

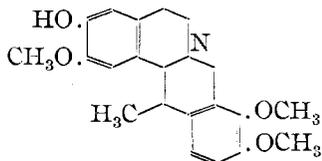
filtriert und die saure Lösung einige Male mit Äther ausgeschüttelt. Dann wurde alkalisch gemacht und die gereinigte äthylierte Base mit Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen bei 100° und 10 mm wog dieselbe 0.075 g. Die Lösung der Base in verd. Schwefelsäure wurde mit Kalilauge bis zur geringen Trübung 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.

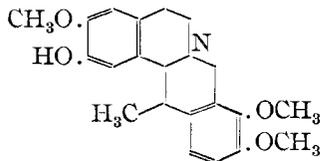
[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(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].

aus Palmatin nach einem von Freund und Speyer⁵⁾ zuerst beschriebenen Verfahren dargestellt worden ist.

Da das Palmatin nach Arbeiten von Späth, Lang und Quietensky⁶⁾ aus Berberin erhalten werden kann, diese Base nach Perkin, Rây und Robinson⁷⁾, ferner Späth und Quietensky⁶⁾ aus einfachen Verbindungen aufgebaut worden ist, darf man die Umwandlung des Palmatins in Corydalin als Synthese des letzteren Alkaloids auffassen. Um aber die Synthese des Corydalins zu einer vollständigen zu machen, wird es notwendig sein, das aus Palmatin gewonnene Corydalin, das hierbei inaktiv erhalten worden ist, in die optisch aktiven Komponenten zu zerlegen. Die von J. Gadamer in dieser Richtung unternommenen Versuche sind bisher noch nicht geglückt. Bis auf diesen Umstand, der voraussichtlich durch weitere Versuche eine baldige Lösung erfahren wird, kann man die Synthese des natürlichen Corydalins als gelungen ansehen.

Um aus Corydalin Corybulbin und Iso-corybulbin zu erhalten, waren zwei Wege denkbar: Entweder Corydalin an den Methoxygruppen partiell zu verseifen und aus dem Gemisch der hierdurch gebildeten Phenolbasen Corybulbin und Iso-corybulbin abzuscheiden, oder das durch vollständige Verseifung des Corydalins gebildete Apo-corydalin teilweise zu methylieren. Einige Vorversuche zeigten uns, daß es einfacher ist, die erste Methode zu wählen.

Zunächst wurde an einer kleinen Menge Corydalin festgestellt, daß etwa $\frac{1}{2}$ -stdg. Erhitzen mit konz. Salzsäure im Einschlußrohr auf 100° genügt, um ungefähr die Hälfte des Ausgangsmateriales in Phenolbasen überzuführen. Diese kurze Erhitzung, bei der noch ein Teil des Corydalins unverändert blieb, schien deswegen zweckmäßig, weil man unter diesen Versuchs-Bedingungen erwarten konnte, daß die gebildeten Phenolbasen in der Hauptsache noch 3 Methoxygruppen enthalten würden. Die Trennung der Phenolbasen, die nun aus einer größeren Menge Corydalin dargestellt wurden, von der unveränderten Ausgangsbasis geschah durch Behandeln mit Ätzkali, wodurch die Verbindungen mit phenolischen Hydroxylgruppen in Lösung gingen, während das vollständig methylierte Corydalin abgetrennt werden konnte. Das auf diese Weise erhaltene Phenolbasen-Gemisch wurde in methylalkoholischer Lösung einige Tage stehen gelassen, wobei Ausscheidung einer schwer löslichen, krystallisierten Base eintrat, die bereits ziemlich reines Corybulbin vorstellte. Das durch Umlösen aus Methylalkohol gereinigte Produkt war nach Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt und optischer Aktivität mit dem natürlichen Corybulbin durchaus identisch. Die Ausbeute an Corybulbin war 8% vom Gemisch der Phenolbasen.

Die Aufarbeitung der Mutterlaugen des Corybulbins auf Iso-corybulbin bereitete deswegen Schwierigkeiten, weil diese Base weitaus leichter in Alkohol löslich ist, und weil das Chlorhydrat dieser Base, das wohl durch besondere Schwerlöslichkeit ausgezeichnet ist, durch andere schwerlösliche Chlorhydrate in der Abscheidung als einheitliche Verbindung gestört wird.

Gute Ergebnisse lieferte schließlich die fraktionierte Ausschüttlung der in ätherischer Lösung befindlichen Basen durch Salzsäure-Mengen, die etwa $\frac{1}{10}$ der zur Neutralisierung der Basen erforderlichen Quantität Chlor-

⁵⁾ A. **397**, 1 [1913], **409**, 188 [1915].

⁶⁾ B. **54**, 3064 [1921], **58**, 2267 [1925].

⁷⁾ Soc. **127**, 740 [1925].

wasserstoff enthielten. In den hierbei erhaltenen Fraktionen 1—7 konnte weder Corybulbin noch Iso-corybulbin aufgefunden werden. Die Fraktion 8 enthielt Corybulbin und Iso-corybulbin, während aus 9 und 10 schon durch bloßes Abscheiden aus Methylalkohol ziemlich reines Iso-corybulbin erhalten werden konnte. Die vom Corybulbin befreite Mutterlauge von 8, ferner 9 und 10 wurden als Chlorhydrate krystallisieren gelassen, wobei sich fast reines Iso-corybulbin-Chlorhydrat ausschied. Die aus diesem Salz erhaltene freie Base ließ sich leicht reinigen und stellte dann reines Iso-corybulbin vom Vak.-Schmp. 187.5—188.5° vor. Gadamer und Bruns finden den Schmelzpunkt des Iso-corybulbins zu 179—180°, also etwa 8° tiefer als wir. Wahrscheinlich ist diese kleine Differenz darauf zurückzuführen, daß diese Autoren die Bestimmung der sich leicht bräunenden Substanz im offenen Röhrchen durchführten. Jedenfalls zeigte ein von Hrn. Geheimrat Gadamer in dankenswerter Weise zur Verfügung gestelltes Iso-corybulbin nach dem Umlösen aus Methylalkohol ebenfalls den Vak.-Schmp. 187.5—188.5° und gab nach dem Vermischen mit dem synthetischen Iso-corybulbin denselben Schmelzpunkt. Da auch Methoxylwert und optische Aktivität mit dem natürlichen Produkt übereinstimmten, liegt sicher synthetisches Iso-corybulbin vor. Die Ausbeute ist gering, sie beträgt nur ungefähr 2% vom verwendeten Phenolbasen-Gemisch.

Das in dieser Arbeit benutzte Corydalin stammte aus *Corydalis*-Knollen, die in Oberösterreich eingesammelt worden waren. Während wir früher beobachten konnten, daß die in der Nähe von Wien gegrabenen Knollen in größerer Menge *d*-Tetrahydro-palmatin, dagegen nur wenig Corydalin enthielten, bestand im vorliegenden Falle das rohe Gemisch der Nicht-Phenolbasen in der Hauptsache aus Corydalin, welches sehr leicht gereinigt werden konnte. Diese Versuche zeigen uns, daß die deutschen und englischen Bearbeiter dieses Gebietes ein ähnliches Pflanzenmaterial in den Händen hatten. Die Zusammensetzung des Basengemisches von *Corydalis cava* wird nach diesen Ergebnissen durch äußere Einflüsse, wie Klima und Boden-Beschaffenheit, in bemerkenswerter Weise beeinflusst. Hr. Gadamer wird, da er Wiener *Corydalis*-Knollen zur Verfügung hat, über diese Verhältnisse wahrscheinlich Näheres berichten.

Beschreibung der Versuche.

Das in der vorliegenden Untersuchung verwendete Corydalin stammte aus Knollen von *Corydalis cava*, die in der Nähe von Wels in Oberösterreich eingesammelt worden waren. Die Gewinnung geschah in gewohnter Weise durch Extraktion des Pflanzenmaterials mit Alkohol und Trennung der Rohalkaloide mittels Ätzkali-Lösung in Phenolbasen und Nicht-Phenolbasen. Die Nicht-Phenolbasen krystallisierten und schmolzen ohne weitere Reinigung bei 126°, während reines Corydalin bei 135° flüssig wird. Durch Umkrystallisieren aus Ligroin oder Methylalkohol wurde leicht reines Corydalin vom Schmp. 135—136° erhalten.

Aus Knollen, die in der Umgebung von Wien gesammelt worden waren⁸⁾, konnten nur untergeordnete Mengen von Corydalin, dagegen in beträchtlicher Ausbeute *d*-Tetrahydro-palmatin erhalten werden.

⁸⁾ Späth, Mosettig und Tröthandl, B. 56, 875 [1923].

Zunächst wurde in einem Vorversuch geprüft, in welcher Zeit Corydalin beim Erhitzen mit konz. Salzsäure auf 100° soweit an den Methoxylgruppen verseift wird, daß etwa 50 % dieser Base als Phenolbasen vorliegen.

0.2 g Corydalin wurden mit 3 ccm konz. Salzsäure ($d = 1.19$) $\frac{1}{2}$ Stde. im Einschlußrohr auf 100° erhitzt. Nach dem Eintragen des Reaktionsproduktes in Wasser und Alkalisieren mit Soda wurde mit reichlich Äther erschöpfend ausgezogen. Die vereinigten ätherischen Auszüge wurden mehrfach mit 5-proz. Ätzkali-Lösung ausgeschüttelt, bis die gesamten Phenolbasen aus dem Äther in die wäßrige Lösung übergegangen waren. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieben 0.0853 g unverändertes Corydalin vom richtigen Schmelzpunkt zurück. Die ätzalkalischen Auszüge wurden sofort angesäuert und nach dem Versetzen mit überschüssiger Soda mit Äther extrahiert. Der Abdampf-Rückstand des Äthers wog 0.0988 g und stellte eine schwach rötliche amorphe Masse dar. Beim Versetzen mit einer kleinen Menge Methylalkohol wurde leicht Lösung erzielt, aus welcher nach Kratzen und längerem Stehenlassen eine kleine Menge einer krystallisierten Base zur Abscheidung gelangte. Dieselbe wurde abgesaugt, mit Methylalkohol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Schmelzpunkt im evakuierten Röhrchen lag nach vorangehendem Sintern bei 228—232°, während Corybulbin bei 242—243° schmilzt. Da der Misch-Schmelzpunkt beider Verbindungen bei 232—234° lag, konnte man erwarten, daß Versuche in größerem Maßstab Erfolge zeigen würden.

Daher wurden 6.3 g Corydalin mit 60 ccm konz. Salzsäure ($d = 1.19$) 25 Min. im Einschlußrohr auf 100° erhitzt und das Reaktionsprodukt in der eben beschriebenen Weise in Phenolbasen und unverändertes Corydalin getrennt. Hierbei wurden 2.8 g Phenolbasen und 2.2 g Corydalin erhalten. 1.7 g der letzteren Base wurden nochmals mit Salzsäure behandelt, und so wurden noch 0.8 g Phenolbasen gewonnen. Eine kleine Menge der Basen blieb in den Mutterlaugen. Die vereinigten Phenolbasen (3.6 g) wurden in 7 ccm Methylalkohol gelöst und mit einer Spur der aus dem ersten Versuch erhaltenen, schwer löslichen Base geimpft. Es trat ziemlich reichliche Abscheidung von Krystallen ein. Nach 24-stdg. Stehen wurde abgesaugt, mit Methylalkohol die Mutterlauge von den Krystallen entfernt und im Vakuum getrocknet. Die Base schmolz im Vakuum bei 228—232° unter vorangehendem Sintern und wog 0.295 g. Durch Umlösen aus heißem Methylalkohol wurde eine Base vom Vak.-Schmp. 242—243° erhalten. Corybulbin, das uns Hr. Geheimrat Gadamer zur Verfügung gestellt hatte, und Präparate, die wir selbst aus Corydalis cava erhalten hatten, schmolzen bei der gleichen Temperatur, demnach etwas höher, als die früheren Bearbeiter dieses Stoffes angegeben hatten. Der Misch-Schmelzpunkt des natürlichen Corybulbins und der Base, die wir durch Spaltung des Corydalins erhalten haben, lag gleichfalls bei 242—243°. Da auch die Methoxyl-Bestimmung und die Drehung mit den für das natürliche Corybulbin gemachten Angaben übereinstimmen, kann man als bewiesen annehmen, daß die durch partielle Verseifung des Corydalins erhaltene, bei 242—243° schmelzende Base mit dem natürlichen Corybulbin identisch ist.

3.054 mg Sbst.: 6.203 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{21}H_{26}O_4N$. Ber. CH_3O 26.20. Gef. CH_3O 26.83.

0.1220 g Sbst. gaben im 1-dm-Rohr in 10 ccm Chloroform bei 16° $\alpha_D = +3.72^\circ$. Daraus $[\alpha]_D^{16} = +304.9^\circ$. Gadamer fand für das natürliche Corybulbin $[\alpha]_D = +303.3^\circ$.

Die Mutterlauge der Phenolbasen, die nach der Abscheidung des Corybulbins zurückgeblieben war, wurde zunächst durch Stehenlassen im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der erhaltene Rückstand in 75 ccm 0.2-n. HCl unter Erwärmen gelöst. Nach dem Hinzufügen von 2.3 ccm konz. Salzsäure

($d = 1.19$) wurde abgekühlt, wobei die Ausscheidung eines amorphen Chlorhydrates eintrat, das auch nach längerem Stehen nicht krystallinisch wurde. Alle Bemühungen, das bekanntlich besonders schwer lösliche Chlorhydrat des Iso-corybulbins, welches jedenfalls im Basengemisch vorhanden sein konnte, auf diese Weise abzuscheiden, erwiesen sich als erfolglos. Wir schritten daher zu der öfters mit gutem Ergebnis angewandten Methode der Ausschüttlung der in Äther gelösten Basen mit unzureichenden Mengen Salzsäure.

Zu diesem Behufe wurden die aus den gesamten Chlorhydraten durch Ammoniak in Freiheit gesetzten Basen durch Ausschütteln mit größeren Mengen Äthers aufgenommen und aufeinanderfolgend mit je 50 ccm verd. Salzsäure, in welchen 0.0383 g HCl vorhanden waren, längere Zeit bis zur voraussichtlichen Einstellung des Gleichgewichtes stark geschüttelt. Auf diese Weise wurden insgesamt 10 Fraktionen erhalten, wobei allerdings die zehnte Fraktion nur noch wenig Basen enthielt. Die einzelnen Fraktionen wurden mit Ammoniak alkalisiert und die ausgeschiedenen Basen mit Äther aufgenommen. Die nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibenden amorphen Rückstände wurden in je 2.5 ccm Methylalkohol gelöst. Die durch vorsichtiges Eintragen von wenig Wasser erzeugte geringe Trübung wurde durch etwas Methylalkohol wieder zum Verschwinden gebracht. Durch Reiben wurde für leichtere Abscheidung von krystallinischen Produkten Sorge getragen. In den Fraktionen 8, 9 und 10 trat nach einiger Zeit Bildung einer krystallinischen Fällung ein, die durch mehrtägiges Stehen und vorsichtiges Hinzufügen von weiteren Mengen Wassers möglichst vollständig gemacht wurde, derart, daß keine Abscheidung von amorphen Produkten auftrat. Die Ausscheidung der Fraktion 8 sinterte bei 210° , schmolz bei $220-228^{\circ}$ und stellte demnach unreines Corybulbin vor. Durch Umlösen aus heißem Methylalkohol wurden 0.02 g reines Corybulbin erhalten. Die aus der Fraktion 9 erhaltenen Krystalle schmolzen bei $175-176^{\circ}$, nachdem vorher Sintern zu beobachten war. Da der Misch-Schmelzpunkt mit Iso-corybulbin keine Depression gab, konnte man das Vorliegen dieser Base in ziemlich reinem Zustande annehmen.

Die Ausbeute an dieser Ausscheidung war aber klein. Daher versuchten wir, aus den Mutterlaugen von Fraktion 8, 9 und 10 weitere Mengen von Iso-corybulbin mittels des schwer löslichen Chlorhydrates abzuscheiden: Die zur Trockne gebrachten Mutterlaugen von 8, 9 und 10 wurden in 10 ccm $\frac{1}{2}$ -n. HCl durch Erwärmen gelöst und 2 Tage bei niedriger Temperatur stehen gelassen, wobei eine nicht unbedeutliche, krystallinische Fällung eingetreten war. Dieser von der Mutterlauge getrennte und mit verd. Salzsäure gewaschene Niederschlag, sowie die sonstigen Rückstände aus 8, 9 und 10, die als unreines Iso-corybulbin angesehen werden konnten, wurden unter Hinzufügen einer geringen Menge verd. Salzsäure in 25 ccm siedenden Wassers gelöst und nach dem Filtrieren 10 ccm $\frac{1}{2}$ -n. HCl hinzugesetzt. Bald schieden sich Krystalle aus, die nach 24-stdg. Stehen abgesaugt und mit verd. HCl gewaschen wurden.

Nun wurde in heißem Wasser gelöst und mit verd. Ammoniak gefällt. Die anfangs amorphe Ausscheidung wurde nach kurzer Zeit krystallinisch. Sie wurde abgesaugt, gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die letzten Reste wurden der wäßrigen Lösung durch Ausschütteln mit Äther entzogen. Die rohe Base sinterte im evakuierten Röhrchen bei 175° und schmolz bei

179—182°. Durch Lösen in Methylalkohol und Fällen mit Wasser wurden Krystalle vom Vak.-Schmp. 187.5—188.5° erhalten. Die Ausbeute an Iso-corybulbin war 0.075 g. Ein von Hrn. Geheimrat Gadamer zur Verfügung gestelltes Iso-corybulbin schmolz nach dem Umlösen aus Methylalkohol ebenfalls bei 187.5—188.5° und gab nach dem Vermischen mit dem durch Spaltung des Corydalins erhaltenen Produkt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Gadamer gibt für das Iso-corybulbin den Schmp. 179—180° an, was vielleicht auf nicht völlig reines Material und auf die Bestimmung des Schmelzpunktes im offenen Röhrchen zurückzuführen sein dürfte. Jedenfalls konnten wir die von Gadamer erhaltene Verbindung leicht bis zum richtigen Schmelzpunkt reinigen.

2.661 mg Sbst.: 5.320 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{21}H_{23}O_4N$. Ber. CH_3O 26.20. Gef. CH_3O 26.42.

0.0565 g gaben in 10 ccm Chloroform im 1-dm-Rohr bei 15° $\alpha_D = +1.70^\circ$. Darus $[\alpha]_D^{15} = +301^\circ$. J. Gadamer⁹⁾ fand seinerzeit für das natürliche Iso-corybulbin $[\alpha]_D = +299.8^\circ$.

Diese Versuche zeigen eindeutig, daß aus dem bei der partiellen Verseifung des Corydalins auftretenden Phenolbasen-Gemisch Iso-corybulbin erhalten werden kann.

Die sonstigen Fraktionen wurden nicht genauer verarbeitet. Jedenfalls enthielten sie keine größeren Mengen von Corybulbin und Iso-corybulbin. Durch Lösen der freien Basen der Fraktionen 1—7 in je 10 ccm $\frac{1}{2}$ -n. HCl wurden bei 3—6 amorphe Fällungen erhalten, wodurch ein Schluß auf die Anwesenheit von Iso-corybulbin erlaubt gewesen wäre. Umlösen dieser Chlorhydrate aus verd. Salzsäure und Gewinnung der freien Basen lieferte selbst nach dem Impfen mit Isocorybulbin nur amorphe Produkte, so daß diese Base zweifellos nicht mehr vorlag. Corybulbin und Iso-corybulbin treten eben nach dem Ergebnis dieser Versuche vorwiegend in den letzten Fraktionen auf.

450. L. Schmid und B. Bangler:

Hrn. A. E. Tschitschibabin zur Erwiderung.

(Eingegangen am 28. Oktober 1926.)

Die polemischen Bemerkungen des Hrn. Tschitschibabin¹⁾ anlässlich des Erscheinens unserer Arbeit „Über Kondensationsprodukte des α -Aminopyridins mit fettaromatischen Ketonen, II“²⁾ veranlassen uns zu folgenden Feststellungen: Wir haben die Darstellung des Phenyl-pyrimidazols nach der von Tschitschibabin entdeckten Synthese nicht vorgenommen, um das Gebiet zu studieren und es weiter auszubauen, sondern weil wir diese Verbindung auf ganz anderem Wege erhalten hatten und daher bestrebt sein mußten, einen Beweis für die angenommene Konstitution zu erbringen. Nachdem vom genannten Autor das Methyl-pyrimidazol bereits erhalten, die Methode also im Prinzip gezeigt war, erschien es uns unbedenklich, das entsprechende Phenylprodukt nach der bekannt gegebenen Methode darzustellen, um so mehr, als wir die Priorität jenes Forschers ausdrücklich anerkannt haben. Damit glauben wir, Hrn. Tschitschibabin in keiner Weise gehemmt zu haben, seine Entdeckungen ruhig durchzuarbeiten.

⁹⁾ Ar. 240, 52 [1902].

¹⁾ B. 59, 2049 [1926].

²⁾ B. 59, 1360 [1926].