

**123. Ernst Späth, Erich Mosettig und Othmar Tröthandl:
Zur Kenntnis der Alkaloide von *Corydalis cava*.**

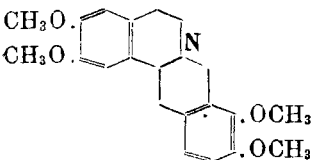
[Aus d. I. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 10. Februar 1923.)

Bei der Aufarbeitung des alkoholischen Extraktes der Knollen von *Corydalis cava*, die in den Herbstmonaten in der Nähe von Wien eingesammelt worden waren, machten wir die Beobachtung, daß die Menge des Corydalins, dessen Darstellung wir anstrebten, ziemlich gering war, daß hingegen zwei andere bisher nicht näher bekannte Alkaloide isoliert werden konnten.

Das eine aus unserem Pflanzenmaterial in größerer Menge erhaltene Alkaloid bildete eine gut krystallisierende Verbindung vom Schmp. 142° und besaß eine starke Rechtsdrehung. Sie gab ein charakteristisches, schwer lösliches Chlorhydrat, was ihre Isolierung ermöglichte. Als freie Base zeigte sie im Dunkeln beim Zerdrücken oder beim Schütteln eine sehr deutliche Luminescenz. Das neue Alkaloid hatte die Formel $C_{21}H_{25}O_4N$ und besaß 4 Methoxylgruppen. Genau so wie Corydalin konnte diese Base durch Erhitzung mit alkohol. Jodlösung in eine Dehydroverbindung übergeführt werden, welche den Charakter eines Berberiniumsalzes besaß. Da formelgemäß die Möglichkeit bestand, daß die isolierte Base das nächst niedrige Homologe des Corydalins vorstellt, haben wir die Einwirkung von Methyl-magnesiumjodid auf die Dehydroverbindung untersucht, in der Hoffnung, eines der racemischen Corydaline zu erhalten. Wir bekamen durch Reduktion der intermediär gebildeten Dihydrobase eine Verbindung, welche wohl mit keinem der beiden racemischen Corydaline identisch war, die aber volle Übereinstimmung zeigte mit einem Körper, welchen seinerzeit E. Späth und N. Lang¹⁾ aus Palmatin und Methyl-magnesiumjodid dargestellt hatten. Dieser Befund war ein Hinweis, daß die vorliegende Dehydroverbindung Palmatin vorstellen konnte. Dies wurde sowohl durch direkten Vergleich der quaternären Jodide als auch durch Reduktion zur inaktiven Tetrahydroverbindung erhärtet, die nach Schmp. und Misch-Schmp. und Vergleich einiger Derivate mit Tetrahydro-palmatin identisch war. Auf Grund dieser Umwandlungen kann man sicher annehmen, daß die neue in *Corydalis cava* aufgefundene Base die Rechtsform von Tetrahydro-palmatin vorstellt. Nachdem die Konstitution des Tetrahydro-palmatins durch die analytischen Arbeiten von K. Feist und Sandstede²⁾ und ferner durch die Synthese von E. Späth und

N. Lang³⁾ als die nebenstehende sicher ermittelt ist, war nur noch die Spaltung des Tetrahydro-palmatins in die beiden optisch aktiven Komponenten durchzuführen, um die Lösung zu einer vollständigen zu machen. Indes zeigten die vorläufigen Spaltversuche, die wir mittels Weinsäure und



Brom-campher-sulfonsäure vornahmen, daß hier ähnliche Schwierig-

¹⁾ B. 54, 3076 [1921].

²⁾ K. Feist und Sandstede, Ar. 256, 1 [1918].

³⁾ E. Späth und N. Lang, B. 54, 3064 [1921].

keiten vorliegen, wie sie Gadamer bei einem der racemischen Corydalin⁴⁾ beobachtet hatte. Übrigens hat auch K. Feist, der aus anderen Gründen eine Spaltung des Tetrahydro-palmitins versuchte, keine Erfolge erzielen können.

Es scheint, daß das rechts-Tetrahydro-palmitin schon früher beobachtet, aber nicht näher untersucht und aufgeklärt worden ist. So beschreibt Haars⁵⁾ eine aus dem Kraut von *Corydalis cava* isolierte Base, die bei 137° schmilzt, ein schwer lösliches Chlorhydrat gibt und eine deutliche Tribolumineszenz zeigt, sich also ähnlich verhält, wie das von uns aufgefundene rechts-Tetrahydro-palmitin. Unterschiede zeigen sich vor allem in der Drehung und in den Analysen-Ergebnissen. Wir werden diese Verbindung entsprechend den Angaben von Haars demnächst isolieren und den Vergleich damit anstellen. Auch Gaebel⁶⁾ erhielt eine Verbindung aus den Knollen von *Corydalis cava*, welche ein schwer lösliches Chlorhydrat gab, 4 Methoxygruppen besaß und eine ähnliche Drehung hatte, wie rechts-Tetrahydro-palmitin. Schließlich isolierte noch G. Heyl⁷⁾ aus *Dicentra formosa* eine bei 142° schmelzende Base. Es wäre von Interesse, wenn man die genannten Verbindungen mit rechts-Tetrahydro-palmitin vergleichen könnte.

Bei näherer Untersuchung der in *Corydalis cava* vorkommenden Phenol-basen erhielten wir zwei Verbindungen, die in ihren Eigenschaften sehr dem Corybulbin ähnelten. Die Gewinnung dieser beiden Basen gelang nach dem Abtrennen der Hauptmenge des Bulbocapnins durch fraktionierte Ausschüttelung ihrer Chloroform-Lösung mit sehr verd. Salzsäure, wobei in den ersten Fraktionen noch etwas Bulbocapnin auftrat, worauf ein Gemisch folgte, aus welchem ein bei 236—237° schmelzendes Alkaloid isoliert wurde, während zum Schluß sogleich fast rein eine zweite davon verschiedene Base vom Schmp. 239—241° erhalten wurde. Daß diese letztere Verbindung Corybulbin war, zeigte der Vergleich mit einem als Corybulbin bezeichneten Präparat, welches wir Hrn. Geheimrat Gadamer verdankten. Entsprechend den Angaben von Dobbie⁸⁾, Gadamer und Bruns⁹⁾ ist Corybulbin ein an einer Methoxygruppe entmethyliertes Corydalin. Wir haben dieses Ergebnis neuerlich bestätigt durch Überführung des Corybulbins in Dehydro-corybulbin, Methylieren dieser Verbindung und Reduktion derselben zum Tetrahydrokörper, der sich mit dem bei 135° schmelzenden *racem.* Corydalin identisch erwies. Auch durch Methylieren von Corybulbin mit Diazo-methan wurde Corydalin erhalten. Nach der endgültigen Festlegung der Konstitution des Corydalins werden wir darangehen, die Stellung der phenolischen Hydroxylgruppe im Corybulbin zu ermitteln.

Die Untersuchung der bei 236—237° schmelzenden rechtsdrehenden Phenolbase, die wir Corypalmin nennen, haben wir in der Weise durchgeführt, daß wir dieselbe in methylalkoholischer Lösung mit Nitroso-methylurethan und Ätznatron behandelten. Die hierbei erhaltene völlig methylierte Verbindung erwies sich identisch mit dem früher beschriebenen rechts-Tetrahydro-palmitin. Da ferner das Corypalmin drei Methoxygruppen enthält, war festgestellt, daß in dieser neuen Base von *Corydalis cava* ein rechts-Tetrahydro-palmitin vorliegt, in welchem eine der 4 Methoxygruppen als phenolischer Hydroxylrest vorhanden ist. Das

⁴⁾ Gadamer, Ar. 248, 682 [1910]. ⁵⁾ O. Haars, Ar. 243, 162 [1905].

⁶⁾ Gaebel, Ar. 248, 220 [1910]. ⁷⁾ G. Heyl, Ar. 241, 318 [1903].

⁸⁾ J. Dobbie, Lauder und Paliatseas, Soc. 79, 89 [1901].

⁹⁾ J. Gadamer und D. Bruns, Ar. 241, 634 [1903].

Corypalmin steht daher in naher Beziehung zu den Phenolbasen der Colombowurzel. Im Zusammenhang mit Arbeiten über diese Gruppe von Alkaloiden soll auch die Stellung der phenolischen Hydroxylgruppe des Corypalmins ermittelt werden.

Beschreibung der Versuche.

rechts-Tetrahydro-palmin.

Bei der Darstellung der Alkaloide von *Corydalis cava*, wovon wir 3.5 kg trockne Knollen verarbeiteten, verfahren wir im allgemeinen nach den Angaben von Gadamer¹⁰⁾; nur haben wir es vorgezogen, durch Ausschüttelung der ätherischen Lösung der Alkaloide mittels Ätznatrons von vornherein eine völlige Trennung der Phenolbasen von den vollständig alkylierten Verbindungen (zu erreichen. Diese letzteren in Laugen unlöslichen Basen haben wir in Salzsäure gelöst und dann nach weiterem Hinzufügen von Salzsäure einige Tage stehen gelassen. Hierbei schied sich ein schwer lösliches Chlorhydrat aus, das durch Umlösen aus wäßriger Salzsäure gereinigt wurde. Die aus diesem Chlorhydrat erhaltene freie Base wurde mehrmals aus Benzol umgelöst. Man kommt auch zum Ziel, wenn man die rohe Krystallmasse in einem Extraktionsapparat mit Äther auszieht, wobei sich schon ziemlich reines Alkaloid krystallinisch abscheidet, das man durch mehrmaliges Umlösen aus wäßrigem Alkohol reinigt.

Die so erhaltene Base, die wir in einer Menge von 15 g erhielten, bildete farblose bei 142° schmelzende Krystalle. An der Luft, namentlich bei höherer Temperatur, färbte sich die Verbindung allmählich gelb, indem teilweise Umwandlung in die Dehydroverbindung eintrat. Wenn man die Krystalle mit einem Glasstab drückt oder in einer Flasche schüttelt, so bemerkt man im Dunkeln eine deutliche bläuliche Luminescenz. In den meisten organischen Lösungsmitteln ist die Verbindung gut löslich, schwerer in Äther und Petroläther. Sie bildet ein in Wasser und namentlich in Salzsäure schwer lösliches Chlorhydrat und unterscheidet sich so scharf vom Corydalin, dessen Chlorhydrat im Wasser leicht löslich ist. Trotzdem stößt die Trennung dieser Base von Corydalin mit Hilfe der Chlorhydrate auf einige Schwierigkeiten, weil anscheinend Mischkrystalle auftreten. Die Base ist stark rechtsdrehend.

0.4060 g in 20.1940 g Alkohol gelöst (spez. Gew. 0.824).

α (2-dm-Rohr): +9.69°. $[\alpha]_D^{17} = +292.5^\circ$.

Die Analysen der bei 100° im Vakuum getrockneten Base weisen auf die Formel $C_{21}H_{25}O_4N$.

0.2071 g Sbst.: 0.5359 g CO_2 , 0.1417 g H_2O . — 0.0500 g Sbst. (nach Zeisel): 0.1333 g AgJ.

$C_{21}H_{25}O_4N$. Ber. C 70.95, H 7.09, OCH_3 34.93.

Gef. » 70.59, » 7.66, » 35.23.

Die Analyse des bei 100° im Vakuum getrockneten Chlorhydrates bestätigt, daß eine Verbindung vom Molekulargewicht 355 vorliegt.

0.2593 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 0.0944 g AgCl.

$C_{21}H_{25}O_4N, HCl$. Ber. Cl 9.05. Gef. Cl 9.01.

Das gleiche Resultat ergab die Jod-Bestimmung des Jodmethylats unserer Base. 0.0946 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 0.0455 g AgJ.

$C_{21}H_{25}O_4N(CH_3)J$. Ber. J 25.54. Gef. J 25.99.

¹⁰⁾ J. Gadamer, Ar. 240, 21 [1902].

Nun haben wir die freie Base in alkoholischer Lösung mittels Jods oxydiert.

0.2 g des Alkaloids, 0.4 g Jod und 8 ccm Äthylalkohol wurden 3 Stdn. im Einschlußrohr auf 100° erhitzt. Der durch Abdampfen des Alkohols erhaltene Rückstand wurde mit einer Lösung von Natriumbisulfit verrieben. Die erhaltenen gelben Krystalle wurden zuerst aus Wasser und dann aus wenig Äthylalkohol umgelöst, worauf sie im evakuierten Röhrchen bei raschem Erhitzen bei 238—239° unter Schwärzung und Aufschäumen schmolzen.

Wir haben nun versucht, durch Einwirkung von Methyl-magnesiumjodid auf die quaternäre Verbindung, ähnlich wie sie Späth und Lang¹¹⁾ seinerzeit vorgenommen haben, zum Corydalin zu gelangen, welches das nächst höhere Homologe vorstellen konnte. Wir bekamen dabei eine Dihydroverbindung, welche bei der Reduktion eine bei 164—165° schmelzende Base lieferte. Da die racemischen Corydaline bei 135° und 158—159° schmelzen und im Gemisch mit der vorliegenden Base eine starke Depression der Schmelzpunkte gaben, konnte der vermutete Zusammenhang zwischen Corydalin und der vorliegenden Base nicht bewiesen werden. Die bei 164—165° schmelzende Base erwies sich aber identisch mit der Verbindung, die wir früher aus Palmatinjodid und Methyl-magnesiumjodid erhalten hatten. Daher durfte man annehmen, daß die durch Dehydrierung aus der neuen Base von Corydalis cava erhaltene quaternäre Verbindung identisch ist mit Palmatinjodid. Der Misch-Schmelzpunkt beider Stoffe, die bei der gleichen Temperatur schmelzen, gab keine Depression. Da aber diese Körper unter Zersetzung schmelzen, haben wir sie mit Zink und verd. Schwefelsäure zu den entsprechenden Tetrahydro-Verbindungen reduziert. Beide schmolzen nach dem Umlösen aus Äther bei 149—150° und gaben nach dem Vermischen keine Depression. Damit war sicher erwiesen, daß durch Dehydrierung der neuen optisch-aktiven Base Palmatin entsteht, das durch Reduktion in inaktives Tetrahydro-palmatin übergeht. Dieses Ergebnis wurde noch erhärtet durch Darstellung der Pikrate und der Chlorhydrate, die beim Vergleich der entsprechenden Verbindungen Identität aufwiesen.

Corybulbin und Corypalmin.

Zur Gewinnung dieser Phenolbasen wurde die auf 1½ l eingeengte ätherische Lösung der freien Alkaloide von Corydalis cava 2 Tage stehen gelassen, von der ausgeschiedenen Krystallmasse, die in der Hauptsache aus Bulbocapnin bestand, getrennt und hierauf zuerst mit 5-proz. und dann mit 10-proz. Kalilauge ausgeschüttelt, bis eine Probe mit verd. Salzsäure keine Trübung mehr gab; die alkalischen Auszüge wurden sauer gemacht, dann mit Soda versetzt und einige Tage stehen gelassen. Die ziemlich reichliche Fällung wurde in 100 ccm Chloroform gelöst und mit je 50 ccm verd. Salzsäure (8 ccm konz. Salzsäure auf 1 l Wasser) ausgeschüttelt. In den ersten Partien fiel ein schwer lösliches Chlorhydrat aus, das aus reinem Bulbocapnin-Chlorhydrat bestand. Die einzelnen Fraktionen wurden in die freien Basen übergeführt und der Schmelzpunkt der erhaltenen Produkte bestimmt. Die mittleren Teile, welche unscharf bei 180—210° schmolzen, wurden nochmals mit derselben verd. Salzsäure fraktioniert. Die bei 180—210° schmelzenden Gemische wurden wiederholt aus

¹¹⁾ l. c.

Methylalkohol umkrystallisiert, wobei schließlich 0.15 g einer einheitlichen, bei 235—236° schmelzenden neuen Phenolbase erhalten wurden. Die letzten Teile der fraktionierten Ausschüttelung mit Salzsäure gaben eine bei 239—241° schmelzende Base, welche mit der bei 235—236° schmelzenden Verbindung nach dem Ergebnis des Misch-Schmp. nicht identisch war.

Die bei 239—241° schmelzende Verbindung ist identisch mit dem von anderen Autoren beschriebenen Corybulbin. Der Misch-Schmp. der von uns erhaltenen Base mit einem Präparat, das uns Hr. Geheimrat Gadammer zur Verfügung stellte und das bei 239—241° schmolz, lag nämlich bei derselben Temperatur. Wir haben die Zugehörigkeit zum Corydalin auf folgende Weise neuerlich bestätigt.

Wir führten 0.3 g Corybulbin mittels Jods und Alkohols in die bereits bekannte Dehydroverbindung über, methylierten dieselbe mit einem großen Überschuß von Dimethylsulfat und Ätznatron und reduzierten das erhaltene Produkt zur farblosen Hydroverbindung. Nach dem Reinigen über das schwer lösliche Chlorhydrat lag der Schmp. bei 134—135°, während das Gemisch mit racemischem Corydalin (vom Schmp. 132°) bei 133—134.5° schmolz. Ferner haben wir 0.03 g des von uns erhaltenen Corybulbins und 0.48 g Ätzkali in 6 ccm Methylalkohol gelöst, nach dem Abkühlen auf 0° 1 ccm Nitroso-methyl-urethan hinzugegeben, dann 12 Std. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Abdunsten des Methylalkohols verblieb ein Rückstand, der mit Ätzkali versetzt und mit Äther ausgeschüttelt wurde. Das nach dem Abdampfen des Äthers verbleibende Produkt wurde über das Jodhydrat gereinigt und hieraus ein bei 135° schmelzender Körper erhalten, der nach dem Misch-Schmp. mit natürlichem Corydalin identisch war.

Die bei 235—236° schmelzende Base, die wir Corypalmin nennen, bildet weiße Kryställchen, die in Methylalkohol schwer, aber anscheinend leichter löslich sind als Corybulbin. Die Base ist rechtsdrehend.

0.1126 g in 29.2680 g Chloroform gelöst (spez. Gew. 1.47).

α (1-dm-Rohr): $+1.582^\circ$. $[\alpha]_D^{16} = +280^\circ$.

Wir werden dieses Ergebnis bei der Darstellung einer größeren Menge Alkaloids neuerlich prüfen.

Zur Feststellung der Konstitution dieser Verbindung haben wir 0.03 g derselben mit Nitroso-methyl-urethan und Ätzkali methyliert, genau so, wie bei der Methylierung des Corybulbins vorgegangen wurde. Die so erhaltene vollständig methylierte Base schmolz bei 141—142°, veränderte nicht den Schmp. beim Umlösen und gab nach dem Vermischen mit rechts-Tetrahydro-palmatin (Schmp. 140—141°) den Schmp. 141—141.5°.

Nach diesem Ergebnis und nach dem Resultat der Methoxyl-Bestimmung hat das Corypalmin die Konstitution eines rechts-Tetrahydro-palmatins, in dem eine der 4 Methoxylgruppen als phenolischer Hydroxylrest vorliegt.

0.0363 g Sbst. (nach Zeisel): 0.0760 g AgJ.

$C_{20}H_{25}O_4N$. Ber. OCH_3 27.28. Gef. OCH_3 27.68.

Die Richtigkeit dieser Annahme erhellt auch aus dem Umstand, daß eine ziemlich reine Fraktion der genannten Base beim Dehydrieren zur Berberiniumverbindung, vollständigem Methylieren und darauffolgendem Reduzieren inaktives Tetrahydro-palmatin gab.