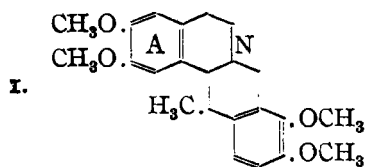


**283. Ernst Späth und Alfred Dobrowsky:
Über Alkaloide von *Corydalis cava*: Corybulbin und Iso-corybulbin.**

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

(Eingegangen am 25. April 1925.)

In den Knollen von *Corydalis cava* kommen neben anderen natürlichen Basen zwei Alkaloide vor, die in naher Beziehung zum Corydalin stehen. Dies sind das von J. J. Dobbie und A. Lauder¹⁾ aufgefundene und von Gadamer²⁾ des weiteren untersuchte Corybulbin und das von dem letzteren Forscher zuerst erhaltene Iso-corybulbin. Beide Verbindungen haben denselben Aufbau wie das Corydalin, dessen Konstitution namentlich durch die Arbeiten von Gadamer und auch durch einige Beiträge



von Späth und Mitarbeitern³⁾ als die nebenstehende Formel sichergestellt erscheint. Im Corybulbin und im Iso-corybulbin ist je eine der 4 Methoxylgruppen des Corydalins durch ein Phenol-Hydroxyl ersetzt. Dobbie und Lauder stellten nämlich im Corybulbin die Anwesenheit von 3 Methoxyl-Resten fest und erhielten durch Methylieren mit Jodmethyl und Alkali Cory-

dalin, während Gadamer durch Entmethylierung des Corydalins, Corybulbins und Iso-corybulbins dasselbe Apo-corydalin-Chlorhydrat darstellen und dadurch die gegenseitigen Beziehungen dieser Basen in der Hauptsache klarlegen konnte. Gemeinsam mit Mosettig und Tröthand⁴⁾ hat der eine von uns in einer früheren Arbeit über die *Corydalis*-Alkaloide in Übereinstimmung mit den vorstehenden Ergebnissen festgestellt, daß beim Methylieren des Corybulbins mit Diazo-methan Corydalin entsteht, ein Befund, der auch in der vorliegenden Untersuchung neuerlich bestätigt wurde. Da wir ferner zeigen konnten, daß auch das Iso-corybulbin durch Diazo-methan in statu nascendi in Corydalin übergeführt werden kann, war für uns kein Zweifel mehr, daß die von Gadamer, Dobbie und den Mitarbeitern dieser Autoren ausgesprochenen Beziehungen zwischen Corydalin, Corybulbin und Iso-corybulbin als durchaus richtig angesehen werden mußten.

Um die Aufklärung der Konstitution des Corybulbins und des Iso-corybulbins zu einer vollständigen zu machen, war noch die Frage zu lösen, welche der 4 Methoxylgruppen des Corydalins (I) in den Formeln der beiden Alkaloide durch die phenolische Hydroxylgruppe zu ersetzen sei. Die Lösung gelang auf dem Wege der Oxydation. Zur Kennzeichnung der Lage der phenolischen Hydroxylgruppe in diesen Alkaloiden verwendeten wir die durch Diazo-äthan äthylierten Basen. Hierdurch wurde auch erreicht, daß der Benzolkern, welcher die freie phenolische Hydroxylgruppe trug, vor einer weitgehenden Zerstörung geschützt wurde. Bei richtig geleiteter Oxydation der Äthyläther des Corybulbins und des Iso-corybulbins waren unter Berücksichtigung aller Möglichkeiten folgende Dicarbonsäuren zu

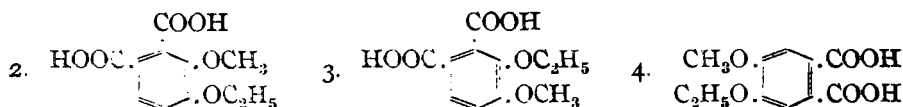
¹⁾ Soc. **67**, 25 [1895]; Dobbie, Lauder und Paliatseas, P. Ch. S. **16**, 205 [1900].

²⁾ Ar. **240**, 50 [1902], **251**, 634 [1903].

³⁾ B. **54**, 307 [1921], **56**, 875 [1923].

⁴⁾ B. **56**, 875 [1923].

erwarten: Hemipinsäure, *m*-Hemipinsäure, die beiden isomeren Methyl-äthyl-äther-nor-hemipinsäuren (2 und 3) und schließlich die Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure (4).



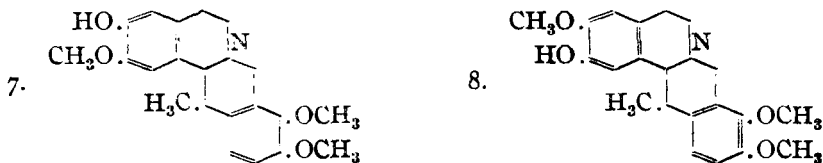
Die durch Oxydation einer der beiden äthylierten Basen erhaltenen zwei Säuren vom Hemipinsäure- und *m*-Hemipinsäure-Typus ließen sich auf Grund der Schwerlöslichkeit der Äthyl-imide der letzteren Säureart in Alkohol leicht abtrennen. Unsere Versuche ergaben nun, daß sowohl das äthylierte Corybulbin als auch das äthylierte Iso-corybulbin die gleiche Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure (4) lieferten, die durch das bei 205° schmelzende Äthyl-imid gut charakterisiert werden konnte.

Die Konstitution dieser noch nicht bekannten Säure ließ sich in der folgenden Weise ermitteln: Wenn man α -[3-Äthoxy-4-methoxy-phenyl]- β -amino-äthan durch Erhitzen mit Ameisensäure in das *N*-Formylderivat umwandelt und diese Verbindung mit Phosphor-pentoxyd erhitzt, so entsteht analog den an anderen Beispielen gemachten Erfahrungen das Dihydro-isochinolin der Formel 5, das über das Pikrat leicht vollkommen rein dargestellt werden konnte. In der gleichen



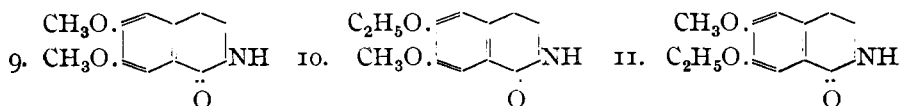
Weise wurde aus dem α -[3-Methoxy-4-äthoxy-phenyl]- β -amino-äthan das 6-Methoxy-7-äthoxy-3,4-dihydro-isochinolin (6) gewonnen. Wenn auch die Konstitution dieser Basen als Kondensationsprodukte in *p*-Stellung zu einer Alkoxygruppe aus Analogiegründen wahrscheinlich war, blieb die Möglichkeit der *o*-Kondensation zu einer Alkoxygruppe nicht völlig ausgeschlossen. Die angegebenen Formeln 5 und 6 bestehen aber zu Recht. Wenn man die reinen Basen oxydiert, so entstehen nicht verschiedene Säuren, wie man erwarten müßte, wenn die Kondensation in *o*-Stellung stattgefunden hätte, sondern ein und dieselbe Dicarbonsäure, die daher als Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure angesprochen werden muß. Dieselbe war identisch mit der Abbausäure aus dem äthylierten Corybulbin und dem äthylierten Iso-corybulbin.

Jedenfalls folgt aus diesem Ergebnis, daß die freie phenolische Hydroxylgruppe sowohl im Corybulbin als auch im Iso-corybulbin sich im Ringe A (Formel 1) befinden müsse und diese beiden Basen sich nur durch die Stellung der Hydroxyl- und Methoxygruppe in diesem Ringe unterscheiden. Corybulbin und Iso-corybulbin besitzen daher je eine der beiden folgenden Formeln:



War die Konstitution der einen Base ermittelt, so war die der anderen bereits eindeutig bestimmt. Um eine Entscheidung herbeiführen zu können,

unterworfen wir die beiden äthylierten Alkaloide einer gelinderen Oxydation, so daß der Isochinolin-Komplex noch erhalten blieb und hierbei Verbindungen ähnlich dem Corydaldin (9) entstehen konnten. Unter Zugrundelegung der Tatsache, daß bei der Oxydation der äthylierten Alkaloide die Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure entstand, waren bei einem günstigen Verlauf der vorsichtigeren Oxydation die Bildung der Verbindungen 10 und 11 denkbar.



Wir haben diese Stoffe vorerst synthetisch dargestellt, um die Eigenschaften dieser Verbindungen kennen zu lernen und hierdurch ihre Isolierung aus dem Oxydationsgemisch zu erleichtern. Zur Darstellung dieser corydaldin-artigen Verbindungen wurden im Benzolkern substituierte α -Phenyl- β -amino-äthane durch Chlor-ameisensäure-äthylester am Stickstoff acyliert und dann durch Erhitzen mit POCl_3 der Isochinolin-Ring geschlossen. Durch dieses Verfahren, das sich den bekannten Isochinolin-Synthesen anschließt, gelang es, die zum Unterschied von den entsprechenden *N*-Methylverbindungen meist schwer zugänglichen α -Keto-tetrahydro-isochinoline leicht, wenn auch mit mäßigen Ausbeuten zu erhalten.

Zur Gewinnung der Verbindung 10 gingen wir vom Isovanillin-äthyläther aus und führten denselben über das entsprechende Nitrostyrol in das α -[4-Methoxy-3-äthoxy-phenyl]- β -amino-äthan über, setzten mit Chlor-ameisensäure-äthylester um und erhitzen mit Phosphoroxychlorid. Die Verbindung 11 gewannen wir in der gleichen Weise aus dem Vanillin-äthyläther. Für die Isolierung dieser Verbindungen war ihre nicht unbedeutende Löslichkeit in Wasser und Chloroform und ihre Schwerlöslichkeit in Äther von Wichtigkeit; im Vakuum sind dieselben glatt sublimierbar. Die Verbindung 10 war eine bei 175° schmelzende Substanz, während 11 bei 195.5° flüssig wurde. Betreffs der Konstitution der Verbindungen 10 und 11 gilt dasselbe wie hinsichtlich der Struktur der Basen von den Formeln 5 und 6. Auch im vorliegenden Fall ist die angenommene *p*-Kondensation zu einer Alkoxygruppe durch die Synthese nicht sicher bewiesen. Die Richtigkeit der mitgeteilten Formeln ergibt sich aber aus dem Verlauf der Oxydation, wobei eine und dieselbe Säure entsteht und zwar, wie der direkte Vergleich zeigte, die Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure.

Nach den mitgeteilten Untersuchungen konnte nun an die endgiltige Lösung der Konstitution des Corybulbins und des Iso-corybulbins geschritten werden. Zu diesem Zwecke wurde Corybulbin-äthyläther in wäßriger, schwach alkalischer Suspension mit verd. Kaliumpermanganat-Lösung versetzt, bis 6 Atome Sauerstoff verbraucht waren. Der durch Chloroform aus dem Gemisch erhaltene Extrakt wurde mit heißem Wasser ausgezogen, der Abdampfrückstand im Vakuum sublimiert und aus Äther umgelöst. Die gereinigte Verbindung schmolz bei $172-173^\circ$ und gab nach dem Vermischen mit dem 7-Methoxy-6-äthoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydroisochinolin, das bei der gleichen Temperatur schmolz, keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Zur Sicherung dieses Ergebnisses wurde noch festgestellt,

daß die ähnlichen Verbindungen der Formeln 9, 10 und 11 im Gemisch starke Depressionen der Schmelzpunkte erleiden. Aus den genannten Gründen ergibt sich, daß das Oxydationsprodukt des Corybulbin-äthyläthers mit der Verbindung 10 identisch ist, und daß daher dem Corybulbin die Konstitution 7 zukommt.

Mit Rücksicht auf die Umstände, daß auch der Iso-corybulbin-äthyläther bei der durchgreifenden Oxydation genau so wie das Corybulbin die Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure liefert, bei der Methylierung des Iso-corybulbins Corydalin entsteht und schließlich das Corybulbin die Struktur 7 besitzt, war für das Iso-corybulbin nur mehr die Formel 8 möglich. Wir haben aber noch einen strengeren Beweis für diese Ansicht erbringen können. Wenn man nämlich Iso-corybulbin-äthyläther der gleichen gelinden Oxydation unterwirft wie den Corybulbin-äthyläther, so gelingt die Isolierung einer bei 192–193° schmelzenden Verbindung, die nach Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt mit dem Isochinolon der Formel 11 identisch ist.

Schließlich haben wir noch zwei bekannte Abbauprodukte des Corydalins und des Berberins, das Corydalin⁵⁾ und das Nor-oxy-hydrastinin⁶⁾, die bisher nicht synthetisch gewonnen worden sind, darstellen können. Das Corydalin entstand aus dem Homo-veratrylamin durch Umsetzung mit Chlor-ameisensäure-ester und Ringschluß mit Phosphoroxchlorid genau so wie in den vorstehend genannten Fällen. Das Nor-oxy-hydrastinin war aus dem Homo-piperonylamin in der gleichen Weise erhältlich und glich vollständig der aus Berberin zum Vergleich dargestellten Verbindung. Die Konstitution des Nor-oxy-hydrastinins ähnelt bekanntlich der des Corydalin (9), nur tritt an Stelle der beiden Methoxygruppen eine Methylenoxygruppe.

Beschreibung der Versuche.

Umwandlung von Corybulbin und Iso-corybulbin in Corydalin.

0.03 g Iso-corybulbin wurden in 10 ccm absol. Methylalkohol gelöst, 1.63 g Nitroso-methylurethan hinzugefügt und dann im Laufe von 6 Stdn, eine Lösung von 0.65 g Natrium in 6 ccm Methylalkohol in kleinen Portionen eingetragen. Nach 12-stdg. Stehen wurde der Methylalkohol im Vakuum abdestilliert und der mit verd. Lauge versetzte Rückstand mit Äther ausgeschüttelt. Das krystallinische Reaktionsprodukt wurde aus niedrig siedendem Petroläther umgelöst und hierbei eine bei 131–132° schmelzende Verbindung erhalten. Das Gemisch der erhaltenen Base mit natürlichem Corydalin (Schmp. 134°) schmolz bei 133–134°.

Auch das Corybulbin ergab nach der in der gleichen Weise durchgeführten Methylierung eine Base, die sich mit dem natürlichen Corydalin identisch erwies.

Oxydation des Corybulbin- und des Iso-corybulbin-äthyläthers.

Wir verwendeten ein aus *Corydalis cava* bereitetes Corybulbin, welches im Vakuum bei 240° schmolz und nach dem Vermischen mit einem von Hrn. Geheimrat Gadamer überlassenen Präparat vom Schmp. 240° keine Änderung des Schmelzpunktes zeigte. Das in Verwendung genommene Iso-corybulbin verdanken wir zum Teil Hrn. Gadamer.

⁵⁾ Dobbie und Lauder, Soc. 67, 20 [1895].

⁶⁾ Perkin, Soc. 57, 991 [1890].

Zur Äthylierung des Corybulbins trugen wir 0.155 g dieser Base in 8 ccm absol. Äthylalkohol ein, versetzten mit 1.48 g Nitroso-äthylurethan und setzten bei Eiskühlung im Laufe von 6 Stdn. eine Auflösung von 0.47 g Natrium in 15 ccm absol. Äthylalkohol hinzu. Nach 12-stdg. Stehen wurde der Alkohol im Vakuum verdampft und der mit Natronlauge versetzte Rückstand mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb eine amorphe Masse, die 0.170 g wog.

Zur Oxydation dieser Verbindung wurden in schwach alkalischer Lösung $13\frac{1}{2}$ Sauerstoffatome verwendet. Hierzu wurde die äthylierte Base in wenig verd. Schwefelsäure gelöst, hierauf mit Soda die Base ausgefällt und, bevor noch ein Zusammenballen der ausgeschiedenen Base eingetreten war, mit einer Lösung von 0.617 g KMnO_4 in 200 ccm Wasser portionenweise versetzt in dem Maße, als der Verbrauch des Oxydationsmittels vor sich ging. Gegen Ende der Reaktion war Erwärmen auf dem Wasserbade nötig, um die Umsetzung zu beschleunigen. Das mit Alkali versetzte Reaktionsgemisch wurde auf dem Wasserbade eingeengt, um eventuell vorhandene Säure-imide in die Salze der Carbonsäuren überzuführen. Nun wurde Schwefeldioxyd eingeleitet, bis der Braunstein in Lösung gegangen war, und durch Hinzufügen von Salzsäure die Dicarbonsäuren in Freiheit gesetzt. Hierauf wurde erschöpfend mit Äther extrahiert. Der nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand wurde quantitativ in ein Röhrchen gebracht, dessen eines Ende geschlossen und kugelförmig erweitert war. Dann wurde überschüssiges 33-proz. äthylalkoholisches Äthylamin hinzugefügt, die flüchtigen Bestandteile im Wasserbade abdestilliert und der verbleibende Rückstand im Vakuum auf etwa $230-260^\circ$ erhitzt. Hierbei destillierte ein Öl, welches teilweise erstarrte. Es wurde durch reichlich Methylalkohol in Lösung gebracht. Nach dem Einengen dieser Lösung auf 3 ccm schieden sich 0.02 g feine Nadeln ab, welche im evakuierten Röhrchen bei 197° schmolzen. Nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Methylalkohol stieg der Schmp. auf 205°

4.251 mg Sbst.: 7.810 mg AgJ (nach Zeisel). — $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$. Ber. 7.828 mg AgJ.

Der in Methylalkohol leicht lösliche Anteil stellte unreines Hemipinsäure-äthylimid vor. Nach dem Destillieren im Vakuum und Umlösen aus Äther schmolz es bei $83-85^\circ$ und zeigte nach dem Vermischen mit Hemipinsäure-äthylimid vom Schmp. $89-90^\circ$ den Schmp. $85-87^\circ$. Zur Orientierung war dieses Ergebnis vollkommen ausreichend. Im Hinblick auf diesen Befund und auf die Beobachtung, daß die bei 205° schmelzende Substanz genau so wie das *m*-Hemipinsäure-äthylimid eine in Alkohol schwer lösliche Verbindung vorstellt, aber mit derselben nicht identisch ist, konnte man annehmen, daß in derselben das Äthylimid der Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure vorliege. Da das Äthylimid dieser Säure auch bei der Oxydation des 6-Methoxy-7-äthoxy-3.4-dihydro-isochinolins und des 7-Methoxy-6-äthoxy-3.4-dihydro-isochinolins erhalten werden konnte, war nicht allein die Konstitution dieser Basen erwiesen, sondern auch die Struktur der Abbausäure bestimmt.

Auch der Iso-corybulbin-äthyläther gab bei der durchgreifenden Oxydation genau so wie der Corybulbin-äthyläther Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure, die in Form des charakteristischen Äthylimids identifiziert werden konnte.

Zu diesem Zwecke wurden 0.153 g Iso-corybulbin durch Nitroso-äthylurethan in der beim Corybulbin-äthyläther beschriebenen Weise

äthylirt. Auch die Oxydation des Iso-corybulbin-äthyläthers durch Kaliumpermanganat und die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches geschah in der gleichen Art. Das in Alkohol schwer lösliche Äthylimid der Abbau-säuren schmolz nach mehrfachem Umlösen bei 204–205° und gab nach dem Vermischen mit dem Äthylimid der Methyl-äthyl-äther-norm-hemipinsäure keine Änderung des Schmelzpunktes.

α -[3-Methoxy-4-äthoxy-phenyl]- β -amino-äthan.

Zur Darstellung dieser Base wurde Vanillin-äthyläther über das entsprechende ω -Nitro-styrol in das Homo-amin umgewandelt und dieses in glatter Reaktion nach der Formylierung am Stickstoff durch Phosphor-pentoxyd zum Dihydroisochinolin-Ring geschlossen.

Zunächst wurden 48 g Vanillin-äthyläther, 20 g Nitro-methan und 50 ccm absol. Äthylalkohol im Gemisch auf -10° gekühlt. Dann wurden 16 g Ätzkali in möglichst wenig Wasser unter gutem Rühren und Kühlen zutropfen gelassen, derart, daß die Temperatur nicht über -5° stieg. Das Reaktionsgemisch wurde in verd. Salzsäure eingetragen, wobei ein gelber Niederschlag ausfiel, der nach dem Absaugen und Waschen mit etwas Alkohol bereits das ziemlich reine Reaktionsprodukt vorstellte. Ein kleiner Teil wurde aus Äthylalkohol umkrystallisiert und gab hübsche, bei 149° schmelzende, gelbe Krystalle. Die Ausbeute war 60 g.

0.1105 g Sbst.: 0.2386 g CO₂, 0.0594 g H₂O. — 3.538 mg Sbst.: 7.165 mg AgJ (nach Pregl-Zeisel).

C₁₁H₁₃O₄N. Ber. C 59.17, H 5.87, AgJ 7.137. Gef. C 58.89, H 6.02.

Zur Reduktion des erhaltenen ω -Nitro-styrols zum entsprechenden Oxim wurden 58 g der gepulverten ersten Verbindung mit 80 g sehr feinem Zinkstaub vermischt und in eine Lösung von 200 g Eisessig in 200 g Äthylalkohol unter gutem Rühren eingetragen. Die Temperatur stieg hierbei nicht über 50°. Nach 2 Stdn. wurde das Zinkoxyd abgesaugt und mit heißem Alkohol ausgewaschen. Nun wurde mit 1.5 l Wasser verdünnt und oftmals mit größeren Mengen Äther ausgeschüttelt, bis beim Abdestillieren eines Auszuges und Erhitzen des Rückstandes im Vakuum auf 100° keine merklichen nichtflüchtigen Bestandteile erhalten wurden.

Das nach dem Abdestillieren des Äthers erhaltene rohe Oxim wurde nicht rein dargestellt, sondern sogleich zum Homo-amin reduziert. Der Rückstand wurde mit 300 ccm Alkohol und 250 ccm Eisessig versetzt und unter starkem Rühren bei etwa 50° 1400 g 4-proz. Na-Amalgam eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und durch Ausziehen mit Äther unverändertes Oxim zurückgewonnen. Dasselbe wurde neuerlich in der gleichen Weise reduziert. Die durch Äther erschöpfte saure Lösung wurde stark alkalisch gemacht und durch Ausziehen mit Äther das rohe α -[3-Methoxy-4-äthoxy-phenyl]- β -amino-äthan erhalten. 8.2 g gingen unter 10 mm Druck bei 153–156° als farblose Flüssigkeit über. Das Amin hatte einen schwach basischen Geruch und zog an der Luft begierig Kohlendioxyd an.

Zur Charakterisierung dieser Base wurden einige Derivate dargestellt.

Pikrat: Aus Alkohol rote Krystalle vom Schmp. 181–182°.

12.075 mg Sbst.: 13.100 mg AgJ. — C₁₇H₂₀O₉N₄. Ber. 13.070 mg AgJ.

Benzoylverbindung: Aus dem Amin nach Schotten-Baumann zunächst als Öl; nach dem Umlösen aus Äthylalkohol und Wasser Schmp. 99—100°.

4.215 mg Sbst.: 6.673 mg AgJ. — $C_{18}H_{21}O_3N$. Ber. 6.636 mg AgJ.

m-Nitrobenzoylverbindung: Nach öfterem Umlösen aus Alkohol Krystalle vom Schmp. 114°.

6.760 mg Sbst.: 9.260 mg AgJ. — $C_{18}H_{20}O_3N_2$. Ber. 9.236 mg AgJ.

6-Methoxy-7-äthoxy-3.4-dihydro-isochinolin.

Zur Vornahme des Ringschlusses wurden 1.52 g des eben beschriebenenamins mit 0.7 ccm wasserfreier Ameisensäure 5 Stdn. mit Steigrohr auf 160—165° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in 30 ccm wasserfreiem Toluol zum gelinden Sieden erhitzt und im Laufe von 30 Min. 10 g Phosphor-pentoxyd eingetragen. Während dieser Reaktion wurde im Ölbade auf 130° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser zersetzt, vom Toluol abgetrennt und die letzten Reste des Toluols durch Äther entfernt. Die wäßrige saure Lösung wurde klar filtriert, mit Lauge alkalisch gemacht und dann mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieben 0.95 g einer anfangs öligen, später aber krystallinisch werdenden Masse zurück.

Diese wurde durch das Pikrat gereinigt. Die in Alkohol gelöste Rohbase wurde mit einer Lösung von 1.2 g Pikrinsäure in Alkohol versetzt, wobei ein gelber, bei 206° schmelzender Niederschlag ausfiel. Da der Schmelzpunkt auch nach mehrmaligem Umlösen derselbe blieb, ist ersichtlich, daß die rohe Base bereits eine ziemlich einheitliche Verbindung vorstellte.

0.1521 g Sbst.: 0.2761 g CO_2 , 0.0558 g H_2O . — 5.710 mg Sbst.: 6.130 mg AgJ (nach Pregl-Zeisel).

$C_{18}H_{18}O_3N_4$. Ber. C 49.75, H 4.18, AgJ 6.135 mg. Gef. C 49.51, H 4.11.

Zur Darstellung der gereinigten freien Base wurden 0.72 g des Pikrats mit verd. Natronlauge versetzt, wobei bereits in der Kälte Lösung eintrat. Beim Abdestillieren des ätherischen Auszuges dieser Lösung hinterblieben 0.36 g der Base, die bei der Destillation im Röhrchen bei 180—200° leicht übergang. Das anfänglich erhaltene Öl krystallisierte bald und schmolz nach dem Umlösen aus niedrig siedendem Petroläther bei 84—85°.

Das so erhaltene Dihydro-isochinolin wurde nun mittels Kaliumpermanganats zur entsprechenden Dicarbonsäure oxydiert. 0.33 g der Base wurden allmählich mit einer Lösung von 1.01 g $KMnO_4$ in 200 ccm Wasser versetzt und schließlich zur Beendigung der Reaktion auf dem Wasserbade erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde stärker alkalisch gemacht und auf dem Wasserbade auf ein kleines Volumen eingengt. Bei der weiteren Verarbeitung in der früher beschriebenen Weise wurde eine Säure erhalten, die als Äthyl-imid charakterisiert wurde. Die hierbei erhaltene Verbindung war in Alkohol schwer löslich und schmolz nach dem Umkrystallisieren bei 204—205°. Wie der Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt zeigte, war diese Verbindung identisch mit dem Äthyl-imid der Säure, die bei der Oxydation des Corybulbin-äthyläthers erhalten worden war. Die Ausbeute an Säure war 0.15 g, an Äthyl-imid 0.095 g.

α -[4-Methoxy-3-äthoxy-phenyl]- β -amino-äthan.

Die Darstellung dieser Base erfolgte in ähnlicher Weise wie die Gewinnung der aus Vanillin erhaltenen Verbindung. Zuerst wurde Iso-vanillin ent-

sprechend den Angaben von Späth und Bernhauer⁷⁾ in Iso-vanillin-äthyläther verwandelt. Dieser Aldehyd wurde ebenso wie der Vanillin-äthyläther mit Nitro-methan kondensiert. Das hierbei erhaltene α -[4-Methoxy-3-äthoxy-phenyl]- β -nitro-äthylen schmolz nach dem Umlösen aus Alkohol bei 134°. Die Ausbeute war gut.

0.1227 g Subst.: 0.2651 g CO₂, 0.0627 g H₂O. — 5.340 mg Subst.: 11.295 mg AgJ (nach Pregl-Zeisel).

C₁₁H₁₃O₄N. Ber. C 59.17, H 5.87, AgJ 11.250 mg. Gef. C 58.93, H 5.72.

Die Reduktion des ω -Nitrokörpers zum Oxim und dann zum Amin erfolgte in der bereits beschriebenen Weise. Die Base destillierte unter 13 mm Druck bei 162—165° als fast farblose Flüssigkeit, die an der Luft unter Aufnahme von Kohlensäure in das feste weiße Carbonat überging.

Die erhaltene Base wurde durch die Darstellung einiger Derivate charakterisiert.

Pikrat: Es wurde durch Hinzufügen von alkohol. Amin-Lösung zur berechneten Menge alkohol. Pikrinsäure-Lösung als eine bei 184—185° schmelzende gelbe Krystallmasse erhalten.

7.840 mg Subst.: 8.605 mg AgJ (nach Pregl-Zeisel). — C₁₇H₂₀O₉N₄. Ber. 8.585 mg AgJ.

Trinitro-*m*-kresolat: Aus der Base und 2.4.6-Trinitro-*m*-kresol als eine bei 171—172° schmelzende Verbindung erhältlich.

1.970 mg Subst.: 2.145 mg AgJ (nach Pregl-Zeisel). — C₁₈H₂₂O₉N₄. Ber. 2.124 mg AgJ.

Nitrat: Dieses Salz wurde durch Lösen der Base in absol. Alkohol und Versetzen mit der berechneten Menge konz. Salpetersäure dargestellt. Die Verbindung bildet weiße, in Wasser leicht lösliche Krystalle, die bei 136—138° schmelzen.

7.900 mg Subst.: 14.325 mg AgJ (nach Pregl-Zeisel). — C₁₁H₁₈O₅N₂. Ber. 14.391 mg AgJ

Die Benzoylverbindung wurde nach Schotten-Baumann aus der Base dargestellt. Nach dem Umlösen aus wäßrigem Alkohol bildete sie eine bei 117.5—118° schmelzende Krystallmasse.

4.660 mg Subst.: 7.285 mg AgJ. — C₁₈H₂₁O₃N. Ber. 7.305 mg AgJ.

7-Methoxy-6-äthoxy-3.4-dihydro-isochinolin.

Das durch 5-stdg. Erhitzen von 2.11 g α -[4-Methoxy-3-äthoxy-phenyl]- β -amino-äthan mit 1.5 ccm wasserfreier Ameisensäure auf 160—165° erhaltene rohe *N*-Formylderivat dieser Base wurde mittels P₂O₅ in Toluol verkocht und hierbei 1.65 g des 7-Methoxy-6-äthoxy-3.4-dihydro-isochinolins erhalten.

Beim Vermischen der alkohol. Lösung dieser Base mit der entsprechenden Menge alkohol. Pikrinsäure schied sich ein bei 195° schmelzendes Pikrat aus, dessen Schmelzpunkt nach dem Umlösen aus Alkohol nicht mehr stieg.

0.1840 g Subst.: 0.3335 g CO₂, 0.0670 g H₂O. — 6.285 mg Subst.: 6.785 mg AgJ.

C₁₈H₁₈O₉N₄. Ber. C 49.75, H 4.18, AgJ 6.801 mg. Gef. C 49.43, H 4.07.

Durch Zerlegen des Pikrates mit Ätznatron erhielten wir die freie Base, die nach der Destillation im Vakuum bald krystallisierte und nach dem Umlösen aus niedrig siedendem Petroläther bei 72° schmolz.

Bei der Oxydation von 0.35 g dieser Base mit 1.08 g KMnO₄ erhielten wir ein Säuregemisch, aus dem ein bei 204° schmelzendes Äthyl-imid leicht erhalten werden konnte. Wie der Misch-Schmelzpunkt zeigte, war diese Verbindung identisch mit dem Äthyl-imid der Abbausäure vom gleichen

⁷⁾ B. 58, 200 [1925].

Schmelzpunkt, das sowohl bei der Oxydation des Corybulbin-äthyläthers, des Iso-corybulbin-äthyläthers und des 6-Methoxy-7-äthoxy-3,4-dihydro-isochinolins gewonnen werden konnte.

6-Methoxy-7-äthoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin.

Zur Darstellung dieser Verbindung wurde zunächst α -[3-Methoxy-4-äthoxy-phenyl]- β -amino-äthan durch Chlor-ameisensäure-ester am Stickstoff acyliert und die dann erhaltene Verbindung zweckmäßig durch Phosphoroxychlorid zum Isochinolin-Ring geschlossen.

2.65 g des genannten Homo-amins wurden in 5 ccm Wasser gelöst, 1 g Chlor-ameisensäure-äthylester unter kräftigem Schütteln hinzugefügt und hierauf Ätzkali unter weiterem Schütteln eingetragen, so daß die Lösung stets alkalisch blieb. Nach dem Abdestillieren des ätherischen Auszuges hinterblieben 2.80 g eines öligen Rückstandes, der in der Hauptsache das gewünschte Reaktionsprodukt vorstellte.

Der Ringschluß dieser Verbindung zum Isochinolon verlief mit Phosphoroxychlorid besser als bei Anwendung von Phosphorperoxyd.

Das am Stickstoff acylierte Homo-amin wurde in 20 ccm trockenem Xylol gelöst und mit 20 ccm POCl_3 versetzt. Nach dem Hinzufügen von 0.3 g P_2O_5 wurde mit Steigrohr im Ölbad $\frac{1}{2}$ Stde. auf 140° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde im Vakuum bei 100° von flüchtigen Bestandteilen befreit und der erhaltene Rückstand zunächst mit Wasser und hierauf mit heißer verd. Salzsäure ausgezogen. Die so erhaltenen klar filtrierten Lösungen wurden durch Soda alkalisiert und durch Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt. Hierbei blieben 0.42 g des rohen Reaktionsproduktes zurück. Die Lösung dieses Rückstandes in wenig Alkohol wurde klar filtriert und dann eingeeengt. Allmählich schieden sich Krystalle ab, welche abgesaugt und mit Äther gewaschen wurden. Sie zeigten sogleich den konstanten Schmp. 195.5° .

4.172 mg Subst.: 9.944 mg CO_2 , 2.621 mg H_2O (nach Pregl). — 4.320 mg Subst.: 9.115 mg AgJ (nach Pregl-Zeisel).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}$. Ber. C 65.12, H 6.84, AgJ 9.157 mg. Gef. C 65.01, H 7.03.

Die Konstitution dieser Verbindung ergab sich zum Teil aus dem Ergebnis der Oxydation, wobei die Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure erhalten wurde.

0.026 g des erhaltenen Isochinolons wurden in 100 ccm Wasser gelöst und nach Zusatz einiger Tropfen verd. Natronlauge mit einer Auflösung von 0.0545 g KMnO_4 in 200 ccm Wasser portionenweise versetzt. Nach dem Ablauf der Reaktion, der durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade beschleunigt wurde, engten wir auf dem Wasserbade ein, brachten den Braunstein durch Schwefeldioxyd in Lösung, versetzten mit überschüssiger verd. Schwefelsäure und extrahierten erschöpfend mit Äther. Der nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibende Rückstand, welcher die Abbausäure enthalten mußte, wurde nach dem Versetzen mit etwas Äthylamin quantitativ in ein einseitig geschlossenes Röhrchen gebracht und unter Evakuieren auf 230 — 250° erhitzt. Hierbei krystallisierte bald das anfangs ölige Destillat. Durch Umlösen aus wenig Äthylalkohol erhielten wir Krystalle, die bei 204° schmolzen und nach Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt mit dem Äthylimid der Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure identisch waren. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem als Ausgangsmaterial verwendeten Isochinolon zeigte eine starke Depression.

7-Methoxy-6-äthoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin.

Diese Verbindung wurde in der gleichen Weise erhalten wie das isomere eben beschriebene Isochinolon.

3.33 g α -[4-Methoxy-3-äthoxy-phenyl]- β -amino-äthan gaben bei der Umsetzung mit Chlor-ameisensäure-äthylester 4.01 g des am Stickstoff acylierten Derivates. Dasselbe schmolz nach dem Umlösen aus Petroläther bei 53–54°.

6.430 mg Stbst.: 11.205 mg AgJ (nach Pregl-Zeisel). — $C_{14}H_{21}O$ N. Ber. 11.320 mg AgJ.

Der Ringschluß wurde mit $POCl_3$ in der bereits beschriebenen Weise vorgenommen. Die Ausbeute an rohem Isochinolon war aus 4.01 g *N*-Acylprodukt 0.9 g. Durch Umlösen aus Alkohol wurde 0.1 g der reinen, bei 175° schmelzenden Verbindung erhalten. Von einer weniger reinen Fraktion wurde noch etwa die gleiche Menge erhalten.

4.460 mg Stbst.: 10.620 mg CO_2 , 2.834 mg H_2O (nach Pregl). — 4.525 mg Stbst.: 9.555 mg AgJ (nach Pregl-Zeisel).

$C_{12}H_{16}O_3N$. Ber. C 65.12, H 6.84, AgJ 9.598 mg. Gef. C 64.94, H 7.11.

Bei der Oxydation dieser Verbindung mit $KMnO_4$ entstand neben Hemipinsäure die Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure. Hierzu wurden 0.0245 g dieses Isochinolons in der vorhin beschriebenen Art oxydiert und aus dem Reaktionsgemisch ein bei 204° schmelzendes Äthylimid erhalten, das mit dem Äthylimid der Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure identisch war.

Synthesen des Corydaldins und des Nor-oxy-hydrastinins.

0.76 g Homo-veratrylamin wurden in alkalischer Lösung mit 4 ccm Chlor-ameisensäure-äthylester in das krystallisierte *N*-Carbäthoxyderivat umgewandelt. Dasselbe wurde mit 30 ccm Xylol und 10 ccm $POCl_3$ 1½ Stdn. auf 140° erhitzt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgte wie bei den anderen Isochinolonen. Wir erhielten hierbei ein bei 172° schmelzendes Produkt, das einem aus Tetrahydro-palmatin gewonnenen Corydaldin in allen Eigenschaften glich.

3.245 mg Stbst. (synth.): 7.368 mg AgJ (nach Pregl-Zeisel).

$C_{11}H_{15}O_3N$. Ber. OCH_3 29.95. Gef. OCH_3 29.94.

In derselben Weise wurden aus 1.85 g Homo-piperonylamin 0.06 g Nor-oxy-hydrastinin vom Schmp. 181–182° erhalten. Der Misch-Schmelzpunkt mit einem aus Berberin dargestellten Nor-oxy-hydrastinin (Schmp. 180°) lag bei 181°.

Oxydation des Corybulbin-äthyläthers und des Iso-corybulbin-äthyläthers zu corydaldin-ähnlichen Verbindungen.

0.305 g Corybulbin-äthyläther wurden in verd. Schwefelsäure gelöst, mit Wasser auf 200 ccm verdünnt und dann mit Sodalösung die Base fein verteilt ausgefällt. Bevor noch ein Zusammenballen eingetreten war, wurde Kaliumpermanganat-Lösung in kleineren Portionen eingetragen, bis insgesamt eine Lösung von 0.775 g $KMnO_4$ in 200 ccm Wasser verbraucht war. Die Oxydation wurde bei Zimmertemperatur ausgeführt. Sodann wurde das Reaktionsgemisch, in welchem der Braunstein suspendiert war, in einem Extraktionsapparat mit Chloroform erschöpfend ausgezogen. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms verbleibende Rückstand wurde mit

heißem Wasser behandelt und das klare Filtrat im Vakuum eingedunstet. Die hierbei erhaltene Masse wurde mehrmals mit größeren Mengen reinen Äthers ausgekocht und die erhaltenen ätherischen Lösungen auf ein kleines Volumen eingeeengt. Bald schieden sich schöne Krystalle aus, die bei mehrmaligem Umlösen aus Äther bei 173–174° schmolzen. Der Misch-Schmelzpunkt der erhaltenen Verbindung mit 7-Methoxy-6-äthoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin lag bei 174–175°.

Die Oxydation des Iso-corybulbin-äthyläthers, der aus 0.16 g Iso-corybulbin durch Behandeln mit Nitroso-äthylurethan hergestellt worden war, erfolgte in der gleichen Weise und ergab eine kleine Menge einer bei 192–193° schmelzenden Substanz. Der Misch-Schmelzpunkt dieser Verbindung mit 6-Methoxy-7-äthoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin vom Schmp. 195° lag bei 193–194°. Dagegen ergab der Misch-Schmelzpunkt dieser Verbindung mit dem synthetischen 7-Methoxy-6-äthoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin eine starke Depression.

234. D. Vorländer, Ernst Fischer und Karl Kunze: Über 5-Phenyl-pentadienal-(1) und 7-Phenyl-heptatrienal-(1).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Halle.]

(Eingegangen am 23. April 1925.)

Durch Kondensation von Zimtaldehyd mit Acetaldehyd¹⁾ haben wir den bisher unbekanntenen Aldehyd der Cinnamenyl-acrylsäure $C_6H_5.CH:CH.CH:CH.CHO$, das 5-Phenyl-pentadienal-(1), und durch weitere Kondensation dieses Aldehyds mit Acetaldehyd den nächst höheren Aldehyd $C_6H_5.CH:CH.CH:CH.CH:CH.CHO$, das 7-Phenyl-heptatrienal-(1), dargestellt, den letzteren allerdings in nicht völlig reiner Form. Die Schwierigkeit der Synthese und Reindarstellung liegt darin, daß diese Aldehyde unter Bedingungen entstehen, unter denen sie immer teilweise verharzen (Einwirkung von Alkalilauge, Erhitzung bei der Vakuum-Destillation). Die Aldehyde verändern sich zuweilen schon während der Aufbewahrung bei Zimmertemperatur.

Das ölige Cinnamenyl-acrolein (Sdp. 160–162° bei 20 mm) gibt mit seiner Aldehydgruppe in normaler Weise Verbindungen mit Malonsäure, Aceton, Cyclohexanon und primären aromatischen Aminen; es eröffnet den Weg zum Studium von Kohlenstoffketten mit 3 und 4 aneinandergereihten C:C-Bindungen. Es läßt sich mit Silberoxyd fast quantitativ zu Cinnamenyl-acrylsäure oxydieren. Das schön krystallisierende, lichtempfindliche Kondensprodukt mit Aceton, $C_6H_5.CH:CH.CH:CH.CO.CH:CH:CH:CH.C_6H_5$, gibt mit HCl ein dunkelblaues Hydrochlorid A, mit 2 Mol. Brom (in $CHCl_3$) zunächst ein grünes Brom-Addukt A, dann mit überschüssigem Brom das farblose Dodekabromid B.

Der nächst höhere Aldehyd, das 7-Phenyl-heptatrienal-(1), ist in den zähflüssigen, höher siedenden Fraktionen enthalten (Sdp. 190–195° bei 16 mm); er liefert gut krystallisierende Verbindungen mit Anisidin, Phenetidin und *p*-Amino-azobenzol. Er reduziert ammoniakalische Silber-

¹⁾ vergl. Peine, B. 17, 2117 [1884]; Scholtz, B. 36, 853 [1903].