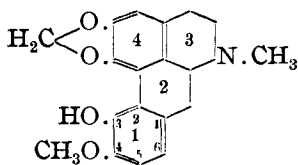


52. Ernst Späth, Heinz Holter und Robert Posega:
Über Alkaloide von *Corydalis cava*,
XI.: Die Konstitution des Bulbocapnins.

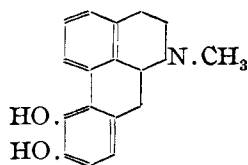
[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 21. Dezember 1927.)

Das in den Knollen von *Corydalis cava* am reichlichsten vorkommende Alkaloid ist das Bulbocapnin, $C_{19}H_{19}O_4N$, das von Freund und Josephi¹⁾ zum erstenmal rein dargestellt, analysiert und benannt wurde. Die weitere Bearbeitung übernahm dann J. Gadamer mit seinen Mitarbeitern²⁾, und es gelang ihm auch, die Konstitution der Base in ihren Grundzügen aufzuklären. Das Resultat seiner Arbeiten war, daß er die nahen Beziehungen des Bulbocapnins (I) mit dem Apo-morphin (II) feststellte, da es bei der Zinkstaub-Destillation der Abbauprodukte dasselbe Äthyl-phenanthren liefert, wie das Apo-morphin. Was die Stellung der Substituenten betrifft, so bestimmte sie Gadamer durch Analogie-Schlüsse nach dem Bau anderer Alkaloide der Apo-morphin-Gruppe und gelangte zu Formel I für das Bulbocapnin; ein



I. Bulbocapnin.



II. Apo-morphin.

experimentell geführter Beweis für die in der Formel angenommene Stellung der Substituenten stand jedoch noch aus, und auch das angenommene Ringsystem war nicht völlig sichergestellt.

Der aussichtsreichste Weg zur Klärung der Konstitution des Bulbocapnins schien die Oxydation zu sein, zumal sie, soweit es aus der Literatur zu entnehmen war, noch nicht versucht wurde. Ihre Durchführung erschien auch deshalb wünschenswert, weil die Oxydation der Alkaloide, die das Apo-morphin-Skelett enthalten, ein wenig bearbeitetes Kapitel ist, so daß die dabei gesammelten Erfahrungen vielleicht für die Konstitutions-Aufklärung anderer, dem Bulbocapnin ähnlicher Basen von Wichtigkeit sein werden.

Als Oxydationsmittel wurden konz. Salpetersäure und Kaliumpermanganat verwendet, erstere zu dem Zweck, die Richtigkeit der Annahme eines Phenanthren-Ringsystems im Bulbocapnin durch einen neuen Beweis zu stützen, da ja die von Gadamer durchgeführte Zinkstaub-Destillation wegen des dabei vorgenommenen gewaltsamen Eingriffs keine völlig befriedigende Abbaumethode darstellt. War nämlich ein solches Phenanthren-System vorhanden, so konnte es bei der Oxydation des durch Emde-Abbau erhaltenen, am Stickstoff aufgespaltenen Produktes gelingen, die beiden endständigen Benzolkerne völlig zu zerstören und den mittleren Kern (Kern 2 in Formel I) in Form von Mellophansäure (Benzol-1.2.3.4-tetracarbonsäure) herauszuschälen. In der Tat konnte bei dieser Oxydation die erwartete Tetracarbonsäure erhalten und in Form des von Warnat³⁾

¹⁾ A. 277, 10 [1894].

²⁾ Gadamer und Mitarbeiter, Arch. Pharmaz. 234, 521 [1896], 240, 93 [1902], 248, 206 [1910], 249, 598 [1911].

³⁾ B. 58, 2773 [1925].

beschriebenen Tetramethylesters mit einem aus Thebain durch Oxydation mit konz. Salpetersäure dargestellten Vergleichspräparat identifiziert werden.

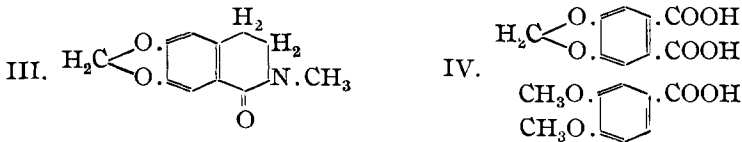
Die gelindere Oxydation mit Kaliumpermanganat wurde in drei verschiedenen Versuchen durchgeführt. Das eine Mal wurde *Bulbocapnin* selbst oxydiert mit der Absicht, durch Zerstörung des die freie phenolische Hydroxylgruppe tragenden Teiles des Ringsystems den anderen, methylen-dioxy-haltigen Teil erhalten zu können: Also entweder eine Methylen-dioxy-benzol-polycarbonsäure oder aber durch Erhaltung des Isochinolin-Ringsystems Oxy-hydrastinin (III) oder dessen 8-Carbonsäure zu isolieren.

Zweitens wurde *Bulbocapnin*-methyläther oxydiert, also ein Stoff, der kein freies Hydroxyl als bevorzugten Angriffspunkt für die Oxydation enthält. Hier war die Absicht, vor allem die nunmehr zwei Methoxyle enthaltende Komponente des *Bulbocapnin*-Moleküls als Oxydationsprodukt zu bekommen.

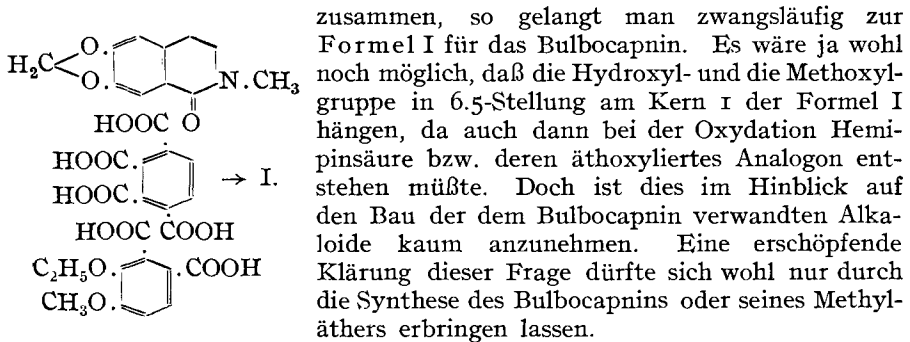
Als drittes endlich wurde die Oxydation des *Bulbocapnin*-äthyläthers durchgeführt, um die Stellung der Hydroxyl- und der Methoxylgruppe zu einander klarzustellen.

Die erste Oxydation lieferte nun Oxy-hydrastinin, während die zweite Hemipinsäure und eine höher molekulare, in Wasser schwer lösliche Säure, der aller Wahrscheinlichkeit nach die in Formel IV dargestellte Konstitution zukommt, ergab.

Bei der dritten Oxydation endlich wurde in guter Ausbeute 4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1,2-dicarbonsäure erhalten, wodurch die relative Stellung der Hydroxyl- und der Methoxylgruppe sichergestellt ist.



Stellt man die Ergebnisse des oxydativen Abbaus in der im Folgenden ausgeführten Weise:



Der zweiten, aus dem *Bulbocapnin*-methyläther durch Oxydation erhaltenen Abbausäure kann wohl die Konstitution einer substituierten Biphenyl-tricarbonsäure (IV) zugeschrieben werden. Dafür spricht vor allem das Ergebnis der Methoxyl-Bestimmungen, die mit der Säure

selbst und ihrem Anhydrid vorgenommen wurden. Diesen Analysen zufolge hat nämlich das durch oxydativen Abbau aus Bulbocapnin-methyläther erhaltene Produkt ein höheres Molekulargewicht als der Bulbocapnin-methyläther selbst; die angenommene Formel ist von den vielen, die in Betracht gezogen wurden, die einzige, die die Bedingung des hohen Molekulargewichtes erfüllt. Ein weiterer Beweis dafür ist das Ergebnis der C,H-Bestimmung, das mit den durch die angenommene Formel erforderten Werten gut übereinstimmt.

Im Versuchs-Teil wird ferner die bisher noch nicht durchgeführte Oxydation des aus Thebain dargestellten Thebenins mit konz. Salpetersäure beschrieben, die unternommen wurde, um die als Vergleichs-Präparat benötigte Mellophansäure darzustellen.

Wir freuen uns feststellen zu können, daß durch die experimentellen Ergebnisse dieser Arbeit Gadamers Spekulation über den Aufbau des Bulbocapnins restlos bestätigt wird.

Beschreibung der Versuche.

Oxydation des Bulbocapnins.

1 g des Alkaloids wurde in 100 ccm 10-proz. Kalilauge unter Erwärmen gelöst und dann bei Zimmer-Temperatur 586 ccm 1-proz. Kaliumpermanganat-Lösung (entspr. 18 O-Atomen) in kleinen Partien zur Lösung gefügt. Der Endpunkt der Oxydation war an der Beständigkeit der Kaliumpermanganat-Färbung deutlich zu erkennen. Dann wurde durch Einleiten von Schwefeldioxyd in das Reaktionsgemisch der ausgeschiedene Braunstein in Lösung gebracht, nach Zusatz der berechneten Menge Salzsäure (30 ccm, $d = 1.19$) im Wasserstrahl-Vakuum auf 200 ccm eingengt und im Extraktionsapparat mit Essigester ausgezogen. Der nach dem Abdampfen des Essigesters verbleibende sirupöse Rückstand wurde in schwach ammoniakalischem Wasser gelöst und die heiße Lösung mit ammoniakalischer Calciumchlorid-Lösung behandelt, um die bei der Oxydation entstandene Oxalsäure auszufällen. Das Filtrat wurde mit Salzsäure angesäuert und neuerdings mit Essigester extrahiert. Der Extrakt wurde nun mit wenig kaltem Essigester behandelt, wobei ein großer Teil in Lösung ging. Diese in Essigester leicht lösliche Fraktion wurde mehrmals mit heißem Wasser ausgezogen. Der beim Erkalten sich ausscheidende amorphe Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum über Schwefelsäure eingedunstet, mit wenig kaltem Wasser aufgenommen, vom Ungelösten abfiltriert und neuerdings im Vakuum eingedunstet. Der in Wasser leicht lösliche Rückstand wog 0.49 g.

Dieser Rückstand wurde mit Aceton in ein Sublimationsröhrchen gebracht und zur Decarboxylierung bei 11 mm auf 300° erhitzt. Hierbei destillierte nach lebhafter Gas-Entwicklung ein gelbliches Öl über, das sich leicht in sehr verdünnter Kalilauge löste. Die alkalische Lösung wurde im Extraktionsapparat mit Äther ausgezogen. Der Extrakt wurde mit Wasser aufgenommen, vom Ungelösten abfiltriert und die wäßrige Lösung im Vakuum eingedunstet. Dieser Rückstand wurde nun mit Methylalkohol in ein Sublimationsröhrchen gebracht und bei 0.001 mm destilliert. Von 130—150° ging eine geringe Menge eines farblosen Öles über, das von einzelnen Krystallen durchsetzt war. Das Destillat wurde mit niedrigsiedendem Petroläther ausgezogen, wobei das Öl in Lösung ging, während die Krystalle zurückblieben. Die Petroläther-Lösung wurde auf ein kleines Volumen eingedunstet und

stehen gelassen. Nach einiger Zeit schieden sich in der Lösung einzelne Krystalle aus, deren Größe langsam zunahm. Diese Krystalle wurden mit Petroläther gewaschen und bei 1 mm und 60° getrocknet. Ihr Schmelzpunkt lag bei 96–97°, der Misch-Schmelzpunkt mit synthetischem Oxy-hydrastinin vom Schmp. 96–97° ergab keine Depression.

Oxydation des Bulbocapnin-methyläthers.

Bulbocapnin wurde in der üblichen Weise durch Suspendieren in Methylalkohol und Behandeln mit ätherischer Diazo-methan-Lösung suspendiert. Die Ausbeute ist quantitativ, das Produkt krystallinisch; Schmp. 129–130°.

1 g Bulbocapnin-methyläther wurde in 100 ccm ganz verdünnter Schwefelsäure gelöst, mit Natronlauge bis zur bleibenden Trübung versetzt und die Trübung mit einem Tropfen Schwefelsäure wieder zum Verschwinden gebracht. Zu dieser Lösung wurden 150 ccm 5-proz. Kaliumpermanganat-Lösung (entspr. 23 O-Atomen) in kleinen Portionen zugefügt, erst bei Zimmer-Temperatur, gegen Schluß der Oxydation unter Erwärmen auf dem Wasserbade bis zur Entfärbung. Das Reaktionsprodukt wurde mit Schwefeldioxyd behandelt, um den ausgeschiedenen Braunstein in Lösung zu bringen, sodann im Wasserstrahl-Vakuum auf 150 ccm eingeengt, mit Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde in Wasser gelöst und in der früher beschriebenen Weise mit Calciumchlorid in heißer ammoniakalischer Lösung die Oxalsäure ausgefällt. Das Filtrat wurde angesäuert und neuerlich mit Äther extrahiert. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, die Lösung im Vakuum über Schwefelsäure eingedunstet und dabei in einer Ausbeute von 0.16 g eine krystallinische, in Wasser schwer lösliche Säure erhalten, die unter Zersetzung bei 253–255° schmolz. Aus der Mutterlauge von dieser Krystallisation wurde bei völligem Abdampfen des Wassers im Vakuum eine zweite krystallisierte Substanz erhalten.

Die Aufarbeitung der beiden Verbindungen geschah in folgender Weise: Ein kleiner Teil der in Wasser schwer löslichen Säure wurde in ein Sublimationsröhrchen gebracht und bei 0.001 mm sublimiert. Es ging zuerst bei 180° ein kleiner Vorlauf über, der, wie sich später erwies, aus Hemipinsäure bestand, sodann bei 240–280° die Hauptfraktion, bestehend aus farblosen Krystallen. Ein Teil der Substanz scheint sich bei der Destillation zu zersetzen. Die Krystalle schmolzen klar und ohne Zersetzung oder Aufschäumen bei 266–267°, und es ist daher dieser Punkt wohl als Schmelzpunkt des Anhydrids der Säure zu betrachten.

5.950 mg Sbst.: 12.86 mg CO₂, 1.83 mg H₂O (Pregl). — 2.740 mg Sbst.: 3.394 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₁₈H₁₂O₆. Ber. C 58.07, H 3.22, OCH₃ 16.40. Gef. C 58.94, H 3.44, OCH₃ 16.37.

Der Hauptteil der Säure wurde aber zur weiteren Reinigung in einem Soxhlet-Apparat mit absol. Äther extrahiert und der Extrakt aus Wasser umkrystallisiert. Die so erhaltenen Krystalle waren hellgelb und schmolzen bei 258–260° unter Aufschäumen und Braunfärbung. Die Säure ist in Äther und Wasser sehr schwer löslich.

2.326 mg Sbst.: 2.694 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₁₈H₁₄O₁₀. Ber. OCH₃ 15.89. Gef. OCH₃ 15.30.

Die zweite, in Wasser leicht lösliche Substanz, die aus der Mutterlauge krystallisierte, erwies sich als Hemipinsäure und wurde als Äthylimid und Anhydrid identifiziert.

Ein kleiner Teil der Säure wurde durch Erhitzen mit 33-proz. alkoholischer Äthylamin-Lösung auf 180° in üblicher Weise in das Äthylimid überführt, dieses bei 10 mm destilliert und aus niedrigsiedendem Petroläther umgelöst. Schmp. 88—89°. Mischprobe mit einem bei 91° schmelzenden Hemipinsäure-äthylimid: 89—91°.

Ein weiterer Teil der Säure wurde aus Benzol, in dem sie schwer löslich ist, umkrystallisiert. Schmp. 170—175°. Schmp. des Anhydrides: 165—166°. Mischprobe mit Hemipinsäure-anhydrid: 165—166°.

Bulbocapnin-äthyläther.

2.5 g Bulbocapnin wurden in 10 ccm absol. Äthylalkohol suspendiert und mit einer ätherischen Diazo-äthan-Lösung (aus 6 ccm Nitroso-äthylurethan) versetzt. Nach 2 Tagen wurde der Äther abdestilliert, der Rückstand zur Trennung von unverändertem Bulbocapnin mit verd. Schwefelsäure aufgenommen, mit Kalilauge alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ausbeute betrug 2.57 g.

2.880 mg Sbst.: 3.725 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{21}H_{23}O_4N$. Ber. AgJ 3.831. Gef. AgJ 3.725.

Oxydation des Bulbocapnin-äthyläthers.

2 g Bulbocapnin-äthyläther wurden in 100 ccm verd. Schwefelsäure gelöst, mit verd. Kalilauge bis zur bleibenden Trübung versetzt und die Trübung mit einem Tropfen Schwefelsäure wieder zum Verschwinden gebracht. Zu dieser Lösung wurden im ganzen 14.14 g Kaliumpermanganat (ber. für 23 O-Atome) in 5-proz. Lösung in kleinen Partien zugesetzt, erst bei Zimmer-Temperatur, zum Schluß unter Erwärmen auf dem Wasserbade. Durch Einleiten von Schwefeldioxyd wurde der ausgeschiedene Braunstein in Lösung gebracht. Hierauf wurde die Oxydationsflüssigkeit mit 10 ccm Salzsäure ($d = 1.19$) versetzt und bei Wasserstrahl-Vakuum auf 100 ccm eingeeengt. Die saure Lösung wurde im Extraktionsapparat mit Essigester ausgezogen, im Extrakt in bekannter Weise die Oxalsäure ausgefällt und das angesäuerte Filtrat neuerlich extrahiert. Der nunmehr erhaltene Extrakt wurde mit wenig kaltem Essigester aufgenommen und der leicht lösliche Teil weiter behandelt. Sein Gewicht betrug 0.82 g.

0.1 g wurden bei 1 mm sublimiert, wobei bei 220° ein farbloses Öl übergang, das beim Erkalten völlig erstarrte. Sein Gewicht betrug 0.037 g. Die Substanz wurde in ein Sublimierrohrchen gebracht und mit 33-proz. alkohol. Äthylamin-Lösung auf 180° erhitzt. Bei 1 mm ging die Hauptmenge bei 130—190° als gelbliches Öl über, das bald erstarrte. Nach dem Umlösen aus niedrigsiedendem Petroläther lag der Schmelzpunkt bei 82.5—83.5°, der Misch-Schmelzpunkt mit dem bei 83.5—84.5° schmelzenden Äthylimid der 4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure lag bei 83.5° bis 84.5°.

0.04 g des Extraktes wurden bei 1 mm destilliert; die Hauptmenge ging bei 220° als farbloses Öl über, das sofort erstarrte. Nach dem Umlösen aus Petroläther schmolz die Substanz von 104—105°, der Misch-Schmelzpunkt mit dem Anhydrid der 4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure vom Schmp. 105—106° lag bei 105—106°.

Mellophansäure aus Bulbocapnin.

0.65 g des Jodmethylats der beim Emdeschen Abbau erhaltenen, am Stickstoff aufgespaltenen Methinbase wurden mit konz. Salpetersäure

($d = 1.4$) auf dem Wasserbade bis fast zur Trockne eingedampft, der Rückstand wieder mit Salpetersäure versetzt, eingedampft und diese Operation im ganzen 5-mal wiederholt. Das hierbei erhaltene hellgelbe, krystallinische Oxydationsprodukt wurde aus konz. Salpetersäure umgelöst und schmolz dann bei $233-236^{\circ}$ unter Aufschäumen (Schmp. der Mellophansäure 241°).

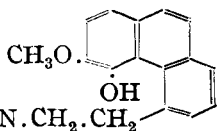
0.035 g dieses Produktes wurden in 5 ccm Äther suspendiert und mit einer ätherischen Lösung von Diazo-methan aus 1 ccm Nitroso-methylurethan versetzt. Die Säure ging unter lebhafter Reaktion in Lösung. Beim Abdunsten des Äthers hinterblieb der von Warnat (l. c.) beschriebene Mellophansäure-tetramethylester in farblosen Nadeln vom Schmp. 129° und wurde mit einem aus Thebenin hergestellten Vergleichspräparat identifiziert. Eine Mischung der beiden Substanzen erlitt keine Depression des Schmelzpunktes.

2.203 mg Sbst.: 6.646 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{14}H_{14}O_8$. Ber. OCH_3 40.01. Gef. OCH_3 39.67.

Mellophansäure aus Thebain.

Zur Darstellung des Vergleichspräparates wurden 10 g Thebain nach einer von Freund⁴⁾ gegebenen Vorschrift in Thebenin überführt, für das



$CH_3.HN.CH_2.CH_2$

Pschorr⁵⁾ die nebenstehende Formel ermittelt hat, das also bei der Oxydation mit Salpetersäure ebenfalls Mellophansäure liefern mußte. Es wurde, genau wie früher beschrieben, Thebenin so lange auf dem Wasserbade mit konz. Salpetersäure ($d = 1.4$) eingedampft, bis keine weitere Oxydation mehr eintrat. Der Schmelzpunkt des Rückstandes nach dem Umlösen aus konz. Salpetersäure lag bei $236-238^{\circ}$ unter Aufschäumen. 0.216 g der Mellophansäure wurden in der beschriebenen Weise methyliert und der entstandene Ester aus Wasser umkrystallisiert. Schmp. 129° . Ausbeute 0.184 g.

1.518 mg Sbst.: 4.621 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{14}H_{14}O_8$. Ber. OCH_3 40.01. Gef. OCH_3 40.22.

53. Ernst Späth und Hermann Bretschneider: Eine neue Synthese des Nicotins und einige Bemerkungen zu den Arbeiten Nagais über Ephedrine.

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

(Eingegangen am 21. Dezember 1927.)

Die Konstitution des Nicotins ist im wesentlichen durch die Arbeiten Pinners¹⁾ aufgeheilt worden, während die Synthese dieses Alkaloids durch die schönen Arbeiten Pictets und seiner Schüler²⁾ durchgeführt worden ist. Gelegentlich einer Untersuchung über das Nicotin fiel uns auf, daß diese Base in verdünnter wäßriger Lösung eine bemerkenswerte Unbeständigkeit gegen Kaliumpermanganat aufwies, während sich das *N*-Methylpyrrolidin bei der Prüfung unter ähnlichen Verhältnissen weitaus wider-

⁴⁾ B. 30, 1357 [1897].

⁵⁾ A. 373, 69 [1910].

¹⁾ B. 26, 294 [1893].

²⁾ B. 37, 1225 [1904].