

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.)

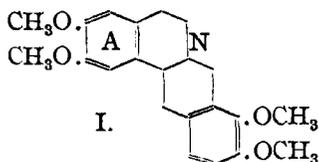
Vor einigen Jahren haben Späth, Mosettig und Tröthand¹⁾ aus Knollen von *Corydalis cava*, die in der Nähe von Wien gesammelt worden waren, zwei neue Alkaloide isoliert, die sie *d*-Tetrahydro-palmatin und Corypalmin benannten. Beide Verbindungen standen in naher Beziehung zu den alkaloidischen Bestandteilen 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].

das Tetrahydro-berberin, das als quaternäre Verbindung in der Berberitze und in anderen Pflanzen vorkommt, dagegen als Links-Form in der Wurzel von *Hydrastis canadensis* vorhanden ist. Gadamer und Voß³⁾ haben aus dem inaktiven Tetrahydro-berberin, das man durch Reduktion des Berberins erhält, durch *d*-Brom-campher-sulfonsäure die beiden optisch aktiven Formen, die auch als Canadine bezeichnet werden, dargestellt. Da das Berberin nach den Arbeiten von Perkin, Ray und Robinson⁴⁾ und ferner von Späth und Quietensky⁵⁾ synthetisch zugänglich ist, erscheint durch die von Gadamer beschriebene Spaltung eine Totalsynthese der Canadine herbeigeführt. Wie von Späth und Quietensky vor kurzem gezeigt worden ist, gelingt es, die von Tollens, Weber und Clowes⁶⁾ gefundene Aufspaltung der Methylendioxy-gruppe, welche diese Autoren nur für analytische Zwecke zur Anwendung brachten, auch für präparative Versuche auszuwerten. Nach dieser Erfahrung mußte es möglich sein, durch Aufspaltung der Methylendioxy-gruppe des *d*-Tetrahydro-berberins ein *d*-Tetrahydro-palmatin zu erhalten, bei dem die im Benzolkern A befindlichen Methoxygruppen als phenolische Hydroxyl-



Reste vorlagen. Durch Methylierung dieser Verbindung mit Diazo-methan konnte man *d*-Tetrahydro-palmatin erwarten.

Mit Rücksicht auf das wertvolle optisch aktive Material haben wir die Aufspaltungsversuche zunächst am *d,l*-Tetrahydro-berberin vorgenommen. Nach Überwindung einiger Schwierigkeiten, die naturgemäß bei der Einwirkung auf die leicht oxydable Tetrahydroverbindung auftraten, erhielten wir ein weißes Aufspaltungs-Produkt, das durch Behandeln mit Diazo-methan in absolut-methylalkoholischer Lösung eine fast quantitative Umwandlung in *d,l*-Tetrahydro-palmatin erfuhr. In ähnlicher Weise haben wir dann aus *d*- und auch aus *l*-Tetrahydro-berberin durch Aufspaltung der Methylendioxy-gruppe mit Schwefelsäure und Phloroglucin die entsprechenden optisch aktiven Phenol-Basen dargestellt und durch Methylierung dieser Verbindungen *d*- und auch *l*-Tetrahydro-palmatin erhalten. Beide optisch aktiven Formen schmolzen nach dem Trocknen im Vakuum bei 142°, während das inaktive Tetrahydro-palmatin bei 148—149° flüssig wird. Das *d*-Tetrahydro-palmatin war nach Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt und nach der Drehung mit dem Alkaloid, das wir seinerzeit aus *Corydalis cava* dargestellt hatten, identisch. Da das Berberin auf synthetischem Wege erhalten werden kann, liegt in der beschriebenen Umwandlung eine Synthese des *d*-Tetrahydro-palmatins vor. Läßt man gleiche Teile von *d*- und *l*-Tetrahydro-palmatin aus Methylalkohol krystallisieren, so erhält man das höher schmelzende *d,l*-Tetrahydro-palmatin, wodurch ein neuer Beweis für die ausgesprochenen Anschauungen erbracht ist.

Es ist von Interesse zu konstatieren, daß das Tetrahydro-berberin in seiner Links-Form, dagegen das ähnlich gebaute Tetrahydro-palmatin als Rechts-Form bisher im Pflanzenreich aufgefunden worden ist.

³⁾ Ar. 248, 43 [1910].

⁴⁾ Soc. 127, 740 [1925].

⁵⁾ B. 58, 2267 [1925].

⁶⁾ A. 299, 316 [1897]; B. 32, 2841 [1899].

Beschreibung der Versuche.

Aufspaltung der Methylendioxy-gruppe des inaktiven Tetrahydro-berberins und die Methylierung des Reaktions-Produktes.

In die heiße Lösung von 5.5 g Phloroglucin in einem Gemisch von 100 ccm konz. Schwefelsäure und 180 ccm Wasser wurden 5 g Tetrahydro-berberin eingetragen. Diese Lösung wurde nun zum Sieden erhitzt und weitere 50 ccm konz. Schwefelsäure zugesetzt. Die anfangs hellgelb gefärbte Flüssigkeit wird dunkler, schließlich rot und trübt sich nach kurzem Kochen unter Abscheidung eines Niederschlages. Nun wird das Gefäß 5 Stdn. in ein kochendes Wasserbad gehängt und so die Aufspaltung der Methylendioxy-gruppe zu einer vollständigen gemacht. Das Reaktions-Produkt wird nach dem Vermischen mit der gleichen Menge Wasser etwa 5 Stdn. stehen gelassen, wobei der voluminöse Niederschlag sich setzt und die Lösung vollkommen klar wird. Das durch Absaugen gewonnene Filtrat wird mit Jodkalium versetzt, wodurch ein zunächst amorphes, später krystallinisch werdendes, gelbliches Jodhydrat zur Ausfällung gebracht wird. Dasselbe wird abgenutscht und in verd. Kalilauge gelöst. In die ev. klar filtrierte Lösung des Kaliumsalzes der Phenol-Base wird ohne Verzug Kohlendioxyd eingeleitet und so die freie Phenol-Base zur Abscheidung gebracht. Wenn die Menge dieser Base nicht mehr zunimmt, wird mit etwa 400 ccm reinem Äther ausgeschüttelt und der Äther rasch abgetrennt. Beim Stehenlassen und nachfolgenden Einengen der ätherischen Lösung scheidet sich ein weißes, amorphes Produkt aus, das die gesuchte Verbindung vorstellt. Diejenigen basischen Bestandteile, die beim Ausschütteln der wäßrigen Lösung nicht in den Äther gingen, wurden durch Absaugen gesammelt, über das Jodid gereinigt und dann in der gleichen Weise, wie eben beschrieben wurde, weiter verarbeitet, bis die gesamte Base aus der ätherischen Lösung zur Abscheidung gebracht worden war. Auf diese Weise erhielten wir 2.5 g der fast rein weißen Base. Dieselbe ist amorph, in Wasser und in den meisten organischen Lösungsmitteln äußerst schwer löslich. Trotz mehrfacher Umlösungs-Versuche erhielten wir die Base stets amorph. Im evakuierten Röhrchen schmilzt sie bei 260–262° unter Rotfärbung.

3.220 mg Subst.: 4.652 mg AgJ (Pregl).

$C_{17}H_{13}(OH)_2(OCH_3)_2N$. Ber. OCH_3 18.97. Gef. OCH_3 19.09.

Einige Salze dieser Base, so das Chlorhydrat und das Jodhydrat, konnten in krystallisiertem Zustande erhalten werden.

Zur Methylierung wurden 0.3 g der durch Aufspaltung des *rac.* Tetrahydro-berberins erhaltenen Base in 15 ccm absol. Methylalkohol suspendiert und eine ätherische Diazo-methan-Lösung, die aus 2 ccm Nitrosomethylurethan hergestellt worden war, eingetragen. Es entwickelt sich lebhaft Stickstoff, und nach einiger Zeit geht die suspendierte Base in Lösung. Nach 8-stdg. Stehen wird Äther und Methylalkohol verdampft und der erhaltene Rückstand in verd. Salzsäure gelöst. Nun wird mit überschüssigem Ätzkali versetzt, wobei die Phenol-Basen in Lösung blieben, dagegen das *rac.* Tetrahydro-palmitin zur Abscheidung gebracht wurde. Durch Ausschütteln mit Äther wurde eine krystallisierte Verbindung erhalten, die nach dem Umlösen aus wäßrigem Methylalkohol und Trocknen bei 100° im Vakuum bei 147.5° bis 148.5° (evakuiert. Röhrchen) schmolz und nach dem Vermischen mit Tetrahydro-palmitin (Schmp. 149–150°) keine Änderung des Schmelzpunktes erlitt. Die Ausbeute war fast quantitativ.

Synthese des *d*-Tetrahydro-palmatins.

Zur Darstellung dieser Base wurde zunächst *d*-Tetrahydro-berberin an der Methylendioxy-gruppe aufgespalten und das entstandene Reaktions-Produkt mit Diazo-methan methyliert.

2 g *d*-Tetrahydro-berberin wurden in ähnlicher Weise wie das *rac.* Tetrahydro-berberin in die entsprechende Phenol-Base übergeführt. Die Ausbeute war 0.93 g, der Schmelzpunkt der nicht völlig reinen Base lag im evakuierten Röhrchen bei 249—250°. Das Ausschütteln dieser Base durch Äther verläuft hier besser als bei der inaktiven Verbindung, da die aktive Phenol-Base in Äther weit leichter löslich ist. In Methyl- und Äthylalkohol ist die Verbindung sehr leicht, in Benzol und Toluol schwerer und in Benzin fast gar nicht löslich. Aus allen diesen Lösungsmitteln konnten wir die Base krystallisiert erhalten. Mit Rücksicht auf die geringe, zur Verfügung stehende Menge haben wir das Rohprodukt, das annähernd die verlangte Methoxylzahl zeigte und starke Rechtsdrehung aufwies, nicht weiter gereinigt, sondern sogleich methyliert.

2.367 mg Sbst.: 3.195 mg AgJ (Pregl).

$C_{17}H_{18}(OH)_2(OCH_3)_2N$. Ber. OCH_3 18.97. Gef. OCH_3 17.83.

0.0807 g Sbst. in 6.9179 ccm 95-proz. Äthylalkohol: α (1-dm-Rohr): +3.59°; $[\alpha]_D^{18} = +307.7^\circ$.

Zur Methylierung der aufgespaltenen optisch aktiven Base wurden 0.2 g in 10 ccm absol. Methylalkohol gelöst und mit ätherischer Diazo-methan-Lösung, die aus 2 ccm Nitroso-methylurethan bereitet worden war, versetzt. Nach 24 Stdn. wird das Reaktions-Gemisch wie nach der Methylierung der inaktiven Base verarbeitet. Die Ausbeute an völlig methylierter Base ist fast quantitativ. Der Schmelzpunkt liegt nach dem Umlösen aus wäßrigem Methylalkohol und Trocknen bei 100° im Vakuum bei 141—142° (evakuiert. Röhrchen). Der Misch-Schmelzpunkt mit *d*-Tetrahydro-palmatin, welches aus den Knollen von *Corydalis cava* gewonnen worden war und bei 141—141.5° schmolz, lag bei 141—142°. Auch die Methoxyl-Bestimmung und das optische Drehungsvermögen bestätigen die Identität beider Verbindungen.

1.787 mg Sbst. (bei 100° im Vakuum getrocknet): 4.742 mg AgJ (Pregl).

$C_{17}H_{18}(OCH_3)_4N$. Ber. OCH_3 34.93. Gef. OCH_3 35.06.

0.0833 g Sbst. in 9.9865 ccm 95-proz. Äthylalkohol: α (1-dm-Rohr): +2.41°; $[\alpha]_D^{14} = +288.9^\circ$.

Für das *d*-Tetrahydro-palmatin aus *Corydalis cava* hatten wir seinerzeit $[\alpha]_D = +292.5^\circ$ gefunden.

l-Tetrahydro-palmatin.

Zur Darstellung dieser Base wurde *l*-Tetrahydro-berberin, das nach Gadamer erhalten worden war, entsprechend den Angaben des vorstehenden Versuches verarbeitet und hierbei die linksdrehende Phenol-Base als krystallisierte, in Äthylalkohol leicht lösliche Verbindung vom Schmp. 249—250° (evakuiert. Röhrchen) erhalten. Sie war der rechtsdrehenden Verbindung sehr ähnlich. Wir haben diese Base ohne besondere Reinigung sogleich methyliert. Hierzu werden 0.3 g in 15 ccm absol. Methylalkohol gelöst und mit überschüssigem Diazo-methan 24 Stdn. reagieren gelassen. Die

Verarbeitung des Reaktions-Gemisches ergab in nahezu quantitativer Ausbeute das bei 141–142° schmelzende *l*-Tetrahydro-palmitin.

1.409 mg Subst. (bei 100° im Vakuum getrocknet): 3.700 mg AgJ (Pregl).

$C_{17}H_{18}(OCH_3)_4N$. Ber. OCH_3 34.93. Gef. OCH_3 34.70.

0.0824 g Subst. in 9.9865 g 95-proz. Äthylalkohol: α (1-dm-Rohr): -2.40° ;
 $[\alpha]_D = -290.8^\circ$.

Von dem erhaltenen *d*- und *l*-Tetrahydro-palmitin werden gleiche Mengen in Methylalkohol durch schwaches Erwärmen gelöst. Durch Zusatz von wenig Wasser krystallisiert *d,l*-Tetrahydro-palmitin. Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt bei 148–149°.

242. Helmuth Scheibler und Herbert Neef: Über eine Synthese von *N*-Alkyliden-aminosäuren und ihre Überführung in *N*-Alkyl-aminosäuren durch Hydrierung (II. Mitteilung).

[Aus d. Organ. Laborat. d. Techn. Hochschule Berlin.]

(Eingegangen am 21. Mai 1926.)

Die *N*-Alkyliden-aminosäuren sind in Form ihrer Natriumsalze durch eine von H. Scheibler und P. Baumgarten¹⁾ angegebene Methode zugänglich geworden, bei der als Ausgangsmaterialien Aldehyde und Ketone, sowie Aminosäure-ester Verwendung finden. Dann schlägt die Synthese einen Umweg über die Cyanalkyl-aminosäure-ester ein (s. unten). Hiernach konnten nicht nur die Natriumsalze der durch aromatische Reste substituierten Alkyliden-aminosäuren: des Benzyliden-glycins und des Piperonyliden-glycins gewonnen werden, sondern auch das rein aliphatische *i*-Propyliden-glycin-Natrium. Speziell für die erste Gruppe ist von O. Gerngroß und Zühlke²⁾ mittlerweile ein einfacheres Darstellungsverfahren angegeben worden, das darauf beruht, daß man Mischungen von aromatischen Aldehyden und Estern der Aminosäuren in alkohol. Lösung mit Natriumäthylat behandelt. M. Bergmann, H. Enßlin und L. Zervas³⁾ zeigten nun, daß man Bariumsalze und Brucinsalze von Alkyliden-aminosäuren auch beim Schütteln wäßriger Lösungen der Salze von Aminosäuren mit aromatischen Aldehyden gewinnen kann, denn diese Salze erleiden infolge ihrer Schwerlöslichkeit nur geringe hydrolytische Spaltung.

Zur Darstellung der rein aliphatischen Alkyliden-aminosäuren, insbesondere der in pflanzen-physiologischer und gerbtechnischer Beziehung besonders interessanten *N*-Methylen-aminosäuren, sind die beiden zuletzt angegebenen Methoden wenig geeignet, weil die aliphatischen Aldehyde mit Natriumäthylat verharzen, und weil die Bariumsalze dieser Alkyliden-aminosäuren in den meisten Fällen verhältnismäßig leicht löslich sind, wie die von H. Franzen und E. Felmer⁴⁾ beschriebenen Bariumsalze einiger Methylen-aminosäuren.

¹⁾ H. Scheibler und P. Baumgarten, B. 55, 1358 [1922].

²⁾ B. 57, 1482 [1924].

³⁾ B. 53, 1034 [1925].

⁴⁾ J. pr. [2] 95, 299 [1917]; vergl. auch H. Schiff, A. 210, 114 [1881], 310, 26 [1899], 319, 59, 287 [1901], 325, 348 [1902].