkel 0-01" verwendet. Die Schmelzpunkte sind mit einem Kofler-Weygand-Apparat bestimmt worden.

²⁷ I. G. Ross, *J. Chem. Soc.* 1374 (1951); H. S. Specker und H. Gawrosch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 75, 1338 (1942).

²⁸ E. E. Hays, I. C. Wells, F. A. Katzmüller, C. K. Cain, F. A. Jacobs, S. A. Thayer, E. A. Doisy, W. L. Gaby, E. C. Roberts, E. D. Muir, C. J. Carroll, L. R. Jondes und N. J. Wade, *J. Biol. Chem.* 199, 725 (1945).

²⁹ J. W. Cornforth und A. T. James, *Biochem. J.* 63, 124 (1956).

Für die analytische *Dünnsschichtchromatographie* nach Tschesche *et al.*¹⁰ wurde Kieselgel G, für die präparative Schichtchromatographie nach Halpaap¹¹ Kieselgel HF₂₅₄ der Fa. E. Merck, Darmstadt verwendet. Zur Anfärbung eigneten sich ein modifiziertes Dragendorff-Reagenz¹² und Jod-platinat-Lösung,¹³ für Evocarpin auch eine Lösung von KMnO₄ in Aceton.

Isolierung

(a) 1 kg der gemahlenen Droge wurde 3 mal mit je 4-5 l Aceton extrahiert. Nach dem Eindampfen des Extraktes wurde ein braungrüner Sirup erhalten, der mehrfach gleichzeitig mit je 100 ml Äther und 2-5 proz. Natronlauge geschüttelt wurde. Zurück blieben ungelöst 24.5 g eines vornehmlich aus Rutaecarpin und Evodiamin bestehenden, kristallinen Basengemisches.

Der Natronlauge-Extrakt wurde verworfen und die Ätherphase mit 5 proz. Weinsäurelösung ausgeschüttelt. Bei der Neutralisation der wässrigen Lösung färbte sich diese tief orange. Durch Ausschütteln der wässrigen Phase mit Chloroform konnte Hydroxyevodiamin abgetrennt werden. Anschliessend wurde die Ätherphase mit 5-7 proz. Schwefelsäure ausgeschüttelt und nach Abfiltrieren geringer Mengen schwerlöslichen Rutaecarpinsulfats zum Sirup eingedampft. Er wurde in Benzol aufgenommen und die Lösung an 1 kg Aluminiumoxid Woelm chromatographiert (Aktivitätsstufe II), wobei die Lösungsmittel Benzol, Chloroform und Methanol angewendet wurden. Zuerst erschienen grössere Mengen, teilweise auch gefärbten, Öles und anschließend 18 g Evocarpin.

(b) Durch die Extraktion von 100 g Droge mit Äther in einem Soxhletapparat wurden wesentliche Mengen Harze und Farbstoffe in dem unlöslichen belassen. Nach Einengen des Ätherextraktes kristallisierten 1.5 g Rohbasengemisch (Rutaecarpin-Evodiamin) aus. Der restliche Ätherextrakt wurde eingedampft und einer Verteilung in Essigsäureäthylester an 200 g Kieselgel unterworfen. Neben 5.3 g Öl wurden 2.4 g rohes Evocarpin gewonnen.

Rutaecarpin: Durch Extraktion des Rohbasengemisches mit siedendem Benzol im Soxhletapparat konnte Rutaecarpin erhalten werden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol schmolz es bei 264-264.5° (Lit.⁴ 256°), $[\alpha]_D^{25.5} = \pm 0^\circ$ (chf). (C₁₈H₁₂N₂O (287.3) Ber: C, 75.24; H, 4.56; N, 14.63; Gef: C, 75.11; H, 4.70; N, 14.98%).

Durch Erhitzen mit Acetanhydrid und Reinigung durch präparative Schichtchromatographie konnte Rutaecarpin-acetat erhalten werden. Schmp. 191.5-192° (Lit.¹⁴ 184-186°). (C₂₀H₁₄N₂O₂ (329.3) Ber: Acetyl, 13.07; Gef: 13.10%).

Evodiamin. Nach der Extraktion des Rutaecarpins blieb praktisch reines Evodiamin zurück, das aus Aceton umkristallisiert wurde. Nach Sintern bei 260° zeigte es einen Schmp. von 274-275° unter Zers., $[\alpha]_D^{25.5} = +262^\circ$ (Dimethylformamid). (C₁₈H₁₂N₂O (303.3) Ber: C, 75.22; H, 5.65; N, 13.85; Gef: C, 75.37; H, 5.56; N, 13.90%).

Hydroxyevodiamin. Durch Unkristallisieren aus Äthanol wurden 0.15 g eines optisch inaktiven Alkaloids vom Schmp. 187.5° erhalten (Lit.⁶ 189°). Der Mischschmelzpunkt mit authentischem Hydroxyevodiamin zeigte keine Depression. (C₁₈H₁₂N₂O₂ (319.3) Ber: C, 71.45; H, 5.37; N, 13.16; (N) CH₃, 4.72; Gef: C, 71.76; H, 5.47; N, 12.91; (N) CH₃, 4.77%).

Evocarpin. Dieses Alkaloid ist in den meisten organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslich. Es kann nur aus Pernoläther (Sdp. 60-90°) oder Essigsäureäthylester unter Kühlung auf -25° umkristallisiert werden. Das Abfiltrieren muß ebenfalls bei tiefen Temp erfolgen, da sonst die Substanz ölig anfällt. Das so erhaltene Evocarpin muss sofort im Vakuum von Lösungsmittel befreit werden. Der Reinigungseffekt ist hierbei jedoch gering, der gelblich-grüne Farbton der Kristalle kann nur wenig aufgehellt werden. Das über die Verteilungssäule erhaltene Evocarpin ist farblos und kristallisiert aus der Schmelze in Form strahliger Aggregate, Schmp. 34-38°. Es ist optisch inaktiv. C₂₁H₁₈NO (339.5) Ber: C, 81.36; H, 9.80; N, 4.13; (N) CH₃, 4.42; Gef: C, 81.55; H, 9.85; N, 4.11; (N) CH₃, 4.53%).

Evocarpin-Pikrat. Zu einer Lösung von 68 mg Evocarpin in 0.5 ml Äthanol wurden 4 ml einer bei Zimmertemperatur gesättigten Pikrinsäurelösung in Äthanol hinzugefügt. Nach mehrmaligem

¹⁰ R. Tschesche, W. Freytag und G. Snatzke, *Chem. Ber.* **92**, 3053 (1959).

¹¹ H. Halpaap, *Chemie-Ing.-Technik* **35**, 488 (1963).

¹² R. Munier und W. Macheboeuf, *Bull. Soc. Chim. Fr* **19**, 852, (1952).

¹³ Anfärbereagentien für *Dünnsschicht- und Papierchromatographie*, Nr. 113, 27, E. Merck A. G., Darmstadt (1965/66).

¹⁴ Y. Asahina und K. Kashiwaki, *J. Pharmac. Soc. Japan* Nr. **405**, 1293 (1915).

Umkristallisieren des Kristalls aus Äthanol wurden 19.5 g reines Pikrat erhalten. Schmp. 96-96.5°. ($C_{22}H_{38}NO \cdot C_6H_5N_2O$, Ber: C, 61.25; H, 6.38; N, 9.85; Gef: C, 60.87; H, 6.38; N, 9.72%).

182 mg des Pikrats wurden durch eine Säule mit 5 g Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe III mit Chloroform als Elutionsmittel zerlegt und 100 mg Evocarpin zurückgewonnen.

Evocarpin-Pikrolonat. Das Pikrolonat wurde analog dem Pikrat bereitet. Schmp. 128-129°. ($C_{22}H_{38}NO \cdot C_6H_5N_2O_4$ Ber: C, 65.65; H, 6.85; N, 11.60; Gef: C, 65.53; H, 6.64; N, 11.28%).

Tribromevocarpin Zu einer Lösung von Evocarpin in CCl_4 wurde eine Lösung von Brom in CCl_4 im Überschuss hinzugegeben. Nach 30 Min. wurde das nicht verbrauchte Brom durch schweflige Säure entfernt, die Lösung neutral gewaschen und eingedampft. Das gebildete Tribromid wurde mit HCl , an einer Kieselgel-Säule chromatographiert und in Form eines schwach gelben Öles erhalten. ($C_{22}H_{38}Br_3NO$ (578.2) Ber: Br, 41.38; Gef: Br, 39.75%).

Dihydroevocarpin. Bei der Hydrierung von 788 mg Evocarpin mit 109 mg vorreduzierten Platinoxids in Äthanol wurden 2 H in 30 min. aufgenommen. Dann wurde die Lösung zur Abtrennung kolloiden Platins über Kieselgel filtriert und eingedampft, Schmp. 57°. ($C_{22}H_{38}NO$ (341.5) Ber: C, 80.81; H, 10.33; N, 4.10; Gef: C, 80.76; H, 10.45; N, 4.42%).

Das Pikrat des Dihydro-evocarpins schmolz bei 106°.

Bromdihydroevocarpin. Es wurde mit Dihydro-evocarpin entsprechend der Bildung des Evocarpin-tribromids verfahren. Nach Reinigung durch préparative Schichtchromatographie wurden aus Essigsäureäthylester Kristalle vom Schmp. 68.5° erhalten. ($C_{22}H_{38}BrNO$ (420.4) Ber: Br, 18.96; Gef: Br, 16.92%).

Hexahydroevocarpin. Mit vorreduziertem Platinoxid wurden von Evocarpin in Eisessig die für 6H berechnete Menge Wasserstoff in 30 Min. aufgenommen. Das nach dem Abdampfen des Eisessigs im Vakuum gewonnene Hexahydroderivat wurde aus Essigsäureäthylester umkristallisiert und schmolz bei 77.5-78° ($C_{22}H_{38}NO$ (345.6) Ber: C, 79.98; H, 11.38; N, 4.05; Gef: C, 79.98; H, 11.39; N, 4.43%).

Das in vorher beschriebener Weise hergestellte Pikrat schmolz bei 83.5°, das Monobromid bei 87°. ($C_{22}H_{38}BrNO$ (424.5) Ber: Br, 18.82; Gef: Br, 17.62%).

Ozonspaltung des Evocarpins

In eine Lösung von 280 mg Evocarpin in 40 ml Chloroform wurde unter Kühlung mit Trockeneis-Methanol die zehnfache berechnete Menge Ozon eingeleitet. Man liess danach unverbrauchtes Ozon bei Zimmertemperatur entweichen. Zu der Chloroformlösung wurden 5 ml Eisessig und 200 mg Magnesiumspäne gegeben. Nachdem das Metall sich gelöst hatte, wurde des Lösungsmittel vorsichtig abdestilliert. Der Destillationsrückstand wurde einer Wasserdampfdestillation unterworfen und das Destillat in eine perchlorsäure 2.5%ige 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung geleitet. Es wurden 97 mg orange Kristalle des Gemisches der 2,4-Dinitrophenylhydrazone erhalten. Schmp. 94°.

Synthese des Hexadecanon-3-säure-methylesters. 50 g Myristinsäure wurden mit 30 ml Thionylchlorid in das Säurechlorid übergeführt. Der Überschuss an $SOCl_2$ wurde beim Vakuum der Wasserstrahlpumpe entfernt und das rohe Säurechlorid sofort weiter verwendet. Man tropfte es unter Rühren zu der berechneten Menge Natrium-acetessigester in 700 ml Benzol ein, anschliessend wurde noch 15 Min. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das nach dem Abdestillieren des Benzols im Vakuum erhaltene rohe Tetradecanoyl-acetoacetat gab man zu einer Lösung von 10 g Natrium in 450 ml Methanol und liess über Nacht stehen. Dann wurde die Mischung mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Der nach dem Abdestillieren des Benzols verbliebene β -Ketoester wurde aus Petroläther (Sdp. 60-90°) umkristallisiert und 30.7 g erhalten, entsprechend 49.3% d.Th., Schmp. 40° (Lit.²⁴ Schmp. 40.1°).

2-Tridecyl-chinolon-4. 25 g des β -Ketoesters kondensierte man mit 8.2 g frisch destilliertem Anilin bei 60° über Nacht zum β -Phenylamino- β -tridecyl-acrylsäure-methylester. Dieser wurde in siedendem Diphenyläther in der Weise getropft, dass das freiwerdende Methanol abdestillieren konnte. Die abgekühlte Lösung wurde mit Äther verdünnt und mit halbkonzentrierter Salzsäure geschüttelt. Das dabei ausfallende Hydrochlorid des Chinolonderivates filtrerte man ab und wusch es mit Äther nach. Nach dem Zerlegen des Hydrochlorids mit verd. Natronlauge unter Äther konnte 2-Tridecyl-chinolon-4 durch Umkristallisieren aus Äthanol in farblosen Blättchen gewonnen werden, die bei 137-138° schmolzen. Die Ausbeute betrug 10.2 g entsprechend 35.4% d.Th. ($C_{22}H_{38}NO$ (327.5) Ber: C, 80.68; H, 10.16; N, 4.28; Gef: C, 80.92; H, 10.11; N, 4.51%).

1-Methyl-2-tridecyl-chinolon-4. 1.0 g Chinolonderivat, 5 ml MeI, 1.0 g NaOH und 5 ml MeOH wurden in einem Bombenrohr 4 Stdn. auf 110° erhitzt. Nach dem Eindampfen zur Trockne wurde der Rückstand in Chloroform aufgenommen und das entstandene Jod mit schwefliger Säure entfernt. Die Abtrennung nicht umgesetzten Chinolonderivats gelang durch Umkristallisieren aus Essigsäure-äthylester. Schmp. 57°. Die Ausbeute betrug 0.3 g. Der Mischschmelzpunkt mit Dihydro-evocarpin zeigte keine Depression. ($C_{20}H_{34}NO$ (341.5) Ber: C, 80.88; H, 10.33; N, 4.10; Gef: C, 80.76; H, 10.49; N, 4.42%).

Verkürzte Synthese des 1-Methyl-2-tridecyl-chinolon-4. Äquimolekulare Mengen des vorstehend erwähnten β -Ketoesters und N-Methylanilin wurden unter Zusatz von etwas *p*-Toluolsulfosäure in Benzol unter Verwendung eines Wasserabscheidens 48 Stdn. zum Sieden erhitzt. Dann wurde das Benzol bei 15 mm abdestilliert und das Kondensationsprodukt in siedendem Diphenyläther einge-tragen. Die Reinigung des Reaktionsproduktes gelang nur durch wiederholte präparative Schicht-chromatographie.