

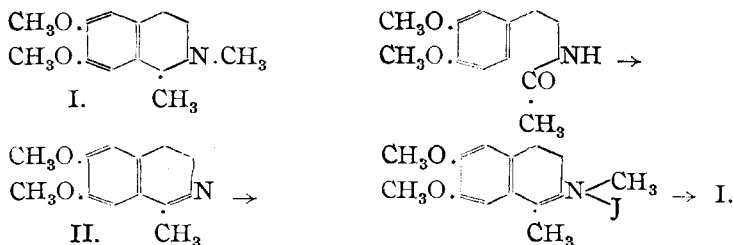
156. Ernst Späth: Über das Carnegin¹⁾.

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

(Eingegangen am 23. Februar 1929.)

Kürzlich hat Georg Heyl²⁾ in der in Amerika gedeihenden, baumartig ausgebildeten Cactee *Carnegiea gigantea* (Engelm.) Britt. und Rose (*Cereus giganteus* Engelm.) eine Base entdeckt, die er Carnegin nannte. Sie erzeugt eine Steigerung der Reflex-Erregbarkeit und anschließend tetanische Krämpfe. In durchaus verlässlicher Weise hat Heyl durch Analysen der Salze die Bruttoformel des Carnegins zu $C_{13}H_{19}O_2N$ ermittelt und festgestellt, daß diese Base zwei Methoxygruppen enthält. Über die Konstitution des Carnegins hat dieser Forscher nichts Näheres berichtet. Nachdem mir Hr. Kollege Heyl in dankenswerter Weise eine Probe seines Carnegins zur Verfügung stellte, war die Möglichkeit zur Bearbeitung dieses Stoffes gegeben.

Da die Analysen des Carnegins eindeutig auf die Bruttoformel $C_{13}H_{19}O_2N$ hinweisen, konnte man vermuten, daß dieser Base die Konstitution I zukommen könne. Wie man leicht sieht, wäre damit ein naher Zusammenhang des Carnegins mit den von mir seinerzeit untersuchten Anhalonium-Basen zum Ausdruck gebracht. Ohne auf die analytische Bearbeitung des Carnegins einzugehen, habe ich die Richtigkeit dieser Vermutung durch die Synthese der Verbindung I geprüft. Die Darstellung dieser Base verlief glatt über die folgenden Zwischenstufen:



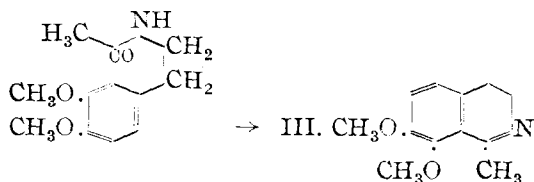
Die Synthese der Base II habe ich in einer in den Monatsh. Chem. letzthin erschienenen Arbeit im Zusammenhang mit einer anderen Frage beschrieben. Sie gelingt in einfacher Weise durch Kochen einer Lösung von *N*-Acetyl-homo-veratrylamin in Toluol mit Phosphorpentoxyd gemäß der Synthese von Bischler und Napieralski und bildet eine bei 106–107° schmelzende Krystallmasse. Durch kurzes Erhitzen mit Jodmethyl gibt sie ein bei 176–178° schmelzendes Jodmethylat, das durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure die Base I liefert. Dieselbe bildet ebenso wie Carnegin ein dickliches Öl, welches bei 1 mm und 170° Luftbad-Temperatur rasch übergeht. Sowohl vom Carnegin als auch von der synthetischen Base wurde eine Reihe von Derivaten dargestellt und miteinander verglichen. Die Schmelzpunkte der erhaltenen Stoffe stehen in der folgenden Tabelle:

	Chlor- hydrat	Pikrat	Trinitro- <i>m</i> -kresolat	Jod- methylat
Carnegin	210—211	212—213	169—170	210—211
Synthet. Base.....	210—211	211—213	169—170	210—211
Gemisch.....	210—211	211—213	169—170	210—211

1) Zum Teil mitbearbeitet von Josef Passl.

2) Arch. Pharmaz./Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. **266**, 668 [1928].

Das Ergebnis beweist die Identität der synthetischen Base mit dem natürlichen Carnegin. Damit ist aber noch nicht festgestellt, daß beiden Stoffen wirklich die Formel I zukommt. Denn bei der Darstellung der synthetischen Base wäre es ja denkbar, daß der Isochinolin-Ringschluß nicht in *p*-Stellung zu der einen Methoxygruppe verläuft, sondern in *o*-Stellung zu derselben vor sich geht, wie das folgende Reaktionsschema ausdrückt:



Diese Möglichkeit konnte aber durch die Beobachtung ausgeschlossen werden, daß das synthetische Dihydro-isochinolin bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat *m*-Hemipinsäure gab, während von einer Base von der Formel III das Auftreten von Hemipinsäure zu erwarten gewesen wäre. Damit ist klargestellt, daß der synthetischen Base und auch dem Carnegin die Konstitution I zukommt.

Es ist sehr bemerkenswert, daß das Carnegin trotz der Anwesenheit eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms inaktiv auftritt. Es liegen hier ähnliche Verhältnisse vor wie beim Pellotin, welches bei verwandter Bauart gleichfalls nur als Racemverbindung in Anhalonium Williamsi vorhanden ist. Man wäre versucht anzunehmen, daß diese Basen ursprünglich als optisch aktive Verbindungen in der Pflanze gebildet worden, aber im Laufe der Zeit durch racemisierende Einflüsse inaktiv geworden sind. Dem widerspricht aber unsere frühere Beobachtung, daß das ähnlich konstituierte, optisch aktive Anhalonin racemisierenden Einflüssen sehr widersteht. Daher ist nicht ausgeschlossen, daß die Synthese der Racembasen dieser Art in der Pflanze derart vor sich geht, daß durch Decarboxylierung der Aminosäuren zunächst das entsprechende Homo-amin gebildet wird, das kein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält und bei Anwesenheit von Acetaldehyd sehr leicht Ringschluß zur Racemform des entsprechenden Tetrahydro-isochinolins erleiden kann. Die Verhältnisse liegen anders, wenn die optisch aktive Aminosäure zunächst mit Acetaldehyd zum Tetrahydro-isochinolin-Ring kondensiert und dann erst Kohlendioxyd abgespalten wird. Hier ist das Auftreten von optisch aktiven Basen eher zu erwarten. Durch das Studium der chemischen Vorgänge in der lebenden Pflanze könnte eine Klärung dieser nicht unwichtigen Frage erreicht werden.

Beschreibung der Versuche.

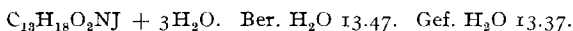
Die Darstellung des für die Synthese des Carnegins erforderlichen 1-Methyl-6.7-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolins erfolgte nach den Angaben von Späth und Polgar³⁾ durch Erhitzen einer Lösung von *N*-Acetyl-homo-veratrylamin in Toluol mit Phosphorperoxyd mit 89-proz. Ausbeute.

Gemäß den eingangs mitgeteilten Reaktionsstufen wurde an diese Base zunächst Jodmethyl addiert: 0.7 g derselben wurden mit 2 ccm Jodmethyl

³⁾ Monatsh. Chem. **51**, 190 [1929].

$\frac{1}{2}$ Stde. im Einschlußrohr auf 100° erhitzt. Das vorerst amorph ausgeschiedene Jodmethylat krystallisierte bald. Nach dem Ablauf der Reaktion wurde das Jodmethyl entfernt und die klar filtrierte, wäßrige, heiße Lösung des Rückstandes mit Jodkalium versetzt. Die bald erfolgende Krystall-Ausscheidung wurde durch 24-stdg. Stehen bei 0° vollendet. Die erhaltenen Krystalle wurden nach dem Absaugen mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und so 1.30 g des bereits reinen Additionsproduktes erhalten. Es schmolz ohne Trocknung bei höherer Temperatur bei $100-102^{\circ}$ im Krystallwasser. Erhitzt man es im Vakuum-Röhrchen längere Zeit bei 1 mm und 110° , so schmilzt es zunächst, erstarrt dann amorph, wird aber bald wieder krystallinisch. Der im Vakuum-Röhrchen bestimmte Schmelzpunkt liegt dann bei $176-178^{\circ}$. Dieses dem Kotarnin-Jodhydrat im Aufbau ähnliche Salz ist in kaltem Wasser ziemlich schwer, in heißem jedoch leicht löslich. Die Analysen stimmen auf die erwartete Verbindung.

6.730 mg Sbst. verloren bei 105° 0.90 mg H_2O .

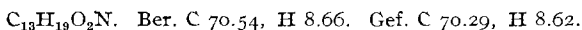


5.830 mg Sbst. (bei 105° getrocknet): 9.500 mg CO_2 und 2.590 mg H_2O .



0.62 g des krystallwasser-haltigen Jodmethylats wurden mit Zinn und Salzsäure zum entsprechenden Tetrahydro-isochinolin reduziert. Vorerst wurde dieses Salz mit überschüssigem gefällttem Zinn und 25 ccm 20-proz. Salzsäure 3 Stdn. am Wasserbade erhitzt und nach dem Hinzufügen derselben Menge 20-proz. Salzsäure noch 12 Stdn. erwärmt. Dann wurde mit Ätzkali stark alkalisiert, so daß der Hauptteil der ausgeschiedenen Zinnhydroxyde in Lösung ging. Nun wurde im Extraktionsapparat mit Äther völlig ausgezogen. Dabei kann man nicht vermeiden, daß ein Teil der Zinnhydroxyde fein verteilt im Äther mitübergeht. Wenn man aber in den Extraktionskolben etwas konz. Kalilauge einfüllt, so klärt sich im Laufe der Extraktion die Äther-Lösung und kann in normaler Weise aufgearbeitet werden. Sie gibt beim Abdestillieren im Kugelröhrchen einen öligen Rückstand, der bei 1 mm und 170° Luftbad-Temperatur überging. Es ist ein farbloses, dickes Öl. Die Ausbeute war 0.29 g, das ist 85% der berechneten Menge. Nach der vorgenommenen Synthese und der durchgeführten Analyse liegt ein Stoff von der Bruttoformel des Carnegins vor.

6.150 mg Sbst.: 15.850 mg CO_2 und 4.740 mg H_2O (Pregl).



Der Vergleich der im Folgenden beschriebenen Abkömmlinge der synthetischen Base und des Carnegin erweist ihre Identität.

Als Schmelzpunkt des Carnegin-Chlorhydrats im offenen Röhrchen fand ich $210-211^{\circ}$, während Heyl 208° angibt. Die beobachtete geringe Differenz ist durch die wahrscheinlich verschiedene Geschwindigkeit beim Erhitzen erklärt. Zur Darstellung des Chlorhydrats der synthetischen Base wurden 0.02 g derselben mit wenig verd. Salzsäure im Vakuum zur Trockne gebracht, wobei ein amorpher Rückstand erhalten wurde. Nun wurde in wenig Chloroform gelöst und mit Äther gefällt. Die anfangs amorphe Fällung krystallisierte nach dem Reiben und schmolz in der offenen Capillare bei $210-211^{\circ}$. Auch das Gemisch zeigte dasselbe Verhalten.

Das noch nicht beschriebene Pikrat des Carnegin erhält man am besten durch Krystallisieren der entsprechenden Mengen Base und Pikrinsäure aus

wenig heißem Methylalkohol. Die Verbindung ist sofort rein und schmilzt im Vakuum-Röhrchen bei $212-213^{\circ}$ unter Braunfärbung und Zersetzung.

5.985 mg Sbst.: 11.080 mg CO_2 , 2.550 mg H_2O (Pregl).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{N}_4$. Ber. C 50.64, H 4.95. Gef. C 50.49, H 4.77.

Ebenso wurde das Pikrat der synthetischen Verbindung als ein im Vakuum-Röhrchen bei $211-213^{\circ}$ unt. Zers. schmelzender Stoff erhalten.

5.545 mg Sbst.: 10.370 mg CO_2 , 2.370 mg H_2O (Pregl).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{N}_4$. Ber. C 50.64, H 4.95. Gef. C 51.00, H 4.78.

Das Gemisch beider Pikrate schmolz bei $211-213^{\circ}$ unt. Zers.

Ähnlich wie die Pikrate wurden die 2.4.6-Trinitro-1.3-kresolate beider Basen als in Methylalkohol ziemlich schwer lösliche Verbindungen erhalten. Beide Stoffe schmolzen ebenso wie ihr Gemisch in der Vakuum-Capillare bei $169-170^{\circ}$ ohne Zersetzung.

Die Elementaranalyse wurde mit dem Trinitro-kresolat der synthetischen Base durchgeführt.

4.500 mg Sbst.: 8.580 mg CO_2 , 1.990 mg H_2O (Pregl).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{N}_4$. Ber. C 51.71, H 5.22. Gef. C 52.00, H 4.95.

Zur Darstellung des Jodmethylats des Carnegins wurden 0.07 g deselben mit überschüssigem Jodmethyl im Einschlußröhrchen $\frac{1}{2}$ Stde. auf 100° erhitzt. Dann wurde das Jodmethyl vertrieben und der Rückstand aus wenig Methylalkohol krystallisieren gelassen. Durch längeres Stehen bei 0° wurde das Jodmethylat sogleich rein in fast quantitativer Ausbeute ausgeschieden. Die bei 10 mm und 100° getrocknete Substanz schmolz im Vakuum-Röhrchen bei $210-211^{\circ}$. Heizt man die Capillare von neuem an, so wird das amorph erstarrte Salz wieder krystallin und schmilzt dann bei 209° , ein Zeichen, daß beim Schmelzvorgang keine wesentliche Zersetzung eintritt.

4.890 mg Sbst. (bei 100° und 10 mm getrocknet): 8.305 mg CO_2 , 2.560 mg H_2O (Pregl).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NJ}$. Ber. C 46.27, H 6.11. Gef. C 46.32, H 5.86.

Das aus der synthetischen Base gewonnene Jodmethylat war nach Schmp. ($210-211^{\circ}$) und Misch-Schmp. mit dem Carnegin-Jodmethylat identisch.

157. Ernst Späth und Erich Kruta: Über eine Synthese der *rac. Corydaline.*

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

(Eingegangen am 23. Februar 1929.)

Die analytische Bearbeitung der bisher aufgefundenen natürlichen berberin-artigen Basen hat nicht allein gezeigt, daß alle diese Stoffe dasselbe Ringsystem enthalten, sondern auch bewiesen, daß die Angliederung der phenolischen Hydroxyle, der Methoxy- und der Methylen-dioxy-Gruppen an diesem Komplex stets an den gleichen Stellen erfolgt, wie dies z. B. die Formel I des Palmatins wiedergibt. Gegen die wahrscheinliche Entstehung