

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.]

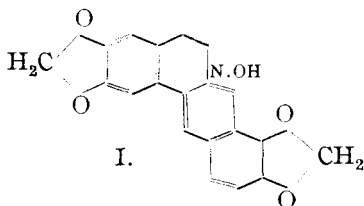
(Eingegangen am 23. Februar 1929.)

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].

Die Synthese des Coptisins schien durch den nahen Zusammenhang mit dem Palmatin vorgezeichnet. Man konnte erwarten, daß aus dem

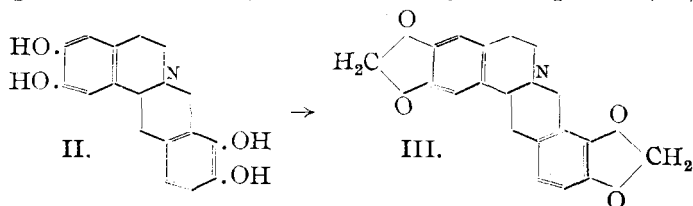


Palmatin durch Abspalten der vier Methoxylgruppen eine Phenol-Base und daraus durch Behandeln mit Methylenjodid in alkalischer Lösung Coptisin entstehen würde. Da die Synthese des Palmatins sowohl aus dem synthetisch zugänglichen Berberin³⁾ als auch aus Tetrahydro-papaverin⁴⁾ gelungen ist, wäre hierdurch eine

Totalsynthese des Coptisins erreicht gewesen. Die Versuche zeigten aber, daß von den geplanten Umwandlungen namentlich die Methylenierung ungünstig verläuft und zu unerwünschten Reaktionsprodukten führt. Schließlich waren wir dennoch imstande, auf dem vorgezeichneten Wege eine kleine Menge Coptisin zu erhalten.

Zunächst wurde Palmatinchlorid durch Erhitzen mit rauchender Salzsäure auf 140° in glatter Reaktion an den Methoxylgruppen verseift. Dieser Stoff wurde nun im Wasserstoffstrom in alkoholischer Lösung mit überschüssigem Methylenjodid und Natriumalkoholat behandelt, wobei ein amorphes Reaktionsprodukt entstand, aus dem durch Reduktion kein Tetrahydro-coptisin erhalten werden konnte. Eine weitere Versuchsreihe wurde mit Methylensulfat durchgeführt, welches nach Marcel Delépine⁵⁾ aus Trioxymethylen und rauchender Schwefelsäure dargestellt werden kann. Während Delépine dieser charakteristischen Verbindung die Formel CH₂SO₄ zuschrieb, fanden wir in reinem Aceton das dreifache Molekulargewicht. Vielleicht besitzt diese Verbindung [CH₂SO₄]₃ eine Zwölferring-Formel. Als Methylenierungsmittel war dieser Stoff einigermaßen geeignet. Brenzcatechin gab eine Ausbeute von 15% an Methylenäther. Der Methylenierungsversuch, der mit der Phenol-Base aus Palmatinchlorid vorgenommen wurde, mißlang hingegen vollständig.

Auf folgende Weise wurde schließlich die Umwandlung des Palmatins in Coptisin erreicht: Durch Erhitzen von Tetrahydro-palmatin mit rauchender Salzsäure wurden die 4 Methoxylgruppen dieser Base durch phenolische Hydroxylreste ersetzt. Wenn man nun diese Verbindung (II) im evakuierten Rohr mit Natriummethylat und Methylenchlorid unter Einhaltung bestimmter Versuchs-Bedingungen erhitzt, so gelingt es, aus dem Reaktionsgemisch kleine Mengen von Tetrahydro-coptisin (III) zu iso-



lieren. Die synthetische Base schmolz im Vakuum-Rohr bei 228–229°, während Kitasato 217–218° im offenen Röhrchen fand. In Übereinstimmung

³⁾ Späth und Lang, B. 54, 3064 [1921].

⁴⁾ Späth und Kruta, Monatsh. Chem. 50, 817 [1928].

⁵⁾ Compt. rend. Acad. Sciences 129, 831 [1899].

damit konnten auch wir in der offenen Capillare einen tieferen Schmelzpunkt beobachten, der durch teilweise Autoxydation erklärt ist. Wenn wir auch die von uns dargestellte Base mit dem natürlichen Tetrahydro-coptisin nicht vergleichen konnten, so besteht wegen der durchgeführten Umwandlung kein Zweifel, daß beide Stoffe identisch sind.

Zur Sicherung dieses Ergebnisses wurde auch die Überführung des Protopins in das Tetrahydro-coptisin versucht. Diesem Alkaloid kommt nach den Arbeiten von Perkin⁶⁾ die Formel IV zu. Reduziert man diese Base mit Na-Amalgam zum Alkohol V und dampft dessen salzsaure Lösung ein, so entsteht ein quartäres Salz VI, das bei der Destillation im Hochvakuum in guter Ausbeute eine gut krystallisierende, bei 228—229⁰ schmelzende Verbindung liefert, die mit der aus dem Tetrahydro-palmatin gewonnenen Base identisch war. Die hierbei eingetretenen Vorgänge, die auch bei anderen protopin-ähnlichen Basen in analoger Weise vor sich gehen, führen zum Ergebnis, daß der erhaltenen Base die Formel III zukommen muß, daß also in beiden Fällen Tetrahydro-coptisin vorliegt. Da das Protopin bereits künstlich dargestellt worden ist⁷⁾, kann man die beschriebene Umwandlung als Synthese des Tetrahydro-coptisins auffassen. Die Überführung dieser Base in Coptisinjodid gelingt leicht durch Erhitzen der verd. alkohol. Lösung mit Jod.

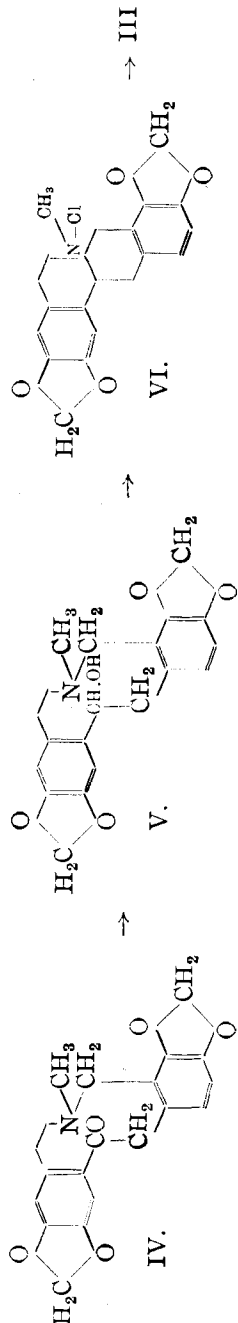
Bereits vor dem Auffinden des natürlichen Coptisins haben Haworth und Perkin jun.⁷⁾ gelegentlich der Synthese des Protopins eine Base von der Konstitution des Tetrahydro-coptisins aufgebaut, dieselbe als 2,3,9,10-Bis-[methylen-dioxy]-tetrahydro-protoberberin bezeichnet und als eine Verbindung vom Schmp. 219⁰ beschrieben.

Beschreibung der Versuche.

Methylenierungsversuche am verseiften Palmatinchlorid.

Zur Verseifung der Methoxylgruppen des Palmatinchlorids wurde dieses Salz mit der 50-fachen Menge rauchender Salzsäure ($d = 1.19$) im Einschlußrohr 2 Stdn. auf 140⁰ erhitzt. Beim Erkalten schieden sich 85 % der berechneten Menge des Reaktionsproduktes in Form orangefarbener Nadeln ab. Die Bestimmung nach Zeisel bewies die Abwesenheit von Methoxyl.

Zur Methylenierung wurden 0.273 g des verseiften Palmatinchlorids in 10 ccm absol. Äthylalkohol gelöst und im Schliffkolben mit Rückfluß im Wasser-



⁶⁾ Journ. chem. Soc. London **109**, 815 [1916].

⁷⁾ Haworth und Perkin jun., Journ. chem. Soc. London **1926**, 1769.

stoffstrom zum Sieden erhitzt, hierauf 1 ccm Methylenjodid hinzugefügt und dann 4 ccm einer 2.5-proz. Lösung von Natrium in Alkohol zutropfen gelassen. Da das Natriumsalz der Phenol-Base in Alkohol schwer löslich war, wurden 10 ccm Wasser hinzugefügt. Im Laufe der 43-stdg. Reaktionsdauer wurden noch vier Portionen der 2.5-proz. Natriumalkoholat-Lösung eingetragen. Das Reaktionsprodukt wurde mit Zinkstaub in alkoholisch-salzsaurer Lösung reduziert, wobei eine geringe Menge einer tertiären Base erhalten wurde, die kein Tetrahydro-coptisin enthielt.

Zur Methylenierung wurde ferner Methylensulfat herangezogen. Dasselbe wurde nach Delépine dargestellt und zeigte die von diesem Autor beschriebenen Eigenschaften. Das in Aceton bestimmte Mol.-Gew. wies auf die Formel $[\text{CH}_2\text{SO}_4]_3$, während Delépine CH_2SO_4 annahm.

0.1225, 0.1108, 0.1362 g Subst. in je 23.65 g Aceton (reinst): 0.284⁰, 0.256⁰, 0.310⁰ Siedep.-Depression.

$[\text{CH}_2\text{SO}_4]_3$. Ber. M.-G. 330. Gef. M.-G. 328, 329, 334.

Zur Methylenierung des Brenzcatechins wurden 3 g dieses Phenols in 3 ccm Methylalkohol im Wasserstoffstrom mit einer Lösung von 2.4 g Ätznatron in 6 ccm Wasser vermischt und 5 g Methylensulfat in 20 ccm Aceton hinzugegeben. Nach 1-stdg. Stehen bei Zimmer-Temperatur wurde einige Stunden erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde alkalisiert und mit Wasserdampf der Brenzcatechin-methylenäther übergetrieben. Die Ausbeute an dieser Verbindung war 0.48 g.

Die Methylenierung des verseiften Palmatinchlorids mit Methylensulfat und Alkali lieferte kein Coptisin.

Tetrahydro-coptisin aus Tetrahydro-palmin.

2 g Tetrahydro-palmin wurden zur Verseifung der Methoxylreste mit 60 ccm rauchender Salzsäure ($d = 1.19$) 2 $\frac{1}{2}$ Stdn. im Einschlußrohr auf 145⁰ erhitzt. Das ausgeschiedene, gelblich gefärbte Reaktionsprodukt wurde abgesaugt, in heißem Wasser gelöst und das Filtrat mit rauchender Salzsäure versetzt. Das bei 24-stdg. Stehen bei 0⁰ auskrystallisierte Chlorhydrat enthielt auf Grund einer Bestimmung kein Methoxyl mehr und zeigte den erwarteten Chlorgehalt. Die Ausbeute war 90% der Theorie. Die gleiche Verbindung erhielten wir durch Erhitzen von Tetrahydro-jatrorrhizin mit rauchender Salzsäure auf 145⁰.

0.1975 g Subst.: 0.0819 g AgCl.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{NCl}$. Ber. Cl 10.56. Gef. Cl 10.26.

Die Methylenierung des verseiften Tetrahydro-palmin wurde in der folgenden Weise durchgeführt: 3.2 g des Chlorhydrats des verseiften Tetrahydro-palmin, 1.7 g Methylenchlorid und 2 ccm absol. Methylalkohol wurden in ein Bombenrohr eingefüllt. Der untere Teil des Rohres wurde mit Aceton und festem Kohlendioxyd gekühlt, 11.5 ccm methylalkohol. Natriummethylat-Lösung, die 1.15 g Natrium enthielt, hinzugegeben, wieder auf ca. -80⁰ gekühlt, auf 1 mm evakuiert und zugeschmolzen. Dann wurde 12 Stdn. auf 100⁰ erhitzt. Das auf Zimmer-Temperatur abgekühlte Rohr wurde geöffnet, 1.7 g Methylenchlorid und etwas Methylalkohol eingetragen, das Reaktionsgemisch auf -80⁰ abgekühlt, nun rasch 9.2 g derselben Na-Methylat-Lösung hinzugefügt, wieder abgekühlt, evakuiert und geschlossen. Hierauf wurde 8 Stdn. auf 100⁰ erhitzt. Das Eintragen von Methylenchlorid und Na-Methylat in der beschriebenen Weise und das darauffolgende Erhitzen wurde noch einmal wiederholt. Das mit verd. Alkali ver-

setzte und erhitze Reaktionsprodukt wurde mit heißem Chloroform ausgeschüttelt und der beim Abdampfen des Chloroforms erhaltene Rückstand bei 0.01 mm und 220–260° Luftbad-Temperatur destilliert. Das Destillat wurde nochmals im Hochvakuum übergetrieben und gab 0.20 g einer amorphen Masse. Diese Verbindung wurde in etwa 2 ccm absol. Methylalkohol gelöst und nach mehrfachem Kratzen der Gefäßwände einige Tage bei 0° stehen gelassen. Es schieden sich weiße Krystalle aus, die im Vak.-Röhrchen bei 215° und nach neuerlichem Umlösen aus Chloroform-Methylalkohol bei 228–229° schmolzen. Aus den Mutterlaugen konnte durch Bindung an Salzsäure noch etwas derselben Base gewonnen werden, so daß die gesamte Ausbeute 0.06 g war. Die Base bildet fast farblose Krystalle, die in Alkohol sehr schwer, in heißem Chloroform leichter löslich sind. Als Schmp. des Tetrahydro-coptisins fand Kitasato anfangs 214–215°, später 217–218°. Daß wir einen höheren Schmelzpunkt ermittelten, ist darauf zurückzuführen, daß wir denselben im Vak.-Röhrchen bestimmten. Als wir im offenen Röhrchen arbeiteten, trat beträchtliche Gelbfärbung infolge Autoxydation auf, und der Schmelzpunkt lag tiefer. Unser als Tetrahydro-coptisin angesprochener Stoff war identisch mit der Verbindung, die wir aus Protopin erhalten hatten.

3.230 mg Sbst.: 8.320 mg CO₂, 1.645 mg H₂O (Pregl).

C₁₉H₁₇O₄N. Ber. C 70.55, H 5.30. Gef. C 70.25, H 5.70.

Tetrahydro-coptisin aus Protopin.

Eine kleine Menge Protopin stand uns durch die Freundlichkeit der Firma E. Merck (Darmstadt) zur Verfügung. Zunächst wurde Protopin durch Behandeln mit Natrium-amalgam in die diesem Keton entsprechende Carbinolbase überführt. 0.1 g Protopin wurde mit 30 ccm wäßriger Schwefelsäure (10-proz.) gelöst, 24 g 5-proz. Na-Amalgam hinzugefügt und das Gemisch auf dem Wasserbade bis zum Aufhören der Wasserstoff-Entwicklung erwärmt. Die wäßrige Lösung wurde mit Natriumbicarbonat bis zur schwachen Trübung versetzt, mit Salzsäure schwach sauer gemacht und dann eingedampft. Nun wurde mit Wasser aufgenommen, soda-alkalisch gemacht und die nicht quarternisierten tertiären Basen mit Äther ausgeschüttelt. Aus der wäßrigen Lösung wurde mit Jodnatrium das quartäre Jodid gefällt. Dasselbe wog 0.11 g und wurde im Hochvakuum zur Abspaltung des Jodmethyls destilliert. Bei 0.002 mm Hg und 265–270° ging eine Verbindung über, die aus Chloroform-Methylalkohol krystallisieren gelassen wurde. Die erhaltene Base schmolz im Vakuum-Röhrchen bei 228–229° und wog 0.055 g. Der Misch-Schmelzpunkt dieser Base mit der aus dem Tetrahydro-palmatin erhaltenen Verbindung lag bei 228–229°.

5.535 mg Sbst.: 14.25 mg CO₂, 2.70 mg H₂O (Pregl).

C₁₉H₁₇O₄N. Ber. C 70.55, H 5.30. Gef. C 70.21, H 5.46.