

Racemisierung des *l*-Nicotins.

Die Racemisierung des natürlichen Nicotins haben bereits Pictet und Rotschy¹²⁾ vorgenommen, indem sie das Sulfat der Base in wäßriger Lösung auf 200—210° erhitzten. Bei der Durchführung dieser Versuche konnten wir aber konstatieren, daß bei 210° bereits starke Verharzung des Nicotins eintritt. Es erwies sich zweckmäßiger, Nicotin-Sulfat in wäßriger Lösung in der von Pictet angegebenen Konzentration 70 Stdn. auf genau 200° zu erhitzen. Die aus der Salzlösung abgeschiedene Rohbase wurde durch Wasserdampf- und Vakuum-Destillation gereinigt. Die reine Verbindung erwies sich als nahezu inaktiv. Zur Charakterisierung des *d,l*-Nicotins wurden Pikrat, 2.4.6-Trinitro-*m*-kresolat und Pikrolonat dargestellt.

Pikrat, Krystalle aus Alkohol, welche bei 217—218° schmelzen.

4.195 mg Sbst.: 0.653 ccm N (19°, 755 mm) (Pregl).

$C_{22}H_{20}O_{14}N_8$. Ber. N 18.07. Gef. N 18.07.

Zur Darstellung des 2.4.6-Trinitro-*m*-kresolates wurden 0.34 g *d,l*-Nicotin in 10 ccm heißem Alkohol mit einer heißen Lösung von 1.1 g 2.4.6-Trinitro-*m*-kresol versetzt, wodurch die Verbindung in gelben Krystallen zur Ausfällung gelangte. Nach vorangehendem Sintern schmilzt der erhaltene Stoff bei 205—206° unter Aufschäumen. Das Trinitro-*m*-kresolat des natürlichen *l*-Nicotins, das wir ebenfalls darstellten, schmilzt bei derselben Temperatur.

4.685 mg Sbst. (Trinitro-kresolat des *d,l*-Nicotins): 0.709 ccm N (20°, 753 mm) (Pregl).

$C_{24}H_{24}O_{14}N_8$. Ber. N 17.29. Gef. N 17.47.

Das Pikrolonat wurde gleichfalls aus alkoholischer Lösung zur Ausfällung gebracht. Goldgelbe Krystalle, welche bei 238° unter Aufschäumen und Braunwerden schmolzen. Das ähnlich dargestellte Pikrolonat des natürlichen *l*-Nicotins schmolz bei 218—219°, während Warren und Weiß¹³⁾ den Schmp. 213° angeben.

4.036 mg Sbst. (Pikrolonat des *d,l*-Nicotins): 0.714 ccm N (19°, 755 mm) (Pregl).

$C_{30}H_{30}O_{10}N_{10}$. Ber. N 20.29. Gef. N 20.55.

54. Ernst Späth und Hans Epstein: Über Opium-Alkaloide, IX.: Über die Konstitution des Proto-papaverins und die Synthese des *d,l*-Kodamins.

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

(Eingegangen am 21. Dezember 1927.)

Vor kurzem haben wir das natürliche Kodamin¹⁾ (I) als eine dem *d*-Laudanosin ähnliche Base erkannt, welche bei sonst gleichem Aufbau an der Stelle 7 des Isochinolin-Komplexes eine Methoxylgruppe durch einen phenolischen Hydroxylrest ersetzt hat. Wir waren nun bestrebt, die ermittelte Konstitution durch die Synthese des Kodamins zu erhärten, und stellten zunächst diese Base im inaktiven Zustand dar. Die Möglichkeit, von dem leicht zugänglichen inaktiven ψ -Laudanin durch Spaltung zum Kodamin zu gelangen, mußte nach der Ermittlung der Konstitution dieser Verbindung fallen gelassen werden. Von den in der Literatur beschriebenen basischen

¹²⁾ B. 33, 2353 [1900].

¹³⁾ Journ. biol. Chem. 3, 327—328; C. 1907, II 1345.

¹⁾ B. 59, 2791 [1926].

Stoffen konnte noch das Proto-papaverin als Ausgangsmaterial zur Synthese des Kodamins in Betracht kommen. Diese Verbindung erhielt O. Hesse²⁾ durch Erhitzen von Papaverin-Chlorhydrat auf die Schmelztemperatur dieses Salzes als charakteristische, gelbliche, krystallinische Verbindung, für welche er die Formel $C_{19}H_{19}O_4N$ aufstellte, und die er als ein an einer der 4 Methoxylgruppen entmethyliertes Papaverin mit unbekannter Stellung der Hydroxylgruppe auffaßte. Etwa gleichzeitig kamen Pictet und Kramers³⁾ zu ähnlichen Ergebnissen. Sie nannten das Proto-papaverin Hesses Trimethyl-papaverolin und nahmen hierfür dieselbe nicht näher ausgeführte Konstitution an. Da es von vornherein wahrscheinlich war, daß die durch Erhitzen von Papaverin-Chlorhydrat erfolgte Entmethylierung des Papaverins im Isochinolin-Kern eingetreten war, durfte man eine Base erwarten, die nach der Methylierung am Stickstoff und nach erfolgter Reduktion *rac.* Kodamin liefern konnte. Zur Klärung dieser Angelegenheit mußte die Konstitution des Proto-papaverins ermittelt werden. Wir verwenden nicht die Pictetsche Bezeichnung Trimethyl-papaverolin, weil dieselbe im Hinblick auf die Konstitution dieser Verbindung noch ungünstiger ist als der Ausdruck Proto-papaverin.

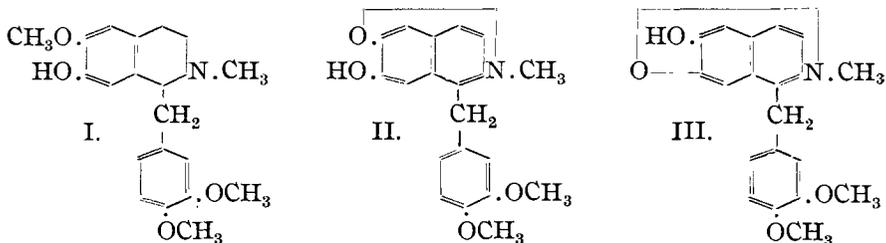
Zunächst wurde festgestellt, daß die von Hesse und Pictet für das Proto-papaverin ermittelte Formel $C_{19}H_{19}O_4N$ richtig war. Dennoch konnte die Verbindung kein partiell entmethyliertes Papaverin vorstellen, da bei der Methylierung mit Diazo-methan kein Papaverin erhalten wurde. Eine teilweise Klärung dieses unerwarteten Verhaltens lieferte die Methoxylbestimmung nach Zeisel, die, im Gegensatz zu der Annahme von Hesse und Pictet, nicht die Anwesenheit von 3, sondern nur das Vorhandensein von 2 Methoxylresten anzeigte. Dagegen konnte durch die Bestimmung nach Herzig und Meyer eine Methylgruppe am Stickstoff nachgewiesen werden, welche im Ausgangsmaterial, Papaverin-Chlorhydrat, ursprünglich nicht vorhanden war. Reduziert man Proto-papaverin mit Zinn und Salzsäure und methyliert die erhaltene Base mit Diazo-methan, so entsteht *d, l*-Laudanosin. Damit ist bewiesen, daß bei der Bildung des Proto-papaverins das Papaverin-Gerüst im wesentlichen unverändert geblieben ist, und daß bereits, wie auch die Methylimid-Bestimmung dartut, eine Methylgruppe am Stickstoff des Proto-papaverins vorhanden ist. Das Proto-papaverin ist in Alkalien löslich. Es besitzt daher mindestens eine phenolische Hydroxylgruppe, die beim Erhitzen des Papaverin-Chlorhydrates durch Abspaltung von Chlormethyl gebildet worden ist. Der zweite fehlende Methylrest von den 4 Methoxylgruppen des Papaverins war nach dem Ergebnis der Bestimmung von Herzig und Meyer vom Sauerstoff an den Stickstoff gewandert, und man konnte annehmen, daß dieses Sauerstoffatom in Phenol-betain-Bindung mit dem Stickstoff getreten war.

Eine Auswahl unter der nicht unbeträchtlichen Zahl von Formeln, die nach diesen Ergebnissen dem Proto-papaverin zugeschrieben werden können, lieferte die Oxydation dieser Base. Bei der Einwirkung von $KMnO_4$ auf Proto-papaverin entstand Veratrumsäure, wodurch die Unversehrtheit des Dimethoxy-benzyl-Restes in der untersuchten Base festgelegt erscheint.

²⁾ Journ. prakt. Chem. [2] **68**, 199 [1903].

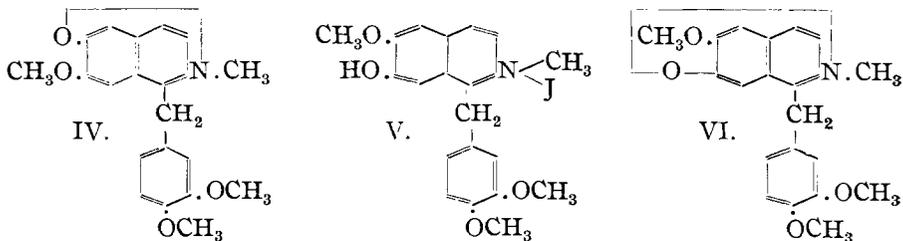
³⁾ Arch. Sciences phys. nat. Genève [4] **15**, 121.

Demnach sind für das Proto-papaverin nur mehr die Formeln II und III möglich.



Behandelt man Proto-papaverin mit Diazo-methan, so entsteht eine Verbindung, welche seinerzeit Decker und Eichler⁴⁾ dargestellt hatten. Dieselbe besitzt nach einer von uns durchgeführten Arbeit¹⁾ die durch Formel IV mitgeteilte Konstitution. Bei der Reduktion des Methylierungsproduktes des Proto-papaverins entsteht ψ -Laudanin, das eine dem Laudanosin ähnliche Verbindung vorstellt und nur an der Stelle 6 eine freie phenolische Hydroxylgruppe enthält. Damit ist bewiesen, daß das Proto-papaverin ein Phenol-betain ist, und daß von den beiden möglichen Konstitutionen die Formel II dem Proto-papaverin zugesprochen werden muß. Die von Hesse und Pictet dem Proto-papaverin zugeschriebene Konstitution hat sich somit als unrichtig erwiesen. Diese Ergebnisse zeigen auch, daß die Zeisel-Bestimmung bei der Untersuchung methoxyl-haltiger Substanzen mehr berücksichtigt werden sollte, als dies von manchen Autoren geschieht.

Wirkt Jodmethyl auf Phenol-betaine ein, so entstehen bekanntlich die Jodmethylate der entsprechenden *O*-Methyläther. War der Reaktionsverlauf bei der Einwirkung von Jodmethyl auf Proto-papaverin derselbe, so mußte hierbei ein quaternäres Jodid von der Formel V auftreten, aus dem bei der Reduktion *rac.* Kodamin (I) entstehen sollte.



Tatsächlich wurde der erwartete Verlauf der Reaktion beobachtet. Es entstand bei der Einwirkung von Jodmethyl auf Proto-papaverin ein quaternäres Jodid, welches nicht wie die Ausgangsbasis 2, sondern 3 Methoxylreste enthält. Durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure wurde eine tertiäre Base von der Formel $C_{20}H_{25}O_4N$ erhalten. Sie besaß 3 Methoxylgruppen und gab beim Behandeln mit Diazo-methan *rac.* Laudanosin. Bei der Oxydation der am Phenol-Hydroxyl äthylierten Base entstand

⁴⁾ A. 358, 288 [1908], 395, 377 [1913].

6 - Methoxy - 7 - äthoxy - 1 - keto - 2 - methyl - 1.2.3.4 - tetrahydroisochinolin, wodurch die Stellung der freien Hydroxylgruppe bei 7 festgelegt ist. Demnach liegt tatsächlich *rac.* Kodamin vor. Die Gewinnung dieser Verbindung ist eine leichte und mit guter Ausbeute durchführbare Operation. Man braucht nur Papaverin-Chlorhydrat durch Erhitzen auf den Schmelzpunkt in Proto-papaverin zu verwandeln, an diese Base Jodmethyl anzulagern und das daraus erhaltene Chlormethylat zu reduzieren. Das *rac.* Kodamin bildet eine amorphe Verbindung, die durch ein bei 187° schmelzendes Pikrat gut charakterisiert ist. Die Spaltung der synthetischen inaktiven Base in das bei 126° schmelzende, natürliche *d*-Kodamin ist uns bisher noch nicht gelungen, doch hoffen wir, in einiger Zeit darüber berichten zu können.

Die Zersetzung organischer Verbindungen durch Erhitzen beansprucht ein gewisses Interesse. Alle Autoren, welche Schmelzpunkte von Alkaloid-Salzen bestimmten, werden häufig das Auftreten von Zersetzungs-Erscheinungen beobachtet haben. Die namentlich beim Schmelzen der halogenwasserstoffsäuren Salze zumeist beobachtbaren Gasentwicklungen dürften wohl in manchen Fällen durch das Entweichen von Halogenwasserstoff zu erklären sein, doch treten öfters bei diesen Vorgängen tiefergreifende Zersetzungen des Alkaloid-Komplexes ein. Die Erhitzung des Papaverin-Chlorhydrates ist, wie bereits erwähnt, von Hesse und Pictet untersucht worden. Doch bringen diese Verfasser keinerlei Angaben über die quantitativen Verhältnisse, isolieren nur das Proto-papaverin und gehen auf die sonst noch gebildeten Verbindungen nicht ein. Wir haben die Erhitzung des Papaverin-Chlorhydrates so weit als möglich quantitativ bearbeitet, weil zu erwarten ist, daß beim Erhitzen mancher Alkaloid-Chlorhydrate vom Typus der methoxylierten Chinoline und Isochinoline ähnliche Reaktionen vor sich gehen werden. Wir erhitzten die Schmelze des Papaverin-Chlorhydrates 20 Min. auf 215—216° und erhielten bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches 41% an Proto-papaverin, 29% an Chlorhydrat der Base IV, ferner gegen 10% der isomeren Verbindung (VI), bei welcher die Sauerstoff-Brücke vom Stickstoff zur Stelle 7 des Isochinolin-Ringes reicht, und wahrscheinlich noch die gleiche Menge der Base III. Diese beiden letzteren Verbindungen wurden nicht als solche isoliert, sondern nur in Form ihrer Reduktionsprodukte, des *rac.* Kodamins und des an der Stelle 6 entmethoxylierten *rac.* Kodamins, nachgewiesen.

Diese Versuche ergeben also, daß beim Erhitzen des Papaverin-Chlorhydrates einerseits eine Wanderung einer Methylgruppe im wesentlichen von der Stelle 6 und untergeordnet auch von der Stelle 7 des Isochinolin-Kernes an den Stickstoff unter Phenol-betain-Bildung erfolgt, und andererseits bei einem Teil des Reaktionsproduktes infolge Abspaltung von Chlormethyl Umwandlung einer Methoxygruppe in einen phenolischen Hydroxylrest eintritt.

Beschreibung der Versuche.

Thermische Zersetzung des Papaverin-Chlorhydrates.

Pictet und Kramers erhitzten zur Darstellung des Proto-papaverins Papaverin-Chlorhydrat 20 Min. auf 190—200° und trennten durch Behandeln mit Lauge vom unveränderten Papaverin. Die von diesen Autoren ver-

wendete Reaktions-Temperatur ist zu niedrig, um eine vollständige Umwandlung des Papaverins herbeizuführen und eine gute Ausbeute an reinem Proto-papaverin zu erhalten. Die Reinigung des Reaktionsproduktes mit Lauge bei Verwendung der richtigen Zersetzungs-Temperatur ist unnötig und sogar schädlich.

Wir verfahren in der folgenden Weise: 20 g Papaverin-Chlorhydrat wurden in einem in ein Metallbad gesenkten Kölbchen unter Umrühren der Salzmasse auf 235° erhitzt, bis der Hauptteil der Krystalle eben durchgeschmolzen war. Dann wurde die Temperatur rasch gelassen und durch 20 Min. bei 215—216° belassen. Die mitgeteilten Temperaturen beziehen sich auf das Metallbad, wobei das verwendete Thermometer bis 30° in das Bad eintauchte. Das Reaktionsprodukt bildete eine gelbliche, amorphe Masse. Dieselbe wurde 4—6-mal mit je 50 ccm siedendem Äthylalkohol auf dem Wasserbade behandelt, um ein möglichst rasches Lösen herbeizuführen. Die alkohol. Lösungen werden in 2 l siedenden Wassers eingetragen. Häufig tritt beim Lösen mit Alkohol Ausscheidung des krystallisierten, in Alkohol schwer löslichen Proto-papaverins ein, was aber die Verarbeitung nicht wesentlich stört. Die aus der wäßrig-alkoholischen Lösung ausgeschiedene Krystallmasse wird nach 24-stdg. Stehen abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die erhaltenen gelblichen Krystalle schmolzen im Vakuumröhrchen bei 277° nach knapp vorangehendem Sintern. Sie wogen 6.4 g. Durch Umlösen aus Alkohol stieg der Schmelzpunkt auf 279—280°. Auch durch Behandeln des Rohproduktes mit wenig heißem Alkohol wird derselbe Schmelzpunkt leicht erreicht. Bei raschem Erhitzen liegt der Schmelzpunkt etwas höher, was auf teilweise Zersetzung beim Schmelzvorgang hindeutet.

Bemerkenswert sind die verschiedenen Schmelzpunkte, die für das Proto-papaverin von Hesse und von Pictet und Kramers angegeben werden. Hesse gibt an, daß das Proto-papaverin bei 240° sich zu färben beginnt und bei 260° zu einer schwarzen Masse schmilzt. Pictet und Kramers finden, daß das Proto-papaverin, ohne zu schmelzen, bei 240° sich zersetzt. Es ist wohl kein Zweifel, daß die genannten Autoren dieselben Verbindungen in den Händen hatten. Doch dürfte der verschiedene Reinheitsgrad und die verschiedene Geschwindigkeit des Erhitzens im offenen Röhrchen die Unterschiede in den Schmelzpunkten hervorgebracht haben.

0.1123 g Sbst.: 0.2883 g CO₂, 0.0605 g H₂O. — 0.1007 g Sbst.: 0.1393 g AgJ (Zeisel). — 0.1340 g Sbst.: 0.0940 g AgJ (Herzig und Meyer).

C₁₇H₁₃(OCH₃)₂O₂N. Ber. C 70.12, H 5.89, CH₃O 19.08, CH₃ 4.62.
Gef. „ 70.01, „ 6.03, „ 18.28, „ 4.49.

Das Chlorhydrat des Proto-papaverins ist in salzsäure-haltigem Wasser schwer löslich und schmilzt in Form der krystallwasser-haltigen Verbindung in Übereinstimmung mit den Angaben Pictets bei 66—67°.

Die nach dem Absaugen des Proto-papaverins erhaltene Mutterlage wurde auf dem Wasserbade eingedampft, wobei ein bräunliches, amorphes Produkt zurückblieb. Es wurde in Chloroform gelöst und einige Tage sich selbst überlassen. Hierbei hatte sich eine weiße Krystallmasse ausgeschieden, die nach dem Absaugen, Waschen mit Chloroform und Trocknen 5.7 g wog. Diese Verbindung ließ sich durch Lösen in möglichst wenig heißem Alkohol und Versetzen mit Chloroform völlig rein erhalten. Weiße Krystalle, die im Vakuumröhrchen bei 220—221° unter Blasenbildung schmelzen.

0.1203 g Sbst.: 0.2268 g AgJ (Zeisel). — 0.0982 g Sbst.: 0.0382 g AgCl.
C₂₀H₂₂O₄NCl. Ber. CH₃O 24.78, Cl 9.44. Gef. CH₃O 24.91, Cl 9.62.

Methoxyl- und Chlor-Bestimmung weisen auf eine Formel, welche dem Chlorhydrat des Phenol-betains IV zukommt. Tatsächlich erwiesen sich beide Verbindungen identisch. Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt derselben lagen bei 220—221° unter Bläschenbildung. Für diese Annahme sprach noch die Übereinstimmung der Eigenschaften der freien Base und der Pikrate.

Eine kleine Menge des Salzes wurde in wenig Wasser gelöst und mit wenig Ammoniak versetzt. Nach dem Rühren der Lösung fand bald eine krystallinische Ausscheidung statt, die nach der Abtrennung von der Mutterlauge $\frac{1}{2}$ Stde. bei 0.01 mm und 125° getrocknet wurde. Die erhaltene Verbindung schmolz im Vakuumröhrchen bei 257—258° und gab nach dem Vermischen mit wasser-freiem Phenol-betain von der Formel IV und dem Schmp. 259—260° keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Recht charakteristisch sind ferner die Pikrate der beiden Substanzen. Sie schmolzen bei 212—213° und gaben nach dem Vermischen denselben Schmelzpunkt.

Diese Ergebnisse beweisen, daß das erhaltene Salz das Chlorid des Phenol-betains IV vorstellt.

Die Mutterlauge, die nach dem Abtrennen des Chlorhydrates der Base IV zurückblieb, wurde nach dem Eindampfen bei 10 mm und 100° getrocknet, wobei 7 g einer bräunlichen, amorphen, schaumigen Masse erhalten wurden. Die Verbindung enthielt Chlor und Methoxyl. Sie wurde in Wasser gelöst und nach dem Versetzen mit NaHCO_3 mit Chloroform ausgezogen. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms erhaltene Rückstand wurde mit 100 ccm Wasser gekocht, wobei 0.5 g ungelöst zurückblieben. Das Ungelöste bestand im wesentlichen aus Proto-papaverin. Papaverin, das in dieser Fraktion hätte auftreten müssen, konnte nicht nachgewiesen werden. Beim längeren Stehen der abgekühlten wäßrigen Lösung schieden sich 0.35 g Krystalle aus, die aus unreinem Proto-papaverin bestanden. Das Filtrat gab beim Eindampfen eine amorphe, bräunliche Masse, aus der keine krystallisierten Verbindungen erhalten werden konnten. Wir haben die Untersuchung dieses Produktes, das ein Gemisch vorstellte, in der Weise durchgeführt, daß wir mit Zinn und Salzsäure reduzierten und die erhaltenen Basen mittels Äthers in eine leicht und eine schwer lösliche Fraktion zerlegten. Beide traten in etwa gleichen Mengen auf und stellten gewiß noch keine reinen Verbindungen dar.

Das in Äther leichter lösliche Produkt gab aus alkohol. Lösung ein Pikrat, das nach mehrmaligem Umkrystallisieren bei 186—187° schmolz und mit dem nachfolgend beschriebenen Pikrat des *rac.* Kodamins identisch war.

Das in Äther schwer lösliche Produkt wurde mehrfach aus Äther zur Abscheidung gebracht und so einer partiellen Reinigung unterzogen. Beim Methylieren mit Diazo-methan entstand *rac.* Laudanosin vom Schmp. 114—115°. Bei der Oxydation der Base wurde Veratrumsäure erhalten, wodurch die Unversehrtheit des Dimethoxy-benzyl-Restes erwiesen ist. Äthylirt man die Verbindung mit Diazo-äthan und oxydiert dann mit KMnO_4 , so entsteht eine Säure, deren Äthylimid bei 199—200° schmilzt. Diese Verbindung ist identisch mit dem Äthylimid der 4,5-Diäthoxybenzol-1,2-dicarbonensäure, dessen Darstellung wir in der folgenden Weise durchführten:

0.4974 g reine *m*-Hemipinsäure wurde mit 15 ccm Jodwasserstoffsäure ($d = 1.7$) $5\frac{1}{2}$ Stdn. im Methoxyl-Apparat auf dem Wasserbade erhitzt. Die hierbei abgespaltete Menge Jodmethyl entsprach 27.1%

Methoxyl, während die berechnete Menge 27.4% beträgt. Das Erhitzen wurde deshalb bei 100° durchgeführt, weil beim Siedepunkt der Jodwasserstoffsäure ($d = 1.7$) teilweise Abspaltung von Kohlendioxyd zu erwarten war. Die Jodwasserstoffsäure wurde im Vakuum abgetrieben und der erhaltene Rückstand nach dem Lösen in Wasser und Versetzen mit Schwefeldioxyd mit Äther extrahiert. Die gewonnenen Krystalle ließen sich aus wenig Wasser gut umkrystallisieren. Die Ausbeute war gut. Im offenen Röhrcchen sinterten die Krystalle unter Bläschenbildung (Anhydrid-Bildung) bei 183–185°, dann erfolgte völliges Festwerden; bei 253° trat unter Braunwerden Schmelzen ein. Die erhaltene Verbindung ist die 4.5-Dioxy-benzol-1.2-dicarbonensäure, die bereits von O. Rossin⁶⁾, O. Brück⁷⁾ und M. Freund⁸⁾ erhalten worden ist. Sie enthält 1 Mol. Krystallwasser, das sie bei 120° und 10 mm abgibt.

6.475 mg Sbst.: 10.640 mg CO₂, 2.050 mg H₂O (Pregl). — 5.020 mg Sbst.: 8.190 mg CO₂, 1.610 mg H₂O (Pregl). — 22.61 mg Sbst. gaben bei 10 mm und 120° 1.85 mg H₂O.

C₈H₆O₆ + H₂O. Ber. C 44.43, H 3.73, H₂O 8.33. Gef. C 44.82, 44.50, H 3.54, 3.59, H₂O 8.18.

Zur Äthylierung dieser Säure wurden 0.17 g derselben mit überschüssigem ätherischen Diazo-äthan über Nacht stehen gelassen. Nach dem Vertreiben des Äthers wurde mit überschüssiger wäßrig-alkoholischer Kalilauge 5 Stdn. gekocht. Hierauf wurde der Alkohol abdestilliert und die alkalische Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Die angesäuerte wäßrige Lösung gab beim Extrahieren mit Äther Krystalle, die nach dem Umlösen aus Wasser bei 165–166° unter Wasser-Abspaltung und Anhydrid-Bildung schmolzen. Das durch Destillation bei 1 mm erhaltene Anhydrid schmolz bei 157–158°. Die Analyse stimmt auf die 4.5-Diäthoxy-benzol-1.2-dicarbonensäure.

5.580 mg Sbst.: 11.550 mg CO₂, 2.710 mg H₂O (Pregl).

C₁₂H₁₄O₆. Ber. C 56.67, H 5.55. Gef. C 56.45, H 5.44.

Zur Darstellung des Äthylimids wurde eine kleine Menge der Säure mit Äthylamin in einem Sublimationsröhrcchen zur Trockne gebracht, der Rückstand 5 Min. auf 180° erhitzt und dann bei 1 mm destilliert. Das sogleich erstarrende Destillat gab aus Methylalkohol Krystalle, die bei 199–200° schmolzen.

6.300 mg Sbst.: 14.610 mg CO₂, 3.580 mg H₂O (Pregl).

C₁₄H₁₇O₄N. Ber. C 63.84, H 6.51. Gef. C 63.25, H 6.36.

Das Gemisch dieser Verbindung mit dem Äthylimid, das beim Abbau der in Äther schwer löslichen Base erhalten worden war, schmolz gleichfalls bei 199–200°, wodurch die Identität ausreichend bewiesen erscheint.

Konstitution des Proto-papaverins.

Bei der Methylierung des Proto-papaverins entsteht kein Papaverin. 0.1 g der reinen Base wurde in methylalkoholischer Suspension mit Diazo-methan über Nacht stehen gelassen. Der Abdampfückstand gab kein schwer lösliches saures Oxalat, auch wurde beim Impfen mit Papaverin-Oxalat keine Fällung erhalten.

Reduziert man Proto-papaverin mit Zinn und Salzsäure und methyliert dann mit Diazo-methan, so entsteht *d, l*-Laudanosin. 1 g

⁶⁾ Monatsh. Chem. **12**, 494 [1891]. ⁷⁾ B. **34**, 2743 [1901]. ⁸⁾ A. **271**, 385 [1892].

Proto-papaverin wurde mit 70 ccm rauchender Salzsäure, 50 ccm Wasser, 50 ccm Äthylalkohol und überschüssigem gefällttem Zinn 7 Stdn. am Wasserbade erhitzt. Aus der mit Wasser verdünnten und mittels H_2S entzintten Lösung wurde durch Versetzen mit $NaHCO_3$ und Ausschütteln mit Chloroform das Reduktionsprodukt gewonnen. Die Verbindung war amorph und wog 0.35 g. 0.17 g gaben bei der Methylierung mit Diazo-methan in absolut-methylalkoholischer Lösung 0.17 g *d,l*-Laudanosin vom richtigen Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt.

Zur Oxydation des Proto-papaverins wurden 0.2 g dieser Base in verd. wäßriger Kalilauge gelöst und zuerst bei Zimmer-Temperatur und dann am Wasserbade mit kleinen Portionen 1-proz. $KMnO_4$ versetzt, bis die durch 1 ccm des Oxydationsmittels hervorgerufene Färbung etwa $\frac{1}{2}$ Stde. bestehen blieb. Nun wurde durch Einleiten von SO_2 der Braunstein in Lösung gebracht und nach dem Versetzen mit einem Überschuß von Salzsäure im Extraktionsapparat mit Äther ausgezogen. Der Äther-Rückstand ging im Hochvakuum bei 150–160° rasch über und gab nach dem Umlösen aus wenig Wasser 0.07 g reine Veratrumsäure vom Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt 182–183°.

Eine wichtige Aufklärung gab die Methylierung mit Diazo-methan. 1 g reines Proto-papaverin wurde mit 150 ccm absol. Äther einige Minuten gekocht und so ein teilweises Lösen der Base erzielt. In die abgekühlte Lösung wurde ätherisches Diazo-methan, das aus 5 ccm Nitroso-methylurethan bereitet worden war, eingetragen. Im Laufe von einigen Stunden ging bei öfterem Umschütteln der Hauptteil des Proto-papaverins in Lösung. Nach 4 Stdn. wurde von den ungelösten Krystallen filtriert, $\frac{1}{4}$ Stde. stehen gelassen und hierauf der Äther abdestilliert. Der amorphe Rückstand wurde in 10 ccm warmen Wassers gelöst und das erhaltene Filtrat mit einem Glasstab gut gerührt. Die hierbei erzielte krystallinische Fällung wurde nach $\frac{1}{2}$ -stdg. Stehen abgesaugt und bei 2 mm und 130° getrocknet. Das erhaltene Produkt schmolz im Vakuumröhrchen bei 254–256° nach vorangehendem Sintern, nach dem Umlösen aus Wasser und erneutem Trocknen bei 257–258°. Die Verbindung ist identisch mit der Base der Formel IV, da das Gemisch keine Depression des Schmelzpunktes aufwies. Die erzielte Ausbeute (0.6 g) ist ein Hinweis dafür, daß die Bildung dieser Verbindung nicht etwa auf die Anwesenheit einer geringen Verunreinigung zurückzuführen ist. Ebenso zeigen auch das Pikrat und das Chlorhydrat des methylierten Proto-papaverins und der Base IV den gleichen Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt.

4.800 mg Sbst.: 12.475 mg CO_2 , 2.830 mg H_2O (Pregl).

$C_{20}H_{21}O_4N$. Ber. C 70.76, H 6.24. Gef. C 70.88, H 6.60.

Das Ergebnis der Reduktion steht damit in Einklang: 0.1 g des methylierten Proto-papaverins wurde mit 10 ccm konz. Salzsäure, 10 ccm Wasser und überschüssigem Zinn 2 Stdn. am Wasserbade erwärmt und hierauf das Reaktionsgemisch auf freie Base verarbeitet. Dieselbe wurde im Vakuum bei 100° getrocknet und dann aus absol. Äther krystallisieren gelassen. Die hierbei erzielte krystallinische Ausscheidung schmolz bei 119–120° und war mit ψ -Laudanin identisch.

Synthese des *rac.* Kodamins.

Zur Darstellung dieser Base wurde an Proto-papaverin Jodmethyl addiert und das aus dem Jodid erhaltene Chlormethylat mit Zinn und Salzsäure reduziert.

2 g reines Proto-papaverin wurden mit 6 ccm Jodmethyl im Einschlußrohr 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Bald nach Beginn des Erhitzens verschwanden die gelblichen Krystalle des Ausgangsmaterials, und es entstand ein dickflüssiges, bräunliches Produkt, das im unverbrauchten Jodmethyl nur wenig löslich war. Nach dem Vertreiben des Jodmethyls wurde in heißem Wasser gelöst, eine kleine Menge ungelöster Stoffe abfiltriert und dann auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht. Das Reaktionsprodukt bildete eine amorphe, gelbliche Masse, die 2.88 g wog.

Zur Analyse wurde bei 1 mm und 130° getrocknet.

0.0880 g Sbst.: 0.1308 g AgJ (Methoxyl nach Zeisel). — 0.1033 g Sbst.: 0.0528 g AgJ (Fällung des Jod-Ions).

$C_{20}H_{22}O_4N_2$. Ber. CH_3O 19.93, J 27.17. Gef. CH_3O 19.64, J 27.63.

2 g dieses Jodmethylates wurden durch Behandeln mit Silberchlorid in das Chlormethylat übergeführt und die wäßrige Lösung dieses Salzes zur Trockne gebracht. Nun wurde mit einem Gemisch von 80 ccm Wasser, 80 ccm rauchender Salzsäure und 50 ccm Äthylalkohol gelöst und nach dem Hinzufügen von gefälltem Zinn 7 Stdn. auf 100° erhitzt. Das mit reichlich Wasser versetzte Reaktionsprodukt wurde durch H_2S entzint und nach dem Versetzen mit verd. Ammoniak mit Chloroform ausgeschüttelt. Der erhaltene Auszug (0.99 g) wurde mit absol. Äther behandelt, von einer geringen Menge eines dunkleren Produktes abfiltriert und die Lösung eingeeengt. Nach dem Impfen mit einer Spur ψ -Laudanin erfolgte keine Krystallisation, obwohl beim Vorliegen dieser Base bei den verwendeten Konzentrations-Verhältnissen Ausscheidung derselben hätte erfolgen müssen. Man konnte also sicher die Abwesenheit des ψ -Laudanins annehmen.

Während die Darstellung des krystallisierten Pikrates des ψ -Laudanins einige Schwierigkeiten bereitet, gibt die erhaltene Base leicht ein charakteristisches Pikrat. 0.1 g der Base wurde in heißer äthylalkoholischer Lösung mit der berechneten Menge Pikrinsäure versetzt. Die nach einigem Kratzen auftretende krystallinische Ausscheidung wurde nach 24 Stdn. abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Das Pikrat war völlig rein und schmolz im Vakuumröhrchen bei 187—188°. Diese Verbindung stellt das Pikrat des *d, l*-Kodamins vor.

0.775 mg Sbst.: 0.981 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{26}H_{28}O_{11}N_4$. Ber. CH_3O 16.26. Gef. CH_3O 16.72.

0.01 g der Base wurde in 5 ccm absol. Methylalkohol mit Diazomethan, das aus 1 ccm Nitroso-methylurethan bereitet worden war, 24 Stdn. reagieren gelassen. Aus dem Reaktionsprodukt konnte in bekannter Weise *d, l*-Laudanosin erhalten werden, das bei 113—114° schmolz und keine Depression des Schmelzpunktes zeigte.

Zur Ermittlung der Stellung der freien phenolischen Hydroxylgruppe wurde die Base äthyliert und dann zum entsprechenden *N*-Methylcorydaldin oxydiert.

0.2 g der Base wurden in 20 ccm absol. Äthylalkohol gelöst und mit überschüssigem Diazo-äthan 24 Stdn. reagieren gelassen. Der nach dem Vertreiben der leicht flüchtigen Stoffe verbleibende Rückstand wurde in verd. Salzsäure gelöst. Nach dem Ausschütteln der Lösung mit Äther wurde stark alkalisiert und durch Ausziehen mit Äther 0.173 g der rohen *O*-Äthylbase erhalten. Nach dem Trocknen derselben bei 10 mm und 100° wurde sie in möglichst wenig verd. Schwefelsäure gelöst, und nach dem Hinzufügen

von 50 ccm Wasser wurden tropfenweise unter Umschütteln 22 ccm 1-proz. KMnO_4 hinzugegeben. Die durch Eintragen von Soda schwach alkalisch reagierende Lösung wurde nun mit Äther extrahiert. Durch Behandeln des Auszuges mit Wasser wurde das Corydaldin in Lösung gebracht und nach dem Vertreiben des Wassers aus Äther krystallisiert. Die erhaltenen Krystalle schmolzen bei $119-120^0$ und gaben nach dem Vermischen mit 6-Methoxy-7-äthoxy-1-keto-2-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Die zweite mögliche Verbindung schmilzt bei $97-98^0$; sie liegt demnach bestimmt nicht vor. Dieses Oxydations-Ergebnis beweist die Anwesenheit von *d,l*-Kodamin.

55. K. H. Bauer: Zur Konstitution der Elemisäure.

[Vorläufige Mitteilung; aus d. Pharmazeut.-chem. Abteil. d. Laborat. für Angewandt. Chemie u. Pharmazie d. Universität Leipzig]

(Eingegangen am 11. Januar 1928.)

Aus dem weichen Manila-Elemi hat Tschirch zwei Säuren isoliert¹⁾, die α - und die β -Elemisäure. Erstere zeichnet sich durch ein sehr gutes Krystallisationsvermögen aus, während die letztere amorph ist. Die α -Elemisäure schmilzt bei 215^0 . Tschirch schrieb ihr die Formel $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{O}_4$ zu; Buri²⁾, der sie später ebenfalls erhalten hat, gibt denselben Schmelzpunkt an, erteilt ihr aber die Formel $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{O}_4$. Später hat sich Lieb³⁾ gleichfalls mit dieser Säure beschäftigt. Auf Grund zahlreicher Analysen, sowohl der Säure selbst, als auch ihres Kalium-, Natrium- und Silbersalzes sowie von Molekulargewichts-Bestimmungen kommt er zu der Formel $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_3$.

Da zwei der drei Sauerstoffatome durch den sauren Charakter der Elemisäure als COOH festgelegt sind, hat Lieb zur Aufklärung der Art der Bindung des dritten Sauerstoffatoms die Säure mit Chromsäure in Eisessig oxydiert und dabei eine Ketosäure erhalten, die um zwei Wasserstoffatome ärmer ist, als die Elemisäure. Er zieht daraus den Schluß, daß die α -Elemisäure eine sekundäre Alkoholgruppe enthält, die dann durch Oxydation in eine CO-Gruppe übergeführt wird; sie ist also eine Oxy-säure, und deshalb schlägt er für dieselbe die Bezeichnung „Elemolsäure“ und für die Ketosäure „Elemonsäure“ vor.

Da ich zur Zeit mit Untersuchungen über den oxydativen Abbau verschiedener Harzsäuren und Harzalkohole beschäftigt bin, habe ich auch die Elemisäure zu diesem Zweck herangezogen. Hierzu war von besonderer Wichtigkeit zu wissen, ob die α -Elemisäure ungesättigte Gruppen enthält. Lieb gibt schon an, daß dieselbe Brom aufnimmt, daß aber das Halogen wieder als Halogenwasserstoff quantitativ abgespalten wird, und daß die erhaltenen Reaktionsprodukte amorph sind. Diese Angaben ließen es wahrscheinlich erscheinen, daß in der α -Elemisäure eine Kohlenstoff-Doppelbindung enthalten ist. Es wurde deshalb zuerst eine Jodzahl nach der

¹⁾ Tschirch, Harze und Harzbehälter, Leipzig, S. 427; Tschirch und Cremer, Arch. Pharmaz. **240**, 298.

²⁾ Buri, Arch. Pharmaz. **12**, 385, Jahresber. Chem. **1878**, 983.

³⁾ Lieb, Monatsh. Chem. **1924**, 51—64.