

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.

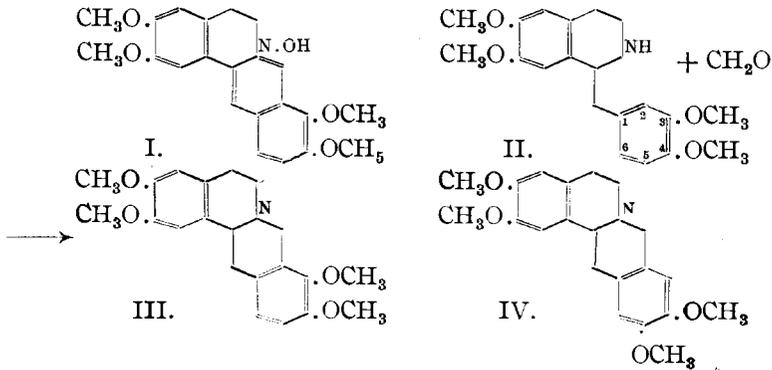
157. Ernst Späth und Erich Kruta: Über eine Synthese der *rac. Corydaline.*

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

(Eingegangen am 23. Februar 1929.)

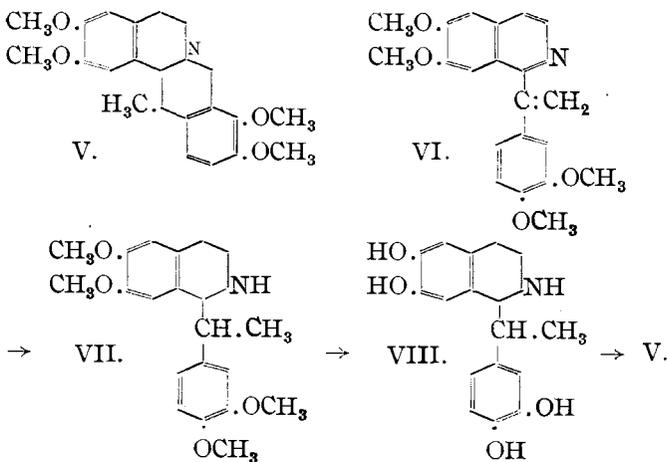
Die analytische Bearbeitung der bisher aufgefundenen natürlichen berberin-artigen Basen hat nicht allein gezeigt, daß alle diese Stoffe dasselbe Ringsystem enthalten, sondern auch bewiesen, daß die Angliederung der phenolischen Hydroxyle, der Methoxy- und der Methylen-dioxy-Gruppen an diesem Komplex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

dieser Basen in der Pflanze aus Stoffen vom Aufbau des Tetrahydro-papaverins, entsprechend der Umsetzung II bis III:



sprach der Umstand, daß bei der Einwirkung von Formaldehyd auf Tetrahydro-papaverin¹⁾ kein Tetrahydro-palmatin (III) gebildet wurde, sondern das isomere Nor-coralysin (IV) auftrat. Der Ringschluß am unteren Benzolkern war nicht bei 2, sondern an der Stelle 6 eingetreten. Alle bisher durchgeführten Synthesen dieser Art verliefen in derselben Weise und gaben keine natürlichen Berberine. Nun haben wir²⁾ kürzlich zeigen können, daß bei der von Pictet beschriebenen Umsetzung des Tetrahydro-papaverins mit Formaldehyd tatsächlich keine Spur von Tetrahydro-palmatin entsteht, daß aber die Bildung dieser Base, neben dem isomeren Nor-coralysin (IV), herbeigeführt werden kann, wenn man das an den Methoxygruppen verseifte Tetrahydro-papaverin der Kondensation mit Formaldehyd unterzieht und nachher mit Diazo-methan methyliert.

Das Ergebnis dieser Arbeit hat uns veranlaßt, auf ähnlichem Wege die Synthese der beiden rac. Corydaline zu versuchen, welche bekanntlich die Konstitutionsformel V, die zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, besitzen.



¹⁾ Pictet und Tsan Quo Chou, B. **49**, 370 [1916].

²⁾ Späth und Kruta, Monatsh. Chem. **50**, 817 [1928].

Hierzu wurde zunächst Papaverin mit Formaldehyd zu Methylenpapaverin kondensiert, dem nach einer im hiesigen Laboratorium durchgeführten Arbeit³⁾ die Formel VI zukommt. Durch katalytische Reduktion nahm diese Verbindung zwei Wasserstoffatome auf unter Bildung eines Methylpapaverins, das sich durch Reduktion an einer Bleikathode in das am Pyridinkern hydrierte Methyl-tetrahydro-papaverin (VII) überführen ließ. Aus der Rohbase, die wahrscheinlich ein Gemisch der beiden möglichen Racembasen vorstellt, konnte die eine dieser Verbindungen rein in Form eines Hydrates von der Zusammensetzung $2C_{21}H_{27}O_4N, H_2O$ und als Pikrat dargestellt werden. Zur weiteren Verarbeitung wurde die Rohbase durch Erhitzen mit rauchender Salzsäure an den Methoxygruppen verseift, die hierdurch erhaltene Verbindung VIII mit Formaldehyd kondensiert und hierauf als freie Base in methylalkoholischer Lösung mit Diazo-methan methyliert. Die Methylierung von Basen, die vier freie phenolische Hydroxylgruppen enthalten, verläuft mit Diazo-methan nach unseren Erfahrungen fast stets sehr schlecht. Es scheint, daß diese Stoffe betain-artige Struktur haben, daher bei der Behandlung mit Diazo-methan quartäre Methylierung des Stickstoffs erfolgt. Immerhin gelang es im vorliegenden Falle, 10% als vollkommen methyliertes Basengemisch zu erhalten.

Die Trennung der Reaktionsprodukte bereitete Schwierigkeiten. Es waren die beiden *rac.* Corydaline zu erwarten, die den Corydalinen isomeren *p*-kondensierten Basen, die beiden Ausgangsbasen von der Formel VII und eventuell noch andere Stoffe. Krystallisieren der Rohbase aus wenig Äther bei 0° lieferte eine einheitliche Base, die durch Umlösen völlig rein erhalten werden konnte. Nach Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt und Analysen war die Verbindung mit Meso-corydalin, das aus natürlichem Corydalin bereitet worden war, identisch. Etwa 10% der völlig methylierten Basen konnten als Meso-corydalin isoliert werden. Die Verarbeitung der Mutterlaugen des Meso-corydalins auf *rac.* Corydalin gelang nicht in zufriedenstellender Weise, weil anscheinend die Komponenten des Gemisches zu ähnliche Eigenschaften aufwiesen. Fraktionierte Ausschüttelung mit unzureichenden Mengen Salzsäure, Salzbildung und Löslichkeits-Versuche versagten. Immerhin wurde eine Trennung der tertiären Basen vom Typus des Tetrahydro-palmatins von den sonstigen Basen durch Erhitzen mit alkoholischer Jodlösung infolge Überführung in die gelben quartären Jodide erreicht, die wieder mit Zink und Essigsäure in die leichter trennbaren Tetrahydroverbindungen umgewandelt werden konnten. Durch fraktionierte Fällung der sauren Lösungen dieser Basen mit Bromkalium wurden Niederschläge erhalten, aus denen eine kleine Menge *rac.* Corydalins gewonnen werden konnte. Ob diese Base im ursprünglichen Reaktionsgemisch als solche vorhanden oder durch Dehydrierung des bereits vorhandenen Meso-corydalins und Reduktion des quartären Salzes gebildet worden ist, konnte nicht entschieden werden. Dieser Umstand hat übrigens für die durchgeführte Synthese des *rac.* Corydalins keine wesentliche Bedeutung.

Die beschriebenen Synthesen der *rac.* Corydaline und des Tetrahydro-palmatins weisen einen neuen, ziemlich mühsamen Weg zur künstlichen Darstellung der natürlichen berberin-artigen Basen und zeigen an, daß die Pflanze diese Stoffe wahrscheinlich gemäß den Formeln II bis III wohl nicht

³⁾ Späth und Polgar, B. 59, 2787 [1926].

aus den vollkommen methylierten, sondern aus den völlig oder partiell entmethylierten Ausgangsbasen aufbaut. Unter dieser Voraussetzung steht die eingeschlagene Methode der Bildungsweise dieser Alkaloide in der Pflanze nahe.

Eine Synthese des rac. Corydalins ist vor einigen Jahren von F. v. Bruchhausen⁴⁾ aus dem Palmatin unter Zugrundelegung einer Arbeit von Freund und Speyer erreicht worden.

Beschreibung der Versuche.

Das Verfahren von Königs⁵⁾ zur Darstellung des Methylen-papaverins wurde durch Einhaltung der folgenden Versuchs-Bedingungen verbessert: 10 g Papaverin wurden mit 40 ccm 40-proz. wäßrigem Formaldehyd 25 Stdn. im Einschlußrohr auf 125° erhitzt. Der Bomben-Inhalt wurde hierauf mit überschüssigem Ammoniak zwecks Zerstörung des Formaldehyds 2 Stdn. am Wasserbade erwärmt und die ausgeschiedenen Krystalle aus wäßrigem Alkohol umgelöst. Wir erhielten 75% der möglichen Ausbeute an dem bei 154—155° schmelzenden Methylen-papaverin.

Wie wir⁶⁾ schon früher beschrieben haben, nimmt diese Verbindung bei Anwesenheit von Palladium-Tierkohle leicht 2 Wasserstoff-Atome auf und gibt fast quantitativ das bei 154° schmelzende Methyl-papaverin.

Zur Tetrahydrierung dieser Verbindung am Pyridinkern haben wir die Reduktion an einer Bleikathode vorgenommen: 7.76 g Methyl-papaverin wurden in einer wäßrigen Lösung von 300 ccm 25-proz. Schwefelsäure im Tafelschen Elektro-Reduktionsapparat reduziert. Die Stromdichte auf 1 qcm Elektroden-Fläche war 0.1 Ampère. Bei 12 V Spannung wurde der Versuch durch 2 Stdn. vorgenommen. Das mit überschüssiger Lauge versetzte Reaktionsprodukt wurde mit Äther vollkommen ausgezogen. Beim Abdestillieren des Äthers hinterblieb eine ölige Base, die beim Erkalten glasig erstarrte. Ausbeute 6.8 g. Krystallisations-Versuche blieben lange ohne Erfolg. Erst beim Stehen der ätherischen Lösung bei -10° schieden sich allmählich Krystalle aus, die etwa die Hälfte der Rohbase ausmachten. Man kann aber als sicher annehmen, daß im restlichen Basen-Gemisch neben der stereoisomeren, nicht rein dargestellten Base auch noch Mengen des bereits ausgeschiedenen basischen Stoffes vorhanden sind. Die erhaltenen Krystalle schmolzen nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Äther, zuletzt aus absol. Äther, im Vakuum-Röhrchen bei 93—95° unter Bläschenbildung unter Abgabe von Krystallwasser. Die Verbindung besitzt die Formel $2C_{21}H_{27}O_4N + H_2O$.

0.1010 g Sbst. verloren bei 120° und 1 mm 0.0025 g H₂O.

$2C_{21}H_{27}O_4N + H_2O$. Ber. H₂O 2.46. Gef. H₂O 2.47.

4.630 mg Sbst. (krystallwasser-frei): 12.080 mg CO₂, 2.985 mg H₂O (Pregl). — 5.538 mg Sbst.: 0.195 ccm N (12°, 753 mm) (Pregl).

$C_{21}H_{27}O_4N$. Ber. C 70.55, H 7.62, N 3.92. Gef. C 71.16, H 7.22, N 4.18.

Die Base wurde ferner durch ihr Pikrat charakterisiert. Dasselbe fällt anfangs amorph aus und krystallisiert erst nach längerer Zeit. Besitzt man Impfkristalle, so erhält man bald eine krystallinische Fällung, die aber ziemlich lange zu ihrer Vollendung benötigt. Sie bildet orangefelbe Krystalle, die im Vak.-Rohr bei 215—216° unter Braunfärbung und Aufschäumen schmelzen.

4.579 mg Sbst.: 0.392 ccm N (13°, 751 mm) (Pregl).

$C_{27}H_{30}O_{11}N_4$. Ber. N 9.56. Gef. N 10.10.

4) Arch. Pharmaz. **261**, 28 [1923]. 5) B. **32**, 3612 [1899]. 6) B. **59**, 2790 [1926].

Behandelt man die Base mit Benzoylchlorid und verd. Natronlauge, so entsteht das amorphe, nicht-basische *N*-Benzoyl-Produkt. Da auch nach dem Einwirken von Essigsäure-anhydrid kein basisches Produkt mehr isoliert werden konnte, ist der sekundäre Charakter des Stickstoffatoms der erhaltenen Base bewiesen.

Zur Verseifung der Methoxygruppen des Tetrahydro-methyl-papaverins wurden 2 g der Rohbase mit 20 ccm rauchender Salzsäure $1\frac{1}{2}$ Stdn. auf $150-155^{\circ}$ erhitzt. Die erhaltene salzsaure Lösung wurde von einer geringen Menge eines dunklen Harzes filtriert, der Rückstand mit etwas Wasser gewaschen und die Lösung im Vakuum eingengt. Hierbei schieden sich weißlich-graue Krystalle aus, die nach dem Umlösen aus wenig verd. Salzsäure im Vak.-Rohr bei $238-240^{\circ}$ schmolzen. Sie stellten das Chlorhydrat der völlig verseiften, krystallisierten Base vor. Methoxygruppen konnten nach der Methode von Zeisel nicht mehr nachgewiesen werden. Das Salz enthielt 1 Mol. Krystallwasser.

17.661 mg Sbst. (10 mm und 100° getrocknet): 7.723 mg AgCl.

$C_{17}H_{20}O_4NCl$. Ber. Cl 10.48. Gef. Cl 10.82.

Zur Kondensation mit Formaldehyd wurde das Rohprodukt von der Einwirkung von Salzsäure auf Tetrahydro-methyl-papaverin verwendet. Das gesamte Gemisch wurde durch Erhitzen auf 100° bei 10 mm völlig getrocknet. 12.99 g desselben wurden in 650 ccm heißen Wassers gelöst, die abgekühlte Lösung mit 18.03 ccm 12.8-proz. Formaldehyd (= 2.308 g) versetzt und dann, in Glasröhren eingeschmolzen, $5\frac{3}{4}$ Stdn. auf 100° erhitzt. Aus dem Reaktionsprodukt wurde nun das Wasser im Vakuum vertrieben und der erhaltene Rückstand zum Entfernen der letzten Reste Wasser mehrmals mit absol. Methylalkohol zur Trockne gebracht. Hierauf wurden 250 ccm absol. Methylalkohol hinzugegeben, die dem rohen Chlorhydrat entsprechende Menge Na-Methylat zur Herstellung der freien Base zugesetzt und dann Diazo-methan, das aus 20 ccm Nitroso-methyl-urethan unter Verwendung absol. Äthers bereitet worden war, einwirken lassen. Nach 48 Stdn. wurde neuerlich Diazo-methan, das aus 30 ccm Nitroso-methyl-urethan dargestellt worden war, zugesetzt. Nach 48-stdg. Stehen zeigten die ersten Anteile des abdestillierten Äthers noch eine Gelbfärbung durch unverändertes Diazo-methan. Nach dem Vertreiben der Lösungsmittel wurde in wenig Methylalkohol gelöst und in überschüssige, heiße, verd. Salzsäure eingegossen. Die filtrierte Lösung wurde nach dem Versetzen mit reichlich Ätzkali mit viel Äther ausgeschüttelt. Das nach dem Vertreiben des Äthers verbleibende Produkt wurde mit verd. kalter Salzsäure ausgezogen, wobei etwas Harz ungelöst blieb. Der durch Alkalisieren mit Lauge und Ausschütteln mit Äther erhaltene Auszug wurde bei 0.02–0.03 mm destilliert, wobei die Hauptmenge bei $225-235^{\circ}$ überging. Die durch Behandeln des Destillats mit heißer verd. Salzsäure gewonnene Lösung wurde zunächst sauer mit Äther ausgeschüttelt, um die nicht-basischen Bestandteile zu entfernen. Nun wurde mit Ätzkali versetzt und mit Äther ausgezogen. Nach dem Abdampfen des Äthers und Trocknen des Rückstandes bei 100° und 10 mm blieben 1.386 g des Gemisches der völlig methylierten Basen zurück. Dieses Produkt wurde in wenig absol. Äther gelöst und einige Tage im Eischrank stehen gelassen. Es schieden sich bald undeutliche Krystalle aus, deren Menge bei längerem Stehen langsam zunahm. Sie wogen 0.14 g und schmolzen bei $144-147^{\circ}$. Aus absol. Äther ließen sie sich gut umlösen und gaben so 0.12 g der reinen, bei $163-164^{\circ}$ schmelzenden Base. Derselbe

Schmelzpunkt kommt dem Meso-corydalin zu. Wir haben diese Verbindung aus natürl. Corydalin nach den Angaben von Gadamer dargestellt und den Schmp. 163—164° (Vak.) gefunden. Auch das Gemisch beider Basen schmolz bei derselben Temperatur, erstarrte beim Erkalten und schmolz wieder bei 163—164°.

3.925 mg Sbst.: 10.280 mg CO₂, 2.530 mg H₂O (Pregl). — 2.605 mg Sbst.: 6.430 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₂₂H₂₇O₄N. Ber. C 71.50, H 7.37, CH₃O 33.61. Gef. C 71.43, H 7.21, CH₃O 32.61.

Es ist also zweifellos Meso-corydalin gebildet worden.

Die in den Mutterlaugen verbliebenen Basen wurden durch Erhitzen mit alkoholischer Jodlösung dehydriert und so eine Trennung der Basen vom Typus des Tetrahydro-palmatins von den übrigen Verbindungen erzielt. Während die letzteren aus der mit Soda alkalisierten Lösung mit Äther ausgeschüttelt werden konnten, blieben die ersteren als quartäre Salze in der wäßrigen Lösung. Diese Salze wurden durch Erhitzen mit Zink und verd. Essigsäure in die Tetrahydro-Basen überführt. Die Ausbeute an diesen Verbindungen war 0.30 g. Dieselben wurden bei 0.002 mm und 230—240° Luftbad-Temperatur übergetrieben. Krystallisations-Versuche aus Methylalkohol und anderen Lösungsmitteln blieben ohne Erfolg. Ebenso gab die fraktionierte Ausschüttelung mit geringen Mengen Salzsäure kein *rac.* Corydalin. Am besten kamen wir noch in der folgenden Weise zum Ziel: Das Basen-Gemisch wurde mit niedrig siedendem Petroläther ausgekocht, wobei die Abtrennung einer schwer löslichen Fraktion erreicht werden konnte. Nun wurde der Petroläther-Auszug in verd. Salzsäure gelöst und die Basen fraktioniert durch Bromkalium als Bromhydrate gefällt. Die einzelnen Fällungen wurden in die freien Basen übergeführt und die erzielten Fraktionen aus wenig Methylalkohol krystallisieren gelassen. Aus einer der mittleren Fraktionen schieden sich Krystalle ab, die 9 mg wogen und bei 128—130° schmolzen. Nach 1-maligem Umlösen lag der Schmelzpunkt bei 132—133°. Das Gemisch mit *rac.* Corydalin (Schmp. 134°), das aus natürlichem Corydalin bereitet worden war, schmolz bei 133—134°. Da der Schmelzpunkt des *rac.* Corydalins durch die Beimischung ähnlicher Basen in allen bisher untersuchten Fällen stark herabgedrückt wird, darf man das Vorliegen dieser Base annehmen.

158. Ernst Späth und Robert Posega: Synthese des Coptisins.

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

(Eingegangen am 23. Februar 1929.)

Das Coptisin ist ein Alkaloid aus *Coptis japonica*, die eine hauptsächlich in Japan gedeihende Pflanze vorstellt. Das Coptisin wurde von Zenjiro Kitasato¹⁾ entdeckt und näher untersucht. Er gab dieser Verbindung die Formel C₁₉H₁₅O₅N und bewies die Anwesenheit zweier Methylen-dioxy-Gruppen. Da demnach die Formel des Coptisins in C₁₇H₁₁O(O₂CH₂)₂N aufgelöst werden konnte, besaß das Grundskelett dieser Base dieselbe Zusammensetzung wie das Palmatins und des Berberins. Diesem Ergebnis entsprach auch der Weg, den dieser Forscher zur Feststellung der Konstitution des Coptisins einschlug. Er spaltete nach der von uns²⁾ angegebenen Methode die beiden Methylen-dioxy-Gruppen des Alkaloids mit Phloroglucin und Schwefelsäure auf, methylierte die erhaltene Phenol-Base mit Diazo-methan und erhielt hierbei Palmatin. Hierdurch war die Konstitution des Coptisins entsprechend der Formel I festgestellt.

¹⁾ Proc. Imp. Jap. Acad. Tokyo 2, 124 [1926].

²⁾ B. 58, 2267 [1925].