

448. Ernst Späth und Hans Epstein: Über Opium-Alkaloide, VI.: Konstitution des Kodamins und des Pseudo-landanins¹⁾.

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

(Eingegangen am 18. Oktober 1926.)

Durch die Synthese des Corydaldins²⁾ und ähnlicher, namentlich äthylierter Verbindungen war es möglich geworden, die Konstitution von gewissen Phenol-Basen, die bisher nur in wenigen Fällen hinsichtlich der Stellung der freien Hydroxylgruppen erkannt worden waren, zu ermitteln. Die Bearbeitung dieser Basen war für uns auch deshalb von Interesse, weil wir die Oxydation dieser Stoffe unter Anwendung von sehr kleinen Substanzmengen studierten und von den hierdurch erzielten Erfahrungen eine günstige Beeinflussung späterer Abbauprobe erhofften. Zu den Phenol-Basen des Opiums, welche das Morphin begleiten, gehören durchwegs Alkaloide, welche nur in verschwindender Menge in dieser Droge vorkommen: Laudanin, Laudanidin (Tritopin), Lanthopin, Kodamin und Mekonidin. Sie wurden von O. Hesse in sehr mühsamen Arbeiten isoliert und in ihren Eigenschaften näher beschrieben. Einige von ihnen sind bereits aufgeklärt und künstlich dargestellt worden. Das Laudanin wurde von Späth¹⁾ in seiner Konstitution erkannt und synthetisch erhalten. Das Laudanidin bzw. Tritopin ist nach Späth und Bernhauer³⁾, ferner Seka³⁾ die Linksform des Laudanins.

Die vorliegende Untersuchung berichtet zunächst über die Konstitution des Kodamins. O. Hesse⁴⁾ ermittelte für diese Base anfangs die Formel $C_{19}H_{23}O_3N$, änderte sie aber in $C_{20}H_{23}O_4N$ und schließlich in $C_{20}H_{25}O_4N$ um. Durch die Löslichkeit in Ätzalkalien und durch eine grüne Farbenreaktion mit Eisenchlorid war sie mit einiger Wahrscheinlichkeit als Phenol-Base charakterisiert. Die Methoxyl-Bestimmung gab nach O. Hesse zwei Methoxylgruppen. Wir nahmen von vornherein an, daß das Kodamin, ebenso wie das Laudanin und das Laudanidin, in naher Beziehung zum Laudanosin stehen müsse. Dieser Ansicht stand aber der Befund O. Hesses gegenüber, daß das Kodamin zwei Methoxylgruppen und die Bruttoformel $C_{20}H_{25}O_4N$ besitze, während dem vier Methoxylreste enthaltenden Laudanosin eindeutig die Zusammensetzung $C_{21}H_{27}O_4N$ zukommt. Die nähere Untersuchung des Kodamins brachte aber eine rasche Klärung dieser Divergenz.

Das uns zur Verfügung stehende Kodamin stammte aus der Sammlung O. Hesse und wurde uns durch das Entgegenkommen des Hrn. Direktors Dr. A. Weller, Frankfurt a. M., übermittelt. Es schmolz bei 126° , während O. Hesse früher den Schmp. 121° angegeben hatte. Die Methoxyl-Bestimmung zeigte, daß das Kodamin drei Methoxylgruppen besitzt, indes Hesse deren zwei gefunden hatte. Bei der Methylierung des Kodamins mit Diazo-methan entstand *d*-Laudanosin. Wir konnten dieses Ergebnis zwar nicht durch die Bestimmung der Drehung festlegen, waren aber imstande, auf anderem Wege einen strengen Beweis für diese Ansicht zu erbringen. Einerseits gab das durch Methylieren des Kodamins erhaltene Produkt nach Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt Identität mit dem

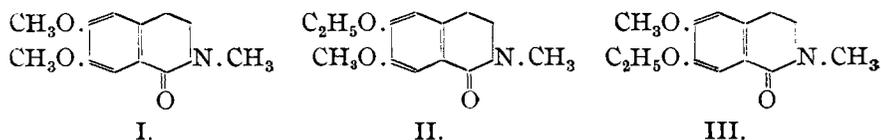
¹⁾ I. Mitt.: M. 41, 297 [1920]; II.: M. 42, 273 [1921]; III.: B. 58, 200 [1925]; IV.: B. 58, 1272 [1925]; V.: B. 59, 2787 [1926].

²⁾ Späth und Dobrowsky, B. 58, 1274 [1925].

³⁾ I. c. ⁴⁾ A. 153, 56 [1870]; B. 4, 694 [1871]; A. 282, 213 [1894].

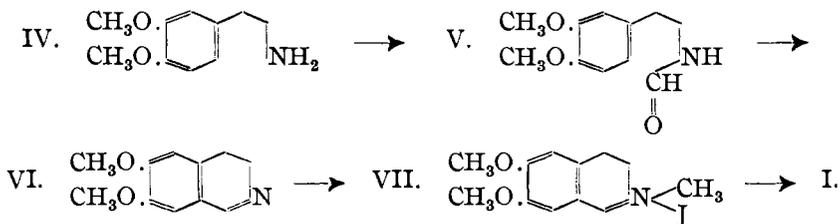
natürlichen *d*-Laudanosin. Andererseits lieferten gleiche Teile des methylierten Kodamins und des *l*-Laudanosins, das wir früher aus dem Laudanidin erhalten hatten, *rac.* Laudanosin, das sich durch den um etwa 25° höheren Schmelzpunkt von den optisch aktiven Formen deutlich abhebt. Damit war sichergestellt, daß dem Kodamin, im Widerspruch zu dem Befund von O. Hesse, nicht die Zusammensetzung $C_{18}H_{18}O(OH)(OCH_3)_2N$, sondern $C_{17}H_{16}(OH)(OCH_3)_3N$ zukommt, und daß es den Aufbau des Laudanosins besitzen müsse.

Um nach dieser Feststellung die Aufklärung der Konstitution des Kodamins zu einer vollständigen zu machen, war noch zu ermitteln, an welcher Stelle die phenolische Hydroxylgruppe sich befinde. Wir verfahren in ähnlicher Weise wie bei früheren Versuchen. Eine kleine Menge Kodamin (0.0085 g) wurde mit Diazo-äthan äthylirt und der so erhaltene Äthyl-äther dieser Base durchgreifend oxydiert. Befand sich die phenolische Hydroxylgruppe des Kodamins im Benzyl-Kern, so war mit Rücksicht auf die Konstitution des Laudanins als Oxydationsprodukt Äthyläther-vanillin-säure zu erwarten, deren eindeutige Identifizierung auch bei Anwesenheit besonders kleiner Quantitäten gelingen konnte. Tatsächlich wurde aber Veratrum-säure erhalten, wodurch bewiesen erscheint, daß die phenolische Hydroxylgruppe des Kodamins im Benzol-Kern des Isochinolin-Komplexes eingefügt ist. Hierfür sind zwei Möglichkeiten vorhanden. Es ist denkbar, daß die phenolische Hydroxylgruppe entweder an den Stellen 6 oder 7 des Isochinolin-Kernes sich befindet. Das Auffinden von Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure unter den Oxydationsprodukten des äthylirten Kodamins hatte für die Lösung dieser Frage keine Bedeutung, da beide möglichen Verbindungen dieselbe Abbausäure liefern. Aufschluß konnte nur die Konstitution des äthylirten *N*-Methyl-corydaldins geben, das bei der Oxydation von Äthyläther-kodamin zu erwarten war. Eine Probe-Oxydation von *rac.* Laudanosin zeigte, daß bei Einhaltung bestimmter Versuchs-Bedingungen tatsächlich *N*-Methyl-corydaldin (I) in guter Ausbeute sich bildet.



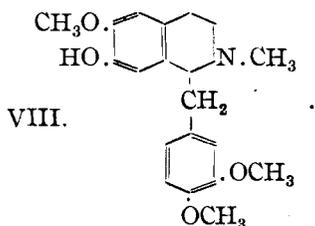
Dieser Stoff wurde bereits von Pyman⁵⁾ bei der Einwirkung von Alkali auf 4.5-Dimethoxy-2-[β -methylamino-äthyl]-1-benzaldehyd erhalten. Die von uns gewonnene Verbindung war in allen Eigenschaften (z. B. Schmp. 126°) mit der von Pyman dargestellten gleich. Wir haben dieses Corydaldin auch synthetisch gewonnen, indem wir Homo-veratrylamin (1-[β -Amino-äthyl]-3.4-dimethoxy-benzol, IV) durch Erhitzen mit Ameisensäure am Stickstoff acylierten (V), das Reaktionsprodukt mit Phosphorpentoxyd zum entsprechenden Dihydro-isochinolin-Abkömmling (VI) umsetzten, Jodmethyl addierten und das so erhaltene kotarnin-ähnliche Produkt (VII) mit Kaliumpermanganat vorsichtig oxydierten.

⁵⁾ Soc. 95, 1272 [1909].



Das auf diese Weise synthetisierte 1-Keto-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin war mit der aus Laudanosin erhaltenen Verbindung identisch. In der gleichen Art wurden auch die beiden isomeren, partiell äthylierten *N*-Methyl-corydaldine (II u. III) synthetisch gewonnen.

Das bei der gelinden Oxydation des Äthyläther-kodamins auftretende *N*-Methyl-corydaldin war in allen Eigenschaften mit der Verbindung III identisch. Dieser Befund, zusammen mit den vorstehend beschriebenen Ergebnissen, zeigt eindeutig, daß dem Kodamin die Konstitutionsformel VIII zukommt.

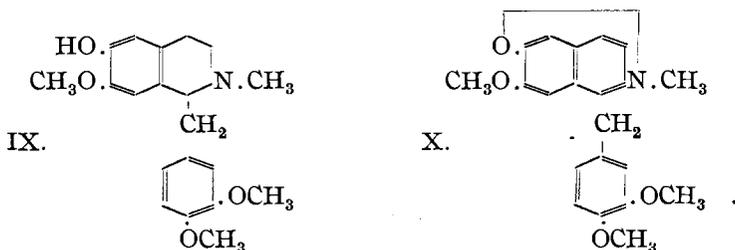


Eine dem Kodamin ähnliche, wenn auch inaktive Base ist das ψ -Laudanin, das von H. Decker und Th. Eichler⁶⁾ aus Papaverin dargestellt worden ist. Diese Autoren haben das aus Papaverin und Dimethylsulfat gebildete quaternäre Salz mit Barytlaug zu einem Phenol-Betain verkocht und diese Verbindung mit Zinn und Salzsäure reduziert. Decker und Eichler nehmen an, daß im ψ -Laudanin ein Laudanosin vorliege, in welchem eine der 4 Methoxylgruppen als phenolischer Hydroxylrest vorhanden ist. Sie verlegen denselben ohne Beweis in den Isochinolin-Kern, indem sie noch unentschieden lassen, ob derselbe an der Stelle 6 oder 7 sitzt. Uns interessierte im Hinblick auf die Synthese des Kodamins, ob im ψ -Laudanin das *rac.* Kodamin vorliege oder nicht.

Zur Klärung dieser Frage haben wir die Konstitution des ψ -Laudanins ermitteln müssen. Die Methylierung dieser Base mit Diazomethan lieferte in guter Ausbeute *rac.* Laudanosin, wodurch bewiesen erscheint, daß bei der Deckerschen Umwandlung keine grundlegende Veränderung des Papaverin-Gerüsts eingetreten ist. Bei der energischen Oxydation des an der phenolischen Hydroxylgruppe äthylierten ψ -Laudanins wurden Veratrumssäure und Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure erhalten, wodurch die von Decker vermutete, aber nicht bewiesene Lage der phenolischen Hydroxylgruppe im Isochinolin-Kern festgestellt ist.

⁶⁾ A. 358, 288 [1908], 395, 377 [1913].

Zur Auswahl unter den noch möglichen Formeln wurde eine bis zur Bildung des corydalin-artigen Körpers reichende gelinde Oxydation des *O*-Äthyl- ψ -Laudanins durchgeführt und hierbei 1-Keto-2-methyl-6-äthoxy-7-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin erhalten. Dieser Befund beweist, daß dem ψ -Laudanin die Formel IX zukommt.



Das ψ -Laudanin stellt also nicht die Racemform des natürlichen Kodamins vor. Das Phenol-Betain, das man aus quaternären Papaverin-Salzen durch Erhitzen mit Barytlauge erhält, besitzt demnach die verseifte Methoxygruppe an der Stelle 6 des Isochinolin-Kernes und hat die durch Formel X mitgeteilte Konstitution.

Beschreibung der Versuche.

Konstitution des Kodamins.

Hrn. Direktor Dr. A. Weller verdanken wir zwei Proben Kodamin zu je 0.1 g. Dieselben sind vor mehr als 50 Jahren von O. Hesse dargestellt worden. Der Schmelzpunkt lag bei 126—127°. Die Methoxyl-Bestimmung wies auf die Anwesenheit von drei Methoxylgruppen hin.

2.672 mg Sbst.: 5.490 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{20}H_{25}O_4N$. Ber. CH_3O 27.12. Gef. CH_3O 27.15.

Hierauf untersuchten wir die Methylierung des Kodamins. Hierzu wurde 0.01 g Kodamin in absol. Methylalkohol gelöst und nach dem Hinzufügen von überschüssigem ätherischem Diazo-methan 2 Tage stehen gelassen. Der nach dem Verdampfen von Äther und Alkohol verbleibende Rückstand wurde mit niedrig siedendem Petroläther ausgekocht. Beim Einengen dieser Lösung krystallisierte eine bei 84—86° schmelzende Verbindung, die nach dem Vermischen mit natürlichem, d. i. *d*-Laudanosin vom Schmp. 85—87°, bei 85—86° schmolz.

Beim Vermischen von gleichen Teilen der Verbindung, die durch Methylieren von Kodamin entstanden war, mit *l*-Laudanosin, das wir seinerzeit durch Methylieren von Laudanidin dargestellt hatten, wurde *rac.* Laudanosin erhalten. Hierzu wurden 1.2 mg des methylierten Kodamins und die gleiche Menge *l*-Laudanosin aus niedrig siedendem Petroläther krystallisieren gelassen, wobei eine bei 113—114° schmelzende Base erhalten wurde. Der Misch-Schmelzpunkt mit *rac.* Laudanosin vom Schmp. 114° lag bei derselben Temperatur.

Nachdem wir festgestellt hatten, daß bei der sorgfältig durchgeführten Oxydation von 0.02 g Laudanosin-Jodmethylat noch immer merkliche Mengen Veratrum säure erhalten werden können, durften wir erwarten, daß bei der Oxydation einer kleinen Menge des äthylierten

Kodamins eine faßbare Menge von Veratrumsäure oder Äthyläther-vanillinsäure auftreten wird.

Zur Äthylierung des Kodamins wurden 0.0085 g dieser Base mit 2 ccm Äthylalkohol, 1 ccm Jodäthyl und 0.04 g festem Ätzkali 2 Tage stehen gelassen. Dann wurde unter Hinzufügen derselben Menge Ätzkali noch weitere 24 Stdn. sich selbst überlassen. Das im Vakuum zur Trockne gebrachte Reaktionsgemisch wurde in Wasser gelöst und die mit AgCl eingesetzte Lösung im Vakuum eingengt. Nach dem Hinzufügen einiger Tropfen Ätzkali-Lösung wurde im Laufe von 12 Stdn. tropfenweise 1-proz. KMnO_4 zugesetzt, bis insgesamt 3 ccm verbraucht waren. Dann zeigte die Lösung gegen KMnO_4 eine gewisse Stabilität. Durch Einleiten von SO_2 wurde der Braunstein in Lösung gebracht, und nach dem Eintragen von 1 ccm Salzsäure ($d = 1.17$) wurde im Vakuum über Schwefelsäure und Ätzkali zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstand wurden durch heißes Aceton die gebildeten Säuren ausgezogen. Dieselben wurden bei 135^0 und 0.001 mm sublimiert. Die übergende Substanz krystallisierte, schmolz aber unscharf bei $150-160^0$. Die Verbindung wurde in verd. Ammoniak gelöst und diese Lösung im Vakuum über H_2SO_4 und KOH eingedunstet. Beim Eindampfen der wäßrigen Lösung des Ammoniumsalzes der Veratrumsäure geht, wie wir früher zeigen konnten, der größere Teil der Salze in die freie Säure über, während das Ammoniumsalz der *m*-Hemipinsäure unter gleichen Bedingungen nicht in die freie Säure umgewandelt wird. Zieht man den Abdampfrückstand mit Äther aus, so erhält man in der Hauptsache die Veratrumsäure, die leicht weiter gereinigt werden kann. Beim vorliegenden Oxydationsversuch verfahren wir in der gleichen Weise und reinigten den ätherischen Auszug durch neuerliche Sublimation im Hochvakuum. Hierbei wurde das Sublimat in eine Capillare hineingetrieben, die dann als Schmelzpunkts-Röhrchen verwendet wurde. Die Säure schmolz jetzt bei $177-180^0$ und nach dem Vermischen mit Veratrumsäure (Schmp. 182^0) bei $180-182^0$. Wie man leicht zeigen konnte, geben Äthyläther-vanillinsäure und Äthyläther-isovanillinsäure mit Veratrumsäure starke Depressionen des Schmelzpunktes. Daher kann man wohl sicher annehmen, daß die Abbausäure des äthylierten Kodamins Veratrumsäure vorstellt.

Zur Feststellung, ob bei der Oxydation von laudanin-artigen Verbindungen corydalin-ähnliche Stoffe entstehen, wurden zunächst Versuche mit *rac.* Laudanosin vorgenommen. 0.1 g *rac.* Laudanosin wurde in wenig verd. H_2SO_4 gelöst, mit Wasser auf 25 ccm verdünnt und dann mit so viel Ätzkali-Lösung versetzt, daß gerade eine schwache Trübung eintrat. Hierauf wurde tropfenweise 1-proz. KMnO_4 in dem Maße eingetragen, als Verbrauch eintrat, bis im ganzen 11.8 ccm hinzugefügt waren. Nun wurde im Schlift-Extraktionsapparat erschöpfend mit Äther ausgezogen. Der nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand, der außer *N*-Methylcorydalin noch etwas Veratrumaldehyd enthielt, wurde mit wäßriger Natriumbisulfit-Lösung behandelt, wobei beide Stoffe in Lösung gingen. Durch Extrahieren mit Äther wurde das *N*-Methylcorydalin der wäßrigen Lösung entzogen, während der Aldehyd im wesentlichen in der wäßrigen Lösung geblieben sein dürfte. Der jetzt erhaltene ätherische Auszug wurde in etwa 10 ccm warmen Wassers gelöst, dann wurde filtriert und im Vakuum eingedampft. Nun wurde bei 0.01 mm destilliert, wobei bei einer Luftbad-Temperatur von $150-160^0$ ein Öl übergang, welches 0.0418 g wog und bald

krystallinisch erstarrte. Das Rohprodukt schmolz bei 120—121°. Nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther wurde der konstante Schmp. 125—126° erreicht. Pyman, der diese Verbindung zuerst darstellte, hat denselben Schmelzpunkt beobachtet.

5.258 mg Sbst.: 11.020 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{12}H_{16}O_3N$. Ber. CH_3O 28.06. Gef. CH_3O 27.70.

Bereits die Darstellung und der Vergleich mit der von Pyman erhaltenen Verbindung zeigt, daß der vorliegende Stoff als 1-Keto-2-methyl-6.7-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin aufzufassen ist. Zur Sicherheit haben wir diese Verbindung synthetisch dargestellt, indem wir 1-[β -Amino-äthyl]-3.4-dimethoxy-benzol nach erfolgter Einführung der Formylgruppe am Stickstoff zum 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin kondensierten, dann Jodmethyl addierten und zum 1-Keto-2-methyl-6.7-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin oxydierten.

Homo-veratrylamin wurde nach Rosenmund, Mannich, Jacobsohn⁷⁾ dargestellt. Dann wurden 2 g dieser Base mit 0.75 g wasser-freier Ameisensäure 5 Stdn. auf 160° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde ohne weitere Reinigung in 35 ccm Toluol gelöst und dann unter allmählichem Eintragen von 13 g P_2O_5 25 Min. in gelindem Sieden erhalten. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und dann erwärmt, bis alle festen Bestandteile in Lösung gegangen waren. Nun wurde vom Toluol getrennt und die wäßrige Lösung durch Schütteln mit Äther von den letzten Resten Toluol befreit. Durch Alkalisieren und Ausziehen mit Äther wurden 1.46 g rohe Base erhalten, die durch Destillation im Hochvakuum und durch die Pikrat-Bildung gereinigt wurde. Das Pikrat krystallisiert aus Alkohol in gelben Krystallen und schmilzt im evakuierten Röhrchen bei 204—206°. Nach Synthese und Analyse stellt diese Verbindung zweifellos das Pikrat des 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolins vor.

4.011 mg Sbst.: 7.084 mg CO_2 , 1.332 mg H_2O (Pregl). — 3.652 mg Sbst.: 3.936 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{17}H_{16}O_9N_4$. Ber. C 48.55, H 3.84, CH_3O 14.77. Gef. C 48.17, H 3.71, CH_3O 14.23.

Das 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin wurde bereits von Pyman⁸⁾ in einer eigenartigen Reaktion durch Oxydation von *N*-Benzoyl-tetrahydro-papaverin mit Braunstein und verd. Schwefelsäure erhalten und durch das bei 206—208° schmelzende Pikrat charakterisiert.

Die aus unserem synthetischen Pikrat erhaltene Base wurde nochmals im Hochvakuum destilliert und nun in benzolischer Lösung mit Jodmethyl umgesetzt. Nach 24-stdg. Stehen wurde das Benzol und Jodmethyl im Vakuum verdampft und der Rückstand aus heißem Aceton umgelöst. Der Schmelzpunkt des in schönen gelben Krystallen auftretenden Jodids lag im evakuierten Röhrchen bei 202° unter Bläschenbildung.

0.0790 g Sbst.: 0.0552 g AgJ. — $C_{13}H_{16}O_2NJ$. Ber. J 38.11. Gef. J 37.77.

Nun wurden 0.405 g dieses Jodids durch Erwärmen mit frisch gefällttem AgCl in das Chlorid verwandelt und die klar filtrierte Lösung unter Hinzufügen von einigen Tropfen Kalilauge bei Zimmer-Temperatur unter ständigem Umschwenken mit 1-proz. $KMnO_4$ versetzt, bis die einem Sauerstoff-Atom entsprechende Menge verbraucht war. Durch Einleiten von SO_2 wurde der

⁷⁾ B. 43, 196, 3415 [1910].

⁸⁾ Soc. 95, 1617 [1909].

ausgeschiedene Braunstein in Lösung gebracht. Der durch Erschöpfen dieser Lösung mit Äther erhaltene Auszug ging bei 0.01 mm Hg und 150° bis 160° Luftbad-Temperatur als farblose, bald erstarrende Masse über. Bereits das Rohprodukt, das 0.23 g wog, schmolz bei 123—124°. Durch Umlösen aus Äther-Petroläther wurde der Schmelzpunkt auf 125—126° erhöht. Gemäß den vorgenommenen Umwandlungen, der Analyse und den Eigenschaften der von Pyman erhaltenen Verbindung (Schmp. 126°) liegt 1-Keto-2-methyl-6.7-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin vor.

4.043 mg Sbst.: 9.629 mg CO₂, 2.430 mg H₂O (Pregl). — 3.850 mg Sbst.: 8.200 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₁₂H₁₅O₃N. Ber. C 65.12, H 6.84, CH₂O 28.06. Gef. C 64.95, H 6.73, CH₂O 28.15.

In ähnlicher Weise wurden die im Benzol-Kern teilweise äthylierten Corydaldine, und zwar das 1-Keto-2-methyl-6-äthoxy-7-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin und das 1-Keto-2-methyl-6-methoxy-7-äthoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin dargestellt.

Zur Gewinnung der ersten Verbindung wurde zunächst 6-Äthoxy-7-methoxy-3.4-dihydro-isochinolin nach Späth und Dobrowsky⁹⁾ erhalten und dann Jodmethyl addiert. 0.53 g der reinen, im Hochvakuum destillierten Base wurden nach dem Lösen in 4 ccm Benzol mit 2 ccm Jod-methyl versetzt. Bald trat Trübung und Ausscheidung eines Niederschlages ein. Nach 12-stdg. Stehen wurde im Vakuum von flüchtigen Stoffen befreit und der Rückstand aus heißem, wasser-freiem Aceton umkrystallisiert. Das Jodid bildet gelbe Krystalle, die im evakuierten Röhrchen unter knapp vorangehendem Sintern bei 187—189° schmolzen. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

4.575 mg Sbst.: 6.05 mg AgJ (Zeisel-Pregl). — C₁₃H₁₈O₂NJ. Ber. AgJ 6.28.

Bei der Oxydation des aus dem Jodid erhaltenen Chlorids entstand das 1-Keto-2-methyl-6-äthoxy-7-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin. 0.4064 g wurden vorerst mit überschüssigem, frisch gefälltem AgCl digeriert, bis die Jod-Ionen aus der Lösung verschwunden waren. Dann wurde eine kleine Menge verd. Kalilauge eingetragen und tropfenweise 1-proz. KMnO₄ hinzugefügt, bis 12.3 ccm verbraucht waren. Nach dem Eintragen von NaHSO₃ und verd. Salzsäure wurde mit Äther erschöpft und der erhaltene Rückstand im Hochvakuum destilliert, wobei 0.2456 g einer farblosen, bald krystallinisch erstarrenden Flüssigkeit übergingen. Der Schmelzpunkt lag zunächst bei 87—89°, stieg aber durch Umlösen aus Äther-Petroläther auf 97—97.5°.

2.900 mg Sbst.: 5.800 mg AgJ (Zeisel-Pregl). — C₁₃H₁₇O₂N. Ber. AgJ 5.792.

Zur Darstellung des 1-Keto-2-methyl-6-methoxy-7-äthoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolins wurde an das nach Späth und Dobrowsky erhaltene 6-Methoxy-7-äthoxy-3.4-dihydro-isochinolin Jodmethyl angelagert und das aus dieser Verbindung erhaltene Chlorid wie früher mit KMnO₄ oxydiert. 0.267 g des 6-Methoxy-7-äthoxy-3.4-dihydro-isochinolins wurden in benzolischer Lösung mit überschüssigem Jodmethyl 24 Stdn. stehen gelassen. Nach dem Vertreiben der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde in heißem Aceton gelöst und mit Essigsäure-

⁹⁾ B. 58, 1274 [1925].

äthylester gefällt. Das Jodid bildete gelbe Krystalle, die im evakuierten Röhrrchen bei 170—172° schmolzen.

0.0519 g Sbst.: 0.0350 g AgJ. — $C_{13}H_{18}O_2N$. Ber. J 36.57. Gef. J 36.46.

Die Oxydation des aus dem Jodid gewonnenen Chlorids wurde wie bei den früheren Versuchen vorgenommen und ergab in guter Ausbeute das bei 120—121° schmelzende 1-Keto-2-methyl-6-methoxy-7-äthoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin, das im Gemisch mit dem ähnlich gebauten 1-Keto-2-methyl-6-äthoxy-7-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin eine Erniedrigung des Schmelzpunktes gab.

3.132 mg Sbst.: 7.597 mg CO_2 , 1.921 mg H_2O (Pregl). — 3.325 mg Sbst.: 6.601 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{13}H_{17}O_3N$. Ber. C 66.34, H 7.29, AgJ 6.640. Gef. C 66.15, H 6.86.

Durch die Synthese der beschriebenen Verbindungen war es möglich, einen sicheren Schluß auf die Konstitution des corydalin-artigen Stoffes zu ziehen, der bei der Oxydation des äthylierten Kodamins auftreten mußte. 0.084 g Kodamin (Hesse) wurden in 25 ccm absol. Äthylalkohol gelöst und in die abgekühlte Lösung ätherisches Diazo-äthan, das aus 3 ccm Nitroso-äthyl-urethan bereitet worden war, eingetragen. Nach 2-tägigem Stehen wurden Äther und Alkohol abdestilliert und der mit konz. Kalilauge behandelte Rückstand mit Äther aufgenommen. Das beim Vertreiben des Äthers erhaltene harzige Produkt stellte das nicht völlig reine *O*-Äthylkodamin dar. Eine weitere Reinigung dieses Produktes war aber im Hinblick auf das angestrebte Ziel unnötig. Dasselbe wurde in verd. Schwefelsäure gelöst und mit verd. Kalilauge bis zum Eintritt einer eben merklichen, aber bleibenden Trübung versetzt. Hierauf wurden tropfenweise 10 ccm 1-proz. $KMnO_4$ zugesetzt. Nach dem Einleiten von SO_2 und Hinzufügen von $NaHSO_3$ wurde mit Äther im Extraktionsapparat völlig ausgezogen und der erhaltene Rückstand im Hochvakuum destilliert. Das ölige, bald krystallinisch erstarrende Destillat wog 0.0357 g und schmolz nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 120—121°. Dieser Schmelzpunkt stimmt überein mit dem des 1-Keto-2-methyl-6-methoxy-7-äthoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolins. Tatsächlich sind die beiden Verbindungen identisch, da das Gemisch den gleichen Schmelzpunkt zeigte. Das in der Nähe (bei 125—126°) schmelzende 1-Keto-2-methyl-6.7-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin schmolz im Gemisch mit der bei 120—121° schmelzenden Verbindung bei 90—100°, wodurch die Verschiedenheit dieser Stoffe deutlich hervorgeht.

2.990 mg Sbst.: 5.952 mg AgJ (Zeisel-Pregl). — $C_{13}H_{17}O_3N$. Ber. AgJ 5.971.

Konstitution des ψ -Laudanins.

Die Gewinnung dieser Base erfolgte nach Decker und Eichler durch Addition von Dimethylsulfat an Papaverin, Bildung eines Phenol-Betains durch Kochen des quaternären Salzes mit Barytlauge und Reduktion dieser Verbindung mit Zinn und Salzsäure. Wir können im allgemeinen die Angaben dieser Autoren bestätigen; nur müssen wir feststellen, daß das Deckersche ψ -Laudanin noch keine reine Verbindung vorstellte. Die genannten Autoren erhielten diese Base aus 50-proz. Alkohol in Krystallen, die Lösungsmittel gebunden enthielten und unscharf bei 75—85° schmolzen, während aus Ligroin und Petroläther Krystalle vom Schmp. 112° erhalten

werden konnten. Wir konnten den Schmelzpunkt des reinen ψ -Laudanins auf $120-121^{\circ}$ erhöhen, indem wir das teilweise gereinigte Produkt aus wenig Äther krystallisieren ließen.

Daß bei der Bildung des Deckerschen Phenol-Betains keine weitgehende Umwandlung des Aufbaues des Papaverins eingetreten war, zeigte die Methylierung des ψ -Laudanins, wobei *rac.* Laudanosin auftrat. 0.022 g reines ψ -Laudanin wurden in 10 ccm absol. Methylalkohol gelöst und nach dem Eintragen von überschüssigem ätherischem Diazo-methan 24 Stdn. stehen gelassen. Nach dem Vertreiben von Alkohol und Äther wurde mit Äther aufgenommen, durch Lauge unverändertes ψ -Laudanin entfernt und das im Äther verbliebene Methylierungsprodukt aus Petroläther umkrystallisiert. Die erhaltenen Krystalle schmolzen bei $114-115^{\circ}$ und gaben nach dem Vermischen mit *rac.* Laudanosin keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Ausbeute fast quantitativ.

Zur weiteren Aufklärung des ψ -Laudanins wurde eine energische Oxydation des äthylierten ψ -Laudanins durchgeführt und hierbei Veratrumsäure und Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure erhalten. 0.1 g ψ -Laudanin wurden in 10 ccm absol. Äthylalkohol gelöst und mit ätherischem Diazo-äthan, das aus 4 ccm Nitroso-äthyl-urethan entwickelt worden war, 2 Tage stehen gelassen. Das mittels Lauge von der Phenol-Base befreite Reaktionsprodukt wurde bei 100° im Vakuum getrocknet, in verd. Schwefelsäure gelöst, mit Lauge schwach alkalisch gemacht und dann bei Zimmer-Temperatur allmählich 1-proz. KMnO_4 hinzugefügt, bis 36.4 ccm verbraucht waren. Dann trat eine ziemliche Beständigkeit der Lösung gegen KMnO_4 ein — ein Zeichen dafür, daß die Oxydation bis zur Bildung der beständigeren Säuren gediehen war. Nach dem Lösen des Braunsteins durch SO_2 wurde verd. Salzsäure hinzugefügt und mit Äther völlig extrahiert. Der erhaltene Rückstand wurde aus heißem Wasser umgelöst und so 0.023 g einer schwer löslichen Säure gewonnen. Dieselbe schmolz nach der Sublimation bei 0.01 mm Hg und 140° Bad-Temperatur bei $181.5-182.5^{\circ}$ und gab nach dem Vermischen mit reiner Veratrumsäure vom Schmp. 182.5° bis 183.5° keine Erniedrigung des Schmelzpunktes, so daß die Anwesenheit von Veratrumsäure nachgewiesen erscheint. Das Gemisch dieser Säure mit Äthyläther-vanillin- und Isovanillinsäure gab starke Depression des Schmelzpunktes.

Die Mutterlauge, die nach dem Abtrennen der Veratrumsäure erhalten worden war, wurde eingedampft, mit alkohol. Äthylamin in ein Sublimationsröhrchen gebracht und der getrocknete Rückstand im Hochvakuum sublimiert. Das Destillat wurde aus wenig Methylalkohol umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt des erhaltenen Äthylimids lag bei $204-205^{\circ}$ und nach dem Vermischen mit dem Äthylimid der Äthyl-methyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure bei der gleichen Temperatur. Das Auffinden dieser Verbindung ergänzt und bestätigt das Auftreten der Veratrumsäure bei der Oxydation des äthylierten ψ -Laudanins.

Bei der mit einer geringen Menge KMnO_4 durchgeführten Oxydation des äthylierten ψ -Laudanins konnte die Bildung des 1-Keto-2-methyl-6-äthoxy-7-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolins beobachtet werden. Hierzu wurden 0.0811 g ψ -Laudanin mit Diazo-äthan in der schon beschriebenen Weise äthyliert, das Reaktionsprodukt nach dem Entfernen der Phenol-Base in verd. Schwefelsäure gelöst, von ungelösten Stoffen klar

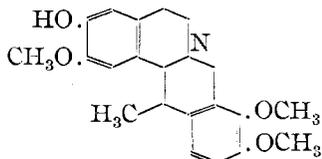
filtriert und die saure Lösung einige Male mit Äther ausgeschüttelt. Dann wurde alkalisch gemacht und die gereinigte äthylierte Base mit Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen bei 100° und 10 mm wog dieselbe 0.075 g. Die Lösung der Base in verd. Schwefelsäure wurde mit Kalilauge bis zur geringen Trübung versetzt und nun 8.4 ccm 1-proz. KMnO₄ tropfenweise hinzugegeben. Der ätherische Auszug des Reaktionsgemisches wurde in 2-proz. Chlorwasserstoffsäure gelöst und diese Lösung neuerlich mit Äther extrahiert. Der beim Vertreiben des Äthers erhaltene Rückstand wurde bei 0.01 mm Hg und 150° Luftbad-Temperatur destilliert und das Destillat aus Petroläther umkrystallisiert. Die Krystalle schmolzen bei 95–96°, während das Gemisch derselben mit 1-Keto-2-methyl-6-äthoxy-7-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin bei 96–97° flüssig wurde. Der zweite mögliche corydaldin-ähnliche Stoff, dessen Auftreten erwartet werden konnte, das 1-Keto-2-methyl-6-methoxy-7-äthoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin, schmilzt bei 120–121° und war schon aus diesem Grunde auszuschließen.

449. Ernst Späth und Heinz Holter: Über *Corydalis*-Alkaloide, VII.: Synthesen des Corybulbins und des Iso-corybulbins.

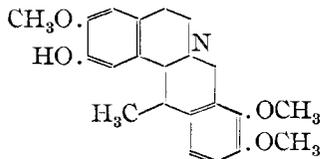
[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 8. November 1926.)

Das Corybulbin und das Iso-corybulbin, welche von J. J. Dobbie und A. Lauder¹⁾, ferner von J. Gadamer und Mitarbeitern²⁾ in *Corydalis cava* aufgefunden und näher untersucht worden sind, besitzen nach einer letztthin erschienenen Arbeit von E. Späth und A. Dobrowsky³⁾ die folgenden Formeln:



I. Corybulbin.



II. Iso-corybulbin.

Beide Alkaloide stehen demnach in naher Beziehung zum Corydalin, indem im ersten Produkt die Methoxylgruppe an der Stelle 6 des Isochinolin-Kernes des Corydalins als phenolische Hydroxylgruppe vorliegt, während beim zweiten derselbe Austausch bei 7 eingetreten ist. Wir haben Versuche angestellt, Corybulbin und Iso-corybulbin synthetisch darzustellen. Da eine Totalsynthese des Corydalins aus einfachen Verbindungen vorläufig nicht gelungen ist, schien die Wahrscheinlichkeit gering, diese beiden Basen, welche infolge der Anwesenheit von phenolischen Hydroxylgruppen bei der Synthese besondere Schwierigkeiten bieten mußten, auf diesem Wege zu erhalten. Dagegen konnte ein brauchbares Ausgangsmaterial für die künstliche Darstellung des Corybulbins und des Iso-corybulbins im Corydalin vorliegen, das durch F. v. Bruchhausen⁴⁾ in Überholung unserer Arbeiten

¹⁾ Soc. **67**, 25 [1895]; Proceed. Chem. Soc. **16**, 205 [1900].

²⁾ Ar. **240**, 50 [1902], **241**, 634 [1903]. ³⁾ B. **58**, 1274 [1925].

⁴⁾ Ar. **261**, 28 [1923].