

wurde im Exsiccator über Schwefelsäure eingedunstet. Aus der eingeengten Lösung fiel nicht das schwer lösliche Cinchoninsäure-amid aus. Der nach dem völligen Verdunsten der Lösung verbleibende Rückstand war in wenig Wasser nach Zusatz von einigen Tropfen Ammoniak leicht löslich. Demnach war das in Wasser schwer lösliche Amid höchstens spurenweise gebildet worden. Der Versuch wurde noch ein zweites Mal durchgeführt, wobei etwa 2% der angewandten Menge an Cinchoninsäure-amid gebildet worden waren.

Wir erhielten demnach unter den von Hans Meyer angegebenen Bedingungen nicht das freie Cinchoninsäure-chlorid.

240. Ernst Späth und Georg Burger: Über Alkaloide der Colombowurzel, V.: Eine neue Base der Colombowurzel und die Konstitution des Berberrubins und des Palmatrubins¹⁾.

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

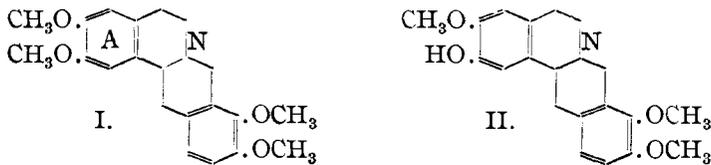
(Eingegangen am 11. Mai 1926.)

Unter den alkaloidischen Bestandteilen der Colombowurzel überwiegen weitaus das Palmatin und das Jatrorrhizin, deren Konstitution von uns früher ermittelt wurde und deren Synthese wir seinerzeit durchgeführt haben. Von den Nebenbasen dieser Alkaloide ist nichts Näheres bekannt, weil das von K. Feist beschriebene „Columbamin“ von Späth und Duschinsky und auch von K. Feist als identisch mit dem Palmatin erkannt worden ist. Und doch haben die Nebenalkaloide ein gewisses Interesse, da deren Aufbau in manchen Fällen einen Hinweis auf die Synthese der Alkaloide in den Pflanzen geben dürfte. Zur Isolierung von Nebenalkaloiden der Colombowurzel schien das rohe Tetrahydro-jatrorrhizin ein besonders günstiges Ausgangsmaterial, da der Schmelzpunkt desselben merklich unterhalb des Schmelzpunktes der reinen Verbindung sich befindet. Da das Chlorhydrat des Tetrahydro-jatrorrhizins ein in verd. Salzsäure besonders schwer lösliches Salz vorstellt, das eine rasche Reinigung dieses Alkaloids erlaubt, war hierdurch der Weg vorgezeichnet, um die beigemengte Base in der Hauptsache abzutrennen. Durch Wiederholung dieses Verfahrens erhielten wir schließlich ca. 0.25 g einer neuen Base, die nach dem Umlösen aus absol. Methylalkohol im evakuierten Röhrchen bei 223–224° schmolz. Wir nennen diese Verbindung Tetrahydro-columbamin und das in der Droge vorhandene quaternäre Produkt Columbamin, da dieser Ausdruck bereits für ein Colombo-Alkaloid gebraucht wurde, sich aber mit Rücksicht auf die Identität dieser Base mit dem Palmatin als überflüssig erwiesen hat.

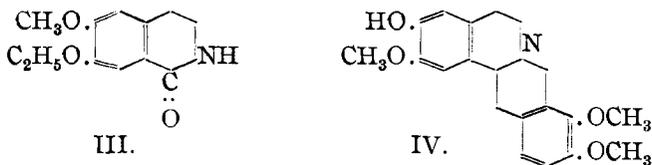
Die Aufklärung der Konstitution des Columbamins konnte rasch durchgeführt werden. Dieses Alkaloid enthält das Gerüst des Palmatins, da das Tetrahydro-columbamin durch Methylierung mit Diazo-methan in Tetrahydro-palmatin (I) umgewandelt werden kann. Es enthält ferner 3 Methoxylgruppen. Mit Rücksicht auf die Konstitution des Palmatins waren daher für das Columbamin nur mehr drei Formeln möglich, da die vierte in Betracht zu ziehende bereits an das Jatrorrhizin vergeben war.

¹⁾ I. Mitt.: B. 54, 3064 [1921]; II.: B. 55, 2985 [1922]; III.: B. 58, 1939 [1925]; IV.: B. 58, 2267 [1925].

Einen strengen Beweis für die Konstitution des Tetrahydro-columbamins (II) lieferte die Oxydation, die wir ähnlich wie in der mit Dobrowsky durchgeführten Arbeit über das Corybulbin vornahmen. Wir gewannen zunächst



aus Columbamin durch Diazo-äthan den Tetrahydro-columbamin-äthyläther und oxydierten dann in schwach alkalischer Lösung mit KMnO_4 unter Verwendung von 6 Atomen Sauerstoff. Aus dem Reaktionsprodukt wurde eine corydaldin-ähnliche Verbindung isoliert, die mit 6-Methoxy-7-äthoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (III), das wir bereits früher synthetisch dargestellt hatten, identisch war. Dieser Befund beweist bereits eindeutig, daß dem Tetrahydro-columbamin die Formel II zugesprochen werden muß. Tetrahydro-columbamin und Tetrahydro-jatrorrhizin (IV) stellen also zwei isomere Verbindungen dar.

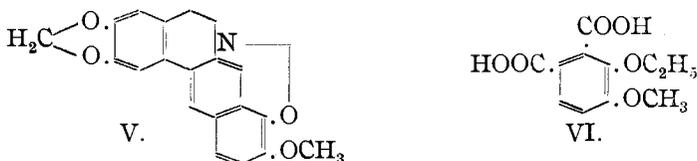


Dieses Ergebnis wurde durch den Verlauf der weiter fortgesetzten Oxydation bestätigt. Hierbei wurden nämlich Hemipinsäure und Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure erhalten — Abbauprodukte, die den Schluß erlauben, daß die freie phenolische Hydroxylgruppe des Tetrahydro-columbamins ebenso wie im Tetrahydro-jatrorrhizin im Benzolkern A des Palmatins vorhanden sein muß. Da nur zwei derartige Isomere möglich sind, ferner die Konstitution des Tetrahydro-jatrorrhizins gemäß der Formel IV eindeutig ermittelt erscheint, kann dem Tetrahydro-columbamin nur mehr die Formel II zukommen.

Im Verlaufe dieser Untersuchung beschäftigten wir uns auch mit der Konstitution der Phenol-basen (Phenol-betaine), die beim Erhitzen der Salze des Berberins oder des Palmatins für sich oder mit Harnstoff entstehen. Frerichs und Stoepel²⁾ haben auf diese Weise aus Berberinchlorid Chlormethyl abgespalten und eine rot gefärbte, krystallinische Base erhalten, die sie Berberrubin benannten. Da diese Base in nächster Beziehung zum Palmatrubin steht, berichten wir an dieser Stelle über die Konstitution dieser Verbindung. Frerichs hat angenommen, daß bei der Bildung des Berberrubins aus dem Berberin diejenige Methoxygruppe abgespalten wird, welche dem Stickstoffatom am nächsten steht. Derartige Schlüsse haben natürlich bei unseren geringen Kenntnissen über die sterischen Verhältnisse des vorliegenden Ringsystems nur eine mäßige Beweiskraft, und Frerichs sagt selbst, daß bei der Bildung des Berberrubins ebensogut die

²⁾ Ar. 248, 276 [1910], 251, 321 [1913].

andere Methoxylgruppe in Reaktion getreten sein könnte. In ihrer Arbeit gebrauchten Frerichs und Stoepel für das Berberrubin die Formel V, ohne



aber einen strengen Beweis dafür erbringen zu können. Zur Lösung dieser Frage, die in den Rahmen einiger in der letzten Zeit von uns durchgeführter Arbeiten fiel, wurde das Berberrubin zur Tetrahydro-Verbindung reduziert und diese Verbindung bei Anwesenheit von größeren Mengen Äthylalkohol durch Diazo-äthan äthylirt. Hierbei und auch in anderen Fällen wurde die Beobachtung gemacht, daß die Methylierung und die Äthylirung der Phenolbasen durch Diazo-methan bzw. Diazo-äthan in ätherischer Lösung meist langsam verläuft und in manchen Fällen fast ganz ausbleibt, daß aber diese Vorgänge glatt und ohne Bildung von Nebenprodukten vorsichgehen, wenn man die Alkylierung in absolut-methyl- oder -äthylalkoholischer Lösung vornimmt. Die von einigen Autoren empfohlene Methylierung mit Diazo-methan in statu nascendi durch Einwirkung von Nitroso-methylurethan und Natriummethylat oder Ätznatron hat uns wohl in früheren Untersuchungen gute Erfolge ergeben, ist aber wegen des gelegentlichen Auftretens von Nebenprodukten weniger gut verwendbar. Der durch Äthylirung des Tetrahydro-berberrubins erhaltene Äthyläther dieser Base wurde zur Ermittlung der Stellung der freien Hydroxylgruppe des Berberrubins mit Kaliumpermanganat durchgreifend oxydiert und die hierbei gebildeten Säuren, Hydrastsäure und eine der beiden möglichen Methyl-äthyl-äther-nor-hemipinsäuren, durch die Darstellung der Äthylimide getrennt. Es wurde das bei 165—166° schmelzende Äthylimid der Hydrastsäure und ein bei 83—84° schmelzendes Äthylimid erhalten. Die letztere Verbindung mußte das Äthylimid der 3-Äthoxy-4-methoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure oder der 3-Methoxy-4-äthoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure vorstellen. Beide Säuren sind in der Literatur noch nicht beschrieben worden. Dagegen hat namentlich R. Wegscheider³⁾ gelegentlich seiner ausgezeichneten Arbeiten über Abkömmlinge der Hemipinsäure die 3-Oxy-4-methoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure genauer untersucht, und der Äthyläther dieser Verbindung, der eine der möglichen Abbausäuren vorstellt, mußte daraus leicht zugänglich sein. Wir haben diese Säure mit Diazo-äthan in den Äthyläther-diäthylester umgewandelt und die durch Verseifen daraus dargestellte Säure in ihr Anhydrid und in das Äthylimid übergeführt. Diese Verbindungen waren mit der Abbausäure und ihren Derivaten völlig identisch, so daß die Abbausäure die 3-Äthoxy-4-methoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure (Formel VI) sicher vorstellt und die von Frerichs vermutete, aber nicht bewiesene Konstitution des Berberrubins zu Recht besteht.

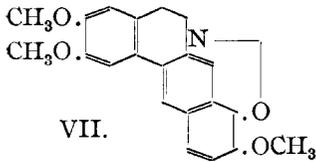
Letzthin wurde von Zenjiro Kitasato⁴⁾ mitgeteilt, daß das in *Nandina domestica* vorkommende Nandinin optisch aktives Tetrahydro-berberrubin

³⁾ M. 3, 378 [1882].

⁴⁾ J. Pharm. Soc. Japan 1925, 1 [1925]; C. 1926, I 409.

darstellt. Obwohl dieser Autor, soweit aus dem Referat des Zentralblattes ersichtlich ist, gleichfalls keinen Beweis für die Stellung der freien Hydroxylgruppe anführt, verwendet er die von Frerichs mitgeteilte Formel des Tetrahydro-berberrubins. Unsere Arbeit bringt den Beweis, daß diese Vermutung richtig ist.

Ähnlich wie das Berberin läßt sich nach K. Feist und G. L. Dschu⁵⁾ auch das Palmatin in einen berberrubin-ähnlichen Körper, den sie Palmatrubin nennen, überführen. Diese Autoren nehmen ohne Beweis in Analogie zu Frerichs Vermutung die Konstitution VII für das Palmatrubin an. Da



wir diese Verbindung bereits vor mehreren Jahren gelegentlich von Versuchen zur Synthese des Jatrorrhizins dargestellt hatten und später der Meinung waren, daß sie in kleinen Mengen in der Colombowurzel auftreten könnte, haben wir Beweise für den Aufbau dieser Base erbracht. Bei der Reduktion des Palmatrubins entstand das Tetrahydro-palmatrubin, das von Feist und Dschu nicht beschrieben worden ist. Diese Verbindung besitzt denselben Schmelzpunkt wie das Tetrahydro-palmatin, ist aber bestimmt von dieser Base verschieden. Zur Aufklärung der Konstitution haben wir den durch Einwirkung von Diazo-äthan erhältlichen Äthyläther durch Kaliumpermanganat oxydiert und bei der Aufarbeitung der Abbausäuren neben *m*-Hemipinsäure die 3-Äthoxy-4-methoxybenzol-1.2-dicarbonsäure (Formel VI) aufgefunden. Dieser Befund erhellt, daß im Tetrahydro-palmatrubin die phenolische Hydroxylgruppe an derselben Stelle sitzt wie im Tetrahydro-berberrubin, und daß die von Feist und Dschu angenommene Formel VII als richtig angesehen werden kann.

Palmatrubin oder dessen Tetrahydro-Verbindung haben wir aus der Colombowurzel vorläufig nicht isolieren können. Die Verarbeitung von Colombowurzeln verschiedener Provenienz machte den Eindruck, daß gelegentlich merkliche Unterschiede in den Mengenverhältnissen der darin enthaltenen Basen auftreten können. Es wäre auch von Interesse, wenn man lebende Colombowurzeln auf ihre basischen Bestandteile untersuchen würde. Denn es scheint nicht ausgeschlossen, daß in der lebenden Pflanze neben den quaternären Verbindungen auch die optisch aktiven Formen des Tetrahydro-palmatins und des Tetrahydro-jatrorrhizins vorhanden sind.

Beschreibung der Versuche.

Tetrahydro-columbamin.

Das Ausgangsmaterial für die Darstellung dieser Verbindung war das rohe Jatrorrhizin, über dessen Gewinnung wir bereits früher berichtet haben. 30 g der Phenolbasen der Colombowurzel wurden in wäßriger Lösung mit Zinkstaub, verd. Schwefelsäure und Essigsäure zu den Tetrahydro-Verbindungen reduziert. Die mit Ammoniak nur bis zum gelinden Überschuß versetzte Lösung wurde mit Chloroform erschöpfend ausgezogen. Das Reduktionsprodukt wurde nun mit verd. Lauge erwärmt, wobei geringe Mengen harziger Stoffe ungelöst zurückblieben. Hierauf wurde wieder

⁵⁾ Ar, 263, 294 [1925].

reduziert und neuerlich mit Chloroform ausgeschüttelt. Der gesamte Rückstand wurde mit etwas mehr als der berechneten Menge heißer verd. Salzsäure in Lösung gebracht und nach dem Abkühlen mit einem Überschuß von Salzsäure versetzt. Gleich schied sich ein weißes Chlorhydrat aus, dessen Menge beim Reiben noch etwas zunahm. Nach etwa $\frac{1}{2}$ -stdg. Stehen wurde das ausgeschiedene Salz abgesaugt. Diese Verbindung, die bereits ziemlich reines Tetrahydro-jatrorrhizin-Chlorhydrat vorstellte, wurde in heißem Wasser gelöst und durch Versetzen mit der berechneten Menge Soda in die freie Base übergeführt. Dieselbe wurde durch Umkrystallisieren aus heißem Methylalkohol als vollkommen reines Tetrahydro-jatrorrhizin vom Vakuum-Schmp. 217–218⁰ erhalten. Die alkohol. Mutterlaugen wurden im Vakuum zur Trockne gebracht. Die in Salzsäure gelöst gebliebenen Basen wurden durch Versetzen mit Soda in Freiheit gesetzt und durch Ausschütteln mit größeren Mengen Äthers gewonnen. Diese Fraktion und die aus den alkohol. Mutterlaugen erhaltene Partie wurden vereinigt, in möglichst kleinem Volumen von neuem in schwer lösliches Chlorhydrat und Mutterlauge überführt und die aus dem Chlorhydrat gewonnene freie Base durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol als reines Tetrahydro-jatrorrhizin abgeschieden. Die Reinheit dieser Base und der Beweis für ihre Anwesenheit wurde stets durch Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt geprüft bzw. vorgenommen.

Durch Fortsetzen der Abscheidung des Tetrahydro-jatrorrhizins durch die Bildung des Chlorhydrates und durch Umlösen der Base aus Methylalkohol und Aufarbeitung der Mutterlaugen wurde schließlich eine Fraktion erhalten, die keine merkliche Menge von Tetrahydro-jatrorrhizin mehr enthielt, die nach mehrfachem Umlösen aus Methylalkohol, in dem sie amorph leicht, krystallinisch aber ziemlich schwer löslich war, weiße, im Vakuum bei 223–224⁰ schmelzende Krystalle lieferte, welche die neue Base der Colombowurzel vorstellte. Die Ausbeute dieser Base, die wir Tetrahydro-columbamin benennen, war klein und betrug nur 0.25 g. Bereits der Schmelzpunkt zeigte, daß sie vom Tetrahydro-jatrorrhizin deutlich verschieden war. Der Misch-Schmelzpunkt der beiden Basen gab starke Depression (25–30⁰), was wir bei der Abscheidung dieser Base mit Vorteil verwenden konnten. Das Alkaloid besaß drei Methoxygruppen.

1.855 mg Sbst.: 3.855 mg AgJ (Pregl).

$C_{17}H_{14}ON(OCH_3)_3$. Ber. OCH_3 27.28. Gef. OCH_3 27.46.

Bei der Methylierung mit Diazo-methan lieferte die Base inaktives Tetrahydro-palmitin: 0.004 g wurden in 2 ccm reinem Methylalkohol gelöst und eine konz. ätherische Diazo-methan-Lösung, die aus 1 ccm Nitroso-methylurethan bereitet worden war, hinzugesetzt. Nach eintägigem Stehen wurde Äther und Alkohol abgedampft, der Rückstand mit Ätzkali gelinde erwärmt und dann mit Äther ausgezogen. Der Äther gab beim langsamen Eindunsten einen krystallinischen Rückstand, der im Vakuum-Röhrchen bei 146–147⁰ schmolz und nach dem Vermischen mit Tetrahydro-palmitin keine Änderung des Schmelzpunktes erfuhr.

Oxydation des Tetrahydro-columbamin-äthyläthers.

Vor der Oxydation wurde das Tetrahydro-columbamin zuerst durch Diazo-äthan äthylirt. 0.1 g der Base wurde in 30 ccm absol. Äthylalkohol eingetragen und mit einem größeren Überschuß von ätherischer Diazo-

äthan-Lösung 24 Stdn. stehen gelassen. Hierauf wurde mit Lauge und Äther geschüttelt und durch Abdestillieren des Äthers der Tetrahydro-columbamin-äthyläther in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

Nun wurde mit Kaliumpermanganat oxydiert. Hierbei wurde zunächst mit einem Unterschuß gearbeitet, um die Bildung einer corydaldin-ähnlichen Verbindung zu ermöglichen. Erst nach der Abtrennung dieses Stoffes wurde bis zur Entstehung der entsprechenden Hemipinsäure und *m*-Hemipinsäure weiter oxydiert.

Die äthylierte Base wurde in wenig verd. Schwefelsäure gelöst, wobei sich ein schwer lösliches Sulfat ausschied. Durch Versetzen mit Soda wurde die freie Base in feiner Verteilung ausgefällt. Nun wurde sofort, bevor noch Zusammenballen eingetreten war, mit 1-proz. Kaliumpermanganat in kleinen Portionen versetzt, bis insgesamt 27 ccm verbraucht waren. Das alkalische Reaktionsgemisch wurde nun in einem Extraktions-Apparat vollständig mit Äther erschöpft. Der nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand wurde mit ca. 10 ccm heißem Wasser ausgezogen und diese Lösung im Vakuum über Schwefelsäure zur Trockne eingedunstet. Das erhaltene Produkt wurde quantitativ in ein Sublimations-Röhrchen gebracht und bei 220–230° destilliert. Das gleich erstarrende Destillat wurde aus Äther krystallisiert, wobei eine bei 194° schmelzende Verbindung erhalten wurde. Von den bei der Oxydation der vorliegenden Base möglichen Verbindungen schmilzt das Corydaldin bei 174°, das 7-Methoxy-6-äthoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin bei 174–175°, während das 6-Methoxy-7-äthoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin bei 195.5° flüssig wird. Diese Verbindungen haben Späth und Dobrowsky⁶⁾ synthetisch dargestellt, und sie standen als Präparate zur Verfügung. Das beim vorliegenden Abbau erhaltene corydaldin-artige Produkt mußte, wie schon der Schmelzpunkt zeigte, die Äthoxylgruppe an der Stelle 7 tragen, und, wie auch der Misch-Schmelzpunkt erwies, lag tatsächlich Identität mit dem 6-Methoxy-7-äthoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin vor.

Die alkalische Lösung, die nach dem Ausziehen der corydaldin-artigen Verbindung durch Äther erhalten worden war, wurde zur Vornahme der weiteren Oxydation durch Kochen von Äther befreit und so lange mit kleinen Portionen von 1-proz. KMnO₄ versetzt, bis die deutlich violette Farbe der Lösung, die am Wasserbad erhitzt wurde, durch 10–15 Min. bestehen blieb. Nach dem Lösen des abgeschiedenen Braunsteins durch SO₂, Versetzen mit konz. HCl und Extraktion mit Äther wurde ein Säuregemisch erhalten, das durch die Bildung der Äthyl-imide leicht in Methyl-äthyl-äther-*nor-m*-hemipinsäure und Hemipinsäure zerlegt werden konnte. Die Identifizierung dieser Verbindungen wurde durch Misch-Schmelzpunkte vorgenommen. Die Auffindung dieser beiden Säuren bestätigt also das Ergebnis der Identifizierung der corydaldin-artigen Verbindung.

Tetrahydro-berberrubin.

Zur Überführung von Berberin in Berberrubin haben wir entsprechend den Angaben von G. Frerichs und P. Stoepel⁷⁾ 11.3 g Berberinchlorid unter öfterem Umschütteln 1 Stde. im CO₂-Strome auf 190° erhitzt.

⁶⁾ B. 58, 1274 [1925].

⁷⁾ Ar. 251, 321 [1913].

Die Isolierung des reinen Berberrubins durch Ausschütteln der wäßrigen Lösung des Reaktionsproduktes durch Chloroform haben wir nicht vorgenommen, weil dieser Prozeß sehr oft durchgeführt werden muß, um die letzten Reste des Berberrubins zu gewinnen. Für unsere Versuche erwies es sich als zweckmäßiger, das rohe Reaktionsprodukt zu den Tetrahydroverbindungen zu reduzieren und dann erst die Trennung der erhaltenen Verbindungen vorzunehmen. Das durch Erhitzen des Berberinchlorids resultierende rötlich-braune Pulver wurde in 250 ccm heißem Wasser gelöst, 10 ccm konz. Schwefelsäure und 10 ccm Eisessig hinzugegeben und nach dem Eintragen von Zinkstaub etwa 1 Stde. am Rückflußkühler gekocht, wobei die Gelbfärbung der Lösung fast völlig verschwand. Dann wurde heiß abgesaugt, mit heißem Wasser nachgewaschen und das Filtrat mit gesättigter wäßriger Natriumchlorid-Lösung versetzt. Der gebildete voluminöse Niederschlag wurde abgesaugt und auf der Nutsche mit warmer 3-proz. Ätzkali-Lösung ausgezogen. Die alkalischen Auszüge enthielten das Hydro-berberrubin, das als Phenolbase in Alkali löslich war, während das Hydro-berberin am Filter ungelöst zurückblieb. Aus der alkalischen Lösung wurde durch Ansäuern mit Salzsäure ($d = 1.1$) und Versetzen mit gesättigter filtrierter Kochsalz-Lösung reines Hydro-berberrubin-Chlorhydrat ausgefällt. Dasselbe wurde in heißem Wasser gelöst und die freie Base durch Natriumbicarbonat zur Ausfällung gebracht. Sie war bereits recht rein und schmolz bei 164° . Nach dem Umlösen aus wäßrigem Alkohol stieg der Schmelzpunkt auf 167° . Die Ausbeute war über 3 g. Die Eigenschaften dieser Verbindung stimmen vollständig überein mit den Angaben, die Frerichs, der diese Base zuerst darstellte, machte.

Tetrahydro-berberrubin-äthyläther und die Oxydation dieser Verbindung.

Tetrahydro-berberrubin-äthyläther ist gleichfalls bereits von Frerichs erhalten worden. Dieser Autor äthylierte Berberrubin durch Jodäthyl zum Äthyläther-berberrubin-jodid und reduzierte diese Base zum Tetrahydro-berberrubin-äthyläther. Zur Darstellung dieser Verbindung haben wir Hydro-berberrubin durch Diazo-äthan äthyliert. 3 g Hydro-berberubin wurden in 70 ccm absol. Äthylalkohol eingetragen und eine ätherische Diazo-äthan-Lösung, die aus 13.5 ccm Nitroso-äthylurethan bereitet worden war, hinzugefügt. Nun wurde bis zum Verschwinden der Gelbfärbung anfangs bei 0° und später bei Zimmer-Temperatur stengelassen. Hierauf wurde der Äther und der Alkohol im Vakuum abdestilliert, der erhaltene Rückstand in heißer verd. Salzsäure gelöst und nachher mit überschüssigem Ätzkali versetzt. Das Ausgangsmaterial blieb in Lösung, während das Äthylierungsprodukt durch Äther aufgenommen werden konnte. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieben 2.7 g einer anfangs öligen, später kristallinisch erstarrenden Masse, die über das in Salzsäure schwer lösliche Chlorhydrat leicht gereinigt werden konnte. Die aus dem Salz in Freiheit gesetzte Base schmolz nach dem Umlösen aus Äthylalkohol bei 128° , während Frerichs und Stoepel den Schmp. $128-129^{\circ}$ angeben.

2.776 mg Sbst.: 3.720 mg AgJ (Pregl).

$C_{18}H_{15}O_2N(OCH_3)(OC_2H_5)$. Ber. 3.691 mg AgJ.

Zur Oxydation des Hydro-berberrubin-äthyläthers wurden 0.53 g in wenig verd. Schwefelsäure gelöst und in kleinen Portionen 1-proz.

KMnO₄ hinzugegeben. Nachdem die 4 Sauerstoff-Atomen entsprechende Gewichtsmenge Kaliumpermanganat eingetragen worden war, wurde alkaliert und weiter Kaliumpermanganat hinzugefügt, bis insgesamt die 12 Sauerstoff-Atomen zukommende Menge verbraucht war. Nun wurde durch Einleiten von Schwefeldioxyd der Braunstein in Lösung gebracht und nach dem Hinzufügen von 4 ccm konz. Salzsäure im Extraktionsapparat erschöpfend mit Äther ausgezogen. Die Ausbeute an den rohen Säuren betrug 0.5 g.

Zur Trennung der erhaltenen Säuren wurden dieselben in die Äthyl-imide umgewandelt. Schon frühere Versuche hatten gezeigt, daß die Äthyl-imide der Hemipinsäuren und der *m*-Hemipinsäuren durch ihre verschiedene Löslichkeit in Äthylalkohol leicht getrennt werden können. Es war zu erwarten, daß für die bei der Oxydation der vorliegenden Base entstehende Hydratsäure ähnliche Verhältnisse gelten werden. Für die Gewinnung der Äthyl-imide wurden die erhaltenen Säuren mit alkoholischem Äthylamin im Röhrchen eingedampft und der Rückstand im Vakuum bei etwa 200° destilliert. Das Destillat wurde nochmals mit Äthylamin eingedampft und wieder destilliert. Das Umlösen aus wäßrigem Alkohol führte hier nicht zum Ziel. Die Methoxyl-Bestimmung zeigte, daß in der erhaltenen Fraktion ein Gemisch der beiden möglichen Säure-äthylimide vorlag. Die Trennung wurde aber schließlich durch Petroläther erreicht. Die gesamte Menge der Äthyl-imide wurde mit Petroläther vom Sdp. 50–60° gelinde erwärmt. Der klar filtrierte Auszug gab beim Einengen weiße Krystalle, die bei 79–80° schmolzen und nach dem Umkrystallisieren aus Wasser konstant bei 82–83° flüssig wurden.

Wie die Methoxyl-Bestimmung zeigte, liegt in der erhaltenen Verbindung das Äthyl-imid einer der beiden möglichen Methyl-äthyl-äther-nor-hemipinsäuren vor.

2.080 mg Sbst.: 3.876 mg AgJ (Pregl).

$C_{13}H_{15}O_4N = C_{10}H_7O_2N(OCH_3)(OC_2H_5)$. Ber. 3.921 mg AgJ.

Die in Petroläther unlöslichen Krystalle gaben aus warmem Methylalkohol schöne, schimmernde Blättchen, die bei 165–166° schmolzen und nach dem Vermischen mit Hydratsäure-äthylimid keine Depression des Schmelzpunktes erlitten. Es liegt also diese Verbindung vor.

Zur weiteren Charakterisierung des bei 82–83° schmelzenden Äthyl-imids wurde dasselbe in Säure und Säure-anhydrid umgewandelt. 0.024 g wurden mit 50-proz. wäßriger Kalilauge 36 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure angesäuert. Dann wurde im Extraktionsapparat erschöpfend ausgezogen. Der erhaltene Rückstand schmolz bei 175° unter Bläschenbildung und stellt die dem Äthyl-imid entsprechende Säure dar, die beim Schmelzen Umwandlung in das Anhydrid erfährt. Wir erhielten dasselbe durch Sublimation der bei 175° schmelzenden Dicarbonsäure als eine bei 105° schmelzende Verbindung.

In dem vorstehend beschriebenen Äthyl-imid und Anhydrid der bei 175° schmelzenden Säure mußten mit Rücksicht auf die Bildungsweise der Ausgangsbasis entweder Abkömmlinge der 3-Äthoxy-4-methoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure oder der 3-Methoxy-4-äthoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure vorliegen. Die erstere Säure war glatt zugänglich, weil die 3-Oxy-4-methoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure schon vor Jahren namentlich von R. Wegscheider

in seinen umfassenden Arbeiten über Abkömmlinge der Hemipinsäure beschrieben worden war.

Aus diesem Grunde haben wir zunächst diese Säure äthylirt und mit der Abbausäure des Tetrahydro-berberrubin-äthyläthers verglichen. Die 3-Oxy-4-methoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure haben wir teils nach den Angaben Wegscheiders dargestellt, teils ein Originalpräparat dieses Autors zur Verfügung gehabt, wofür wir bestens danken. Zur Äthylierung dieser Säure wurden 0.333 g derselben in 10 ccm Äther suspendiert und mit ätherischem Diazo-äthan, das aus 5 ccm Nitroso-äthylurethan erhalten worden war, versetzt. Nach 2-tägigem Stehen wurde die ätherische Lösung mit verd. Kalilauge wiederholt ausgeschüttelt, bis die in Lauge löslichen Bestandteile völlig entfernt waren. Das beim Abdestillieren des Äthers verbleibende Öl, das jedenfalls den Diäthylester der 3-Äthoxy-4-methoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure vorstellt, wurde zur Verseifung der Estergruppen einen Tag mit 10-proz. alkoholischer Kalilauge stehen gelassen und dann noch $\frac{1}{2}$ Stde. am Rückflußkühler gekocht. Der Alkohol wurde im Vakuum abgedampft und der in Wasser gelöste Rückstand nach dem Ansäuern mit Salzsäure mit Äther im Extraktionsapparat erschöpfend ausgezogen. Der ätherische Auszug wurde nun im Vakuum destilliert. Das Destillat bildete ein farbloses, krystallinisch erstarrendes Öl. Der Schmelzpunkt lag scharf bei 105° . Die Alkoxy-Bestimmung zeigt, daß das Anhydrid der 3-Äthoxy-4-methoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure gebildet worden ist.

3.348 mg Sbst.: 7.053 mg AgJ (Pregl).

$C_{11}H_{16}O_8 = C_8H_2O_3(OCH_3)(OC_2H_5)$. Ber. 7.080 mg AgJ.

Beim Umlösen des Anhydrids aus heißem Wasser bildete sich die Säure zurück, die dann wie früher bei 175° unter Anhydridbildung schmolz. Die im Schmelzpunktsröhrchen erstarrte Verbindung zeigte den Schmp. 103° bis 104° , während das Anhydrid bei 105° flüssig wird. Das Äthylimid der äthylirten Säure wurde durch Eindampfen einer geringen Menge derselben mit Äthylamin und Destillation im Vakuum erhalten. Nach dem Umlösen aus Wasser schmolzen die Krystalle bei $83-84^{\circ}$.

Die eben beschriebene Säure, ihr Anhydrid und Äthylimid waren nach Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt mit der durch Oxydation des Tetrahydro-berberrubin-äthyläthers erhaltenen Abbausäure und den untersuchten Abkömmlingen identisch.

Erhitzt man die 3-Oxy-4-methoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure mit Wasser im Einschlußrohr 1 Stde. auf 170° , so erhält man nadelförmige, in Wasser schwer lösliche Krystalle, die bei 251° schmelzen und im Gemisch mit *i*-Vanillinsäure keine Depression des Schmelzpunktes erfahren. Das steht in Übereinstimmung mit der angenommenen Konstitution dieser Dicarbonsäure.

Palmatrubin und Tetrahydro-palmatrubin.

Zur Darstellung des Palmatrubins wurden 5 g Palmatinjodid mit 10 g Harnstoff $\frac{1}{2}$ Stde. auf 200° erhitzt. Die Schmelze wurde in 70 ccm heißem Wasser gelöst und aus der erhaltenen Lösung durch Ausschütteln mit Chloroform das gebildete Palmatrubin ausgezogen. Das nach dem Abdestillieren des Chloroforms verbleibende Rohprodukt wurde in heißer verd. Salzsäure bei Anwesenheit von SO_2 gelöst und dann durch Hinzufügen von Jodkalium als gelbes Palmatrubin-jodid gefällt. Die Abtrennung des Palmatrubins

vom unveränderten Palmatinjodid gelingt noch leichter, wenn man das Reaktionsprodukt mit einer Jodkalium enthaltenden Lösung von Ätzkali behandelt, wobei das Palmatinjodid ungelöst bleibt, das Palmatrubin aber mit intensiv braunroter Farbe in Lösung geht. Versetzt man nun mit Salzsäure, in der etwas Schwefeldioxyd gelöst ist, so fällt Palmatrubin-jodid in gelben Flocken aus. Durch Umlösen aus Wasser kann es krystallisiert und rein erhalten werden. Die Ausbeute betrug 4 g.

Das Palmatrubin-jodid wurde in heißem Wasser gelöst, 20 ccm Eisessig, 20 ccm Schwefelsäure und überschüssiger Zinkstaub zugesetzt und etwa $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht, wobei eine fast völlige Entfärbung der Lösung eingetreten war. Nun wurde heiß vom Zink filtriert und nach dem Abkühlen mit konz. Kochsalz-Lösung versetzt, wobei sich das Hydro-palmatrubin-Chlorhydrat in Krystallen ausschied. Nach längerem Stehen wurden dieselben abgesaugt, durch Lösen in verd. Kalilauge von geringen Mengen Tetrahydro-palmatins getrennt und dann wieder als Chlorhydrat gefällt. Aus der Lösung dieses Salzes wurde durch Soda die freie Base ausgeschieden, die nach dem Umlösen aus Methylalkohol bei 148—149° schmolz. Denselben Schmelzpunkt zeigt das Tetrahydro-palmatin, doch ist diese Base, wie ein Misch-Schmelzpunkt deutlich erwies, mit dem vorliegenden Reaktionsprodukt nicht identisch.

Das Tetrahydro-palmatrubin scheint beim Krystallisieren aus Methylalkohol Lösungsmittel aufzunehmen, da der Schmelzpunkt einer solchen Fraktion ohne Trocknung bei höherer Temperatur unscharf bei 120—130° liegt und einen um einige Procente OCH_3 zu hohen Wert gibt. Erst nach längerem Erwärmen auf 100° bei 10 mm erhält man einen scharfen Schmelzpunkt und richtige Analysenwerte.

1.849 mg Sbst.: 3.805 mg AgJ (Pregl).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ON}(\text{OCH}_3)_3$. Ber. OCH_3 27.28. Gef. OCH_3 27.19.

Tetrahydro-palmatrubin-äthyläther.

0.95 g Tetrahydro-palmatrubin wurden in 20 ccm absol. Äthylalkohol eingetragen und mit einer ätherischen Diazo-äthan-Lösung, die aus 7 ccm Nitroso-äthylurethan entwickelt worden war, versetzt. Nach mehrtägigem Stehen bei Zimmer-Temperatur wurden Äther und Alkohol abdestilliert und der erhaltene Rückstand mit Äther und verd. Kalilauge geschüttelt, wobei das Äthylierungsprodukt in den Äther ging, während die Ausgangsbasis in der Lauge gelöst blieb. Die nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende Verbindung wurde über das Chlorhydrat gereinigt. Die aus dem Salz gewonnene freie Base schied sich aus Äther in Krystallen aus, die bei 115° schmolzen und 0.67 g wogen.

1.992 mg Sbst.: 5.040 mg AgJ. — $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}(\text{OCH}_3)_3(\text{OC}_2\text{H}_5)$. Ber. 5.067 mg AgJ.

Oxydation des Tetrahydro-palmatrubin-äthyläthers.

Zur Durchführung der Oxydation dieser Base wurden 0.4 g derselben zunächst in schwach schwefelsaurer Lösung mit 1-proz. KMnO_4 behandelt, bis die 3 Sauerstoff-Atomen entsprechende Menge verbraucht war. Nun wurde alkalisiert und unter Erwärmen der Lösung weitere Mengen Kaliumpermanganat eingetragen, wobei insgesamt $11\frac{1}{2}$ Sauerstoff-Atome zur Reaktion in Anwendung kamen. Die Aufarbeitung geschah durch Lösen des Braunsteins in SO_2 , Versetzen mit konz. Salzsäure und Extraktion mit

Äther. Das 0.3 g betragende Säuregemisch wurde in der bereits beschriebenen Weise in die Äthyl-imide verwandelt. Das rohe Gemisch derselben wurde mit 8 ccm kaltem Methylalkohol verrieben, wobei das Äthylimid der *m*-Hemipinsäure ungelöst zurückblieb, während das Äthylimid der entsprechenden Hemipinsäure leicht in Lösung ging. Die schwer löslichen Krystalle schmolzen nach dem Umlösen aus Methylalkohol bei 233° und gaben nach dem Vermischen mit dem Äthylimid der *m*-Hemipinsäure keine Depression des Schmelzpunktes. Die methylalkoholische Lösung des zweiten Äthyl-imids wurde am Wasserbade eingedampft, der erhaltene Rückstand mit warmem Petroläther ausgezogen und durch Einengen dieser Lösung eine krystallinische Fällung erhalten. Dieselbe schmolz nach dem Umlösen aus Wasser bei 82–83° und war nach der Mischprobe mit dem Äthylimid der 3-Äthoxy-4-methoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure, das wir im voranstehenden Abschnitt näher beschrieben haben, identisch.

2.020 mg Sbst.: 3.791 mg AgJ (Pregl). — $C_{10}H_7O_2N(OCH_3)(OC_2H_5)$. Ber. 3.808 mg AgJ.

Die Überführung des durch Abbau des Palmatrubin-äthyläthers erhaltenen Äthyl-imids in die 3-Äthoxy-4-methoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure wurde wie beim Berberrubin durchgeführt. Diese Säure und ihr Anhydrid waren identisch mit den synthetisch dargestellten Verbindungen.

241. Ernst Späth und Erich Mosettig: Über Alkaloide von *Corydalis cava*: Synthese des *d*-Tetrahydro-palmatins.

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

(Eingegangen am 11. Mai 1926.)

Vor einigen Jahren haben Späth, Mosettig und Tröthand¹⁾ aus Knollen von *Corydalis cava*, die in der Nähe von Wien gesammelt worden waren, zwei neue Alkaloide isoliert, die sie *d*-Tetrahydro-palmatin und Corypalmin benannten. Beide Verbindungen standen in naher Beziehung zu den alkaloidischen Bestandteilen der Colombowurzel. Der erste Stoff war die Rechts-Form des durch Reduktion des Palmatins erhältlichen inaktiven (*rac.*) Tetrahydro-palmatins, der zweite konnte als *d*-Tetrahydro-jatrorrhizin erkannt werden. Wir haben auch hier wie in anderen Fällen versucht, unseren analytischen Befund durch die Synthese dieser Basen zu bestätigen. Im Folgenden berichten wir über die Synthese des *d*-Tetrahydro-palmatins (I).

Bereits Feist und Sandstede²⁾ haben vergebliche Versuche zur Spaltung des Tetrahydro-palmatins in die optisch aktiven Komponenten vorgenommen. Auch unsere Bemühungen, die allerdings über den Charakter von Vorversuchen noch nicht gediehen sind, haben die Ergebnisse von Feist, welche die Schwierigkeiten dieser Spaltung ähnlich der des *rac.* Corydalins dartun, bestätigt. Obzwar wir nicht bezweifeln, daß sorgfältig durchgeführte Untersuchungen eine Lösung dieses Problems ermöglichen werden, haben wir in dieser Richtung nicht weiter gearbeitet, sondern einen Weg eingeschlagen, der uns auf jeden Fall rasch zum Ziel führen mußte. Einen ähnlichen Aufbau wie das Tetrahydro-palmatin hat

¹⁾ B. 56, 875 [1923].

²⁾ Ar. 256, 1 [1918].