

200–240⁰/0.03 mm redestillierte Hauptfraktion wurde in Chloroform gelöst und mit Alkohol eingeengt. Ohne jede Impfung oder Bewegung schieden sich nach einiger Zeit Krystalle aus, deren Vakuum-Schmelzpunkt durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol auf 227–228⁰ erhöht werden konnte. Die Mutterlauge dieses nicht weiter untersuchten Körpers schied beim Kratzen reichliche Mengen von 3.4.6.7-Tetramethoxy-11.12-dihydro-*N*-methyl- α -naphthophenanthridin aus, das nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol den Schmp. 181–182.5⁰ aufwies. Es wurde mit dem schon oben erhaltenen vereinigt und bei 230–250⁰ und 0.003 mm Druck destilliert. Vakuum-Schmp. 181–183⁰, Misch-Schmp. mit dem aus Hydro-chelerythrin dargestellten Produkt 182–183⁰.

5.059 mg Stbst.: 13.435 mg CO₂, 2.835 mg H₂O (Pregl)

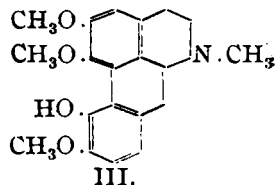
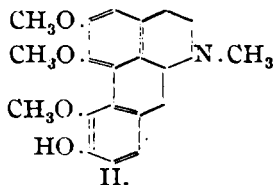
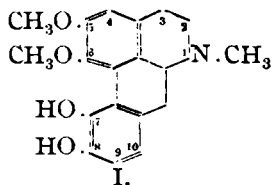
C₂₂H₂₃O₄N (365.2). Ber. C 72.29, H 6.3. Gef. C 72.43, H 6.27.

321. Ernst Späth und Franz Berger: Zur Konstitution des Corydins, Iso-corydins und Corytuberins und eine Synthese des Corydins.

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

(Eingegangen am 16. Juni 1931.)

Corydin und Corytuberin sind zwei Alkaloide, die in den Knollen von *Corydalis cava* vorkommen und von Gadamer¹⁾ und seinen Schülern näher untersucht wurden. Für das Corytuberin ermittelte Gadamer die Formel C₁₉H₂₁O₄N und erkannte, daß die stickstoff-freie Verbindung, die aus Dimethyläther-corytuberin beim Abbau nach Hofmann entsteht, bei der Zinkstaub-Destillation α -Äthyl-phenanthren liefert. Aus diesem Grunde und mit Hilfe phylogenetischer Überlegungen stellte dieser Forscher für das Corytuberin die Formel I auf. Da nun das Corydin bei der Methylierung von Corytuberin mit Diazo-methan neben Iso-corydin gebildet wurde und die letztere Verbindung in ihren Farbenreaktionen dem Bulbocapnin ähnelte, schloß Gadamer, daß dem Corydin die Formel II und dem Iso-corydin die Formel III zukommen müsse. Ein Beweis für die Richtigkeit



dieser Formeln ist durch die mitgeteilten Versuche nicht erbracht worden. Daß das von Gadamer angenommene Ringsystem und die auf Grund von Spekulationen erfolgte Anordnung der Sauerstoffatome an den Benzolkernen der Wirklichkeit entsprechen, wurde erst durch die von Späth und Hromatka²⁾ durchgeführte Synthese des Corytuberin-dimethyläthers bewiesen.

Durch die genannten Untersuchungen wurde aber nichts Verlässliches über die relative Stellung der Hydroxyl- und Methoxygruppen in Cory-

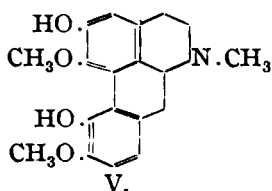
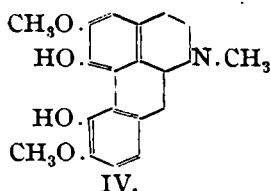
¹⁾ Arch. Pharmaz. **249**, 641, 669 [1911].

²⁾ B. **61**, 1692 [1928].

tuberin, Corydin und Iso-corydin ausgesagt. Vor kurzem hat sich nun Go³⁾ bemüht, diese Frage zu klären. Zu diesem Zweck hat er Bulbocapnin-äthyläther mit Phloroglucin und Schwefelsäure nach Späth und Quietensky⁴⁾ aufgespalten und die erhaltene Phenolbase mit Diazomethan methyliert. Die hierbei erhaltene Verbindung war, wie Go durch den Vergleich der Hydrobromide und der *l*-Bitartrate bewiesen haben will, mit den entsprechenden Derivaten des Äthyläthers des Corydins identisch. Nach diesem Befund war die Angabe von Gadamer bezüglich der Stellung der methylierten und freien Hydroxylgruppen in diesen Basen nicht richtig. Go sprach dem Corydin die Formel III und dem Iso-corydin die Formel II zu.

Wir haben die Bearbeitung dieser Fragen in Angriff genommen, weil die Verteilung der Methoxyl- und Hydroxylgruppen in den genannten Basen nur nach spekulativen Gesichtspunkten durchgeführt worden war und die Untersuchung von Go uns prüfungsbedürftig erschien. Wir gingen von der Anschauung aus, daß die Reaktionen, die sich in der Pflanze abspielen, ähnlichen Gesetzen der sterischen Hinderung unterworfen sein könnten, wie ein *in vitro* ausgeführter Versuch. Da Gadamer gezeigt hat, daß Corytuberin durch partielle Methylierung in Corydin und Iso-corydin übergeht, ist die Stellung der Hydroxylgruppen des Corytuberins entscheidend für die in den beiden anderen Alkaloiden.

Nimmt man an, daß bei der Entstehung dieser Basen vorerst das vollkommen unmethylierte Ringsystem mit den freien phenolischen Hydroxylgruppen sich bildet, so ist zu erwarten, daß bei der nachfolgenden Methylierung dieser Phenolbase zunächst der Dimethyläther der Konstitution IV



sich bildet, da die beiden Hydroxylgruppen bei 6 und 7 voraussichtlich sterisch behindert sind. Unter der Voraussetzung, daß diese Annahme richtig ist, konnte man für das Corytuberin eher die Formel IV in Betracht ziehen und nicht die Konstitution I, die Gadamer und Go bevorzugen.

Zur Klärung dieser Angelegenheit haben wir die Stellung der phenolischen Hydroxylgruppen im Corytuberin bestimmt. Zu diesem Zwecke gewannen wir aus Corytuberin und Diazo-äthan das Diäthyläther-corytuberin und oxydierten diese Verbindung mit Kaliumpermanganat. Unter den Oxydationsprodukten konnte die Anwesenheit von 4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1,2-dicarbonensäure eindeutig nachgewiesen werden. Schon dieser Befund berechtigte uns, die von Gadamer und Go angenommene Konstitutionsformel I des Corytuberins abzulehnen, da bei der Oxydation des Diäthyläthers dieser Verbindung die 3,4-Diäthoxy-benzol-1,2-dicarbonensäure hätte auftreten müssen. Nach diesem Ergebnis ist mit Sicherheit an-

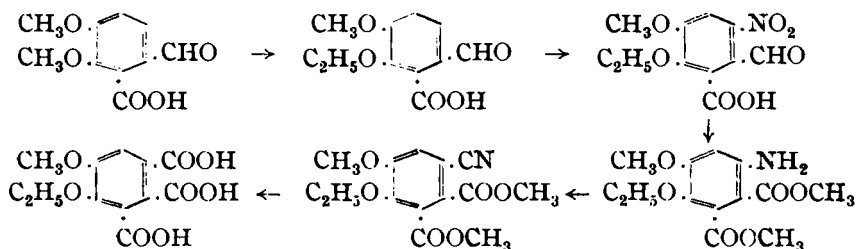
³⁾ Jô Go, Arch. pharmac. Soc. Japan **49**, 125 [1929]; C. **1930**, I 235.

⁴⁾ B. **60**, 1882 [1927].

zunehmen, daß im Corytuberin eine phenolische Hydroxylgruppe bei 7 angeordnet ist, während die zweite im oberen Benzolkern bei 5 oder 6 sitzen muß. Demnach sind für das Corytuberin nur noch die Formeln IV oder V denkbar.

Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten wurde in der folgenden Weise erbracht: Wir behandelten Corytuberin mit einer solchen Menge von Diazo-äthan, daß im wesentlichen die Bildung eines Gemisches der beiden möglichen Mono-äthyläther erzielt wurde. Das Rohprodukt wurde nun mit Kaliumpermanganat einer energischen Oxydation unterzogen, wobei zwei Verbindungen rein erhalten werden konnten. Einerseits die bereits früher gewonnene 4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1.2-dicarbonssäure, andererseits ein höher siedendes Produkt, das in Form des Methylimids als 5-Methoxy-4-äthoxy-benzol-1.2.3-tricarbonssäure bestimmt wurde.

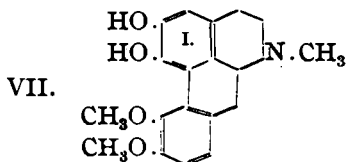
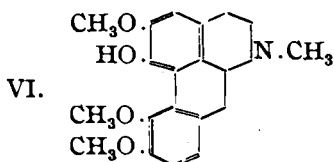
Zur Darstellung dieser noch unbekanntenen Tricarbonssäure, die auch für die Untersuchung anderer Naturstoffe Bedeutung erlangen wird, wurde Opiansäure nach Wegscheider⁵⁾ in Methyläther-nor-opiansäure übergeführt, diese Verbindung an der freien phenolischen Hydroxylgruppe äthyliert und dann mit rauchender Salpetersäure in Eisessig-Lösung nitriert. Durch Reduktion des Nitrierungsproduktes entstand die 3-Äthoxy-4-methoxy-anhydro-6-amino-benzol-1.2-dicarbonssäure, was als Beweis für die *ortho*-Stellung der Nitrogruppe zur Aldehydgruppe angesehen werden kann. Die Hauptmenge der Nitro-aldehydsäure wurde zur Dicarbonssäure oxydiert und der Dimethylester dieser Verbindung zum Amino-ester reduziert. Über die Diazoniumverbindung entstand das Nitril, das schließlich zur Tricarbonssäure verseift wurde. Die folgenden Formeln deuten die wichtigeren Reaktionsstufen dieser Synthese an:



Das Methylimid der synthetischen Tricarbonssäure war identisch mit dem Methylimid der Abbau-Tricarbonssäure des Gemisches der Mono-äthyläther des Corytuberins. Die vicinale Lage der drei Carboxylgruppen der erhaltenen Tricarbonssäure ist übrigens auch durch die Bildung aus dem Ringssystem des Corytuberins, das wegen der Synthese des Dimethyläthers dieser Verbindung feststeht, bewiesen. Das Vorliegen von 5-Methoxy-4-äthoxy-benzol-1.2.3-tricarbonssäure und von 4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1.2-dicarbonssäure unter den Oxydationsprodukten der Mono-äthyläther des Corytuberins zeigt eindeutig, daß dem Corytuberin die Formel IV zukommt. Die Annahme von Gadamer und Go ist also unrichtig.

⁵⁾ Monatsh. Chem. 3, 790 [1882].

Für Corydin und Iso-corydin, die von Gadamer durch partielle Methylierung aus Corytuberin erhalten worden sind, bleibt nur noch die Wahl zwischen den beiden Formeln III und VI. Eine Auswahl unter diesen



beiden Formeln konnte durch die Synthese des Corydins aus Bulbocapnin erbracht werden. Hierzu führten wir Bulbocapnin in den Methyläther über und spalteten dann die Methylendioxygruppe dieser Base mit Phloroglucin und Schwefelsäure auf. Die erhaltene Phenolbase VII krystallisierte mit 1 Mol Methylalkohol in schönen, glänzenden Nadeln, krystallalkoholfrei trat sie amorph auf. Wir stellten einwandfrei fest, daß die krystallalkoholfreie Verbindung noch die beiden Methoxygruppen des Bulbocapnin-methyläthers enthielt. Bei der unter bestimmten Versuchs-Bedingungen ausgeführten partiellen Methylierung dieser Phenolbase wurde ein Monomethyläther derselben erhalten. Diese Verbindung wurde in Form des schwer löslichen Chlorhydrates abgeschieden und als freie Base analysiert. Sie war mit dem natürlichen Corydin identisch.

Da nun die beiden Hydroxylgruppen der aus dem Bulbocapnin-methyläther erhaltenen Phenolbase VII im Benzolkern I stehen müssen und ferner aus dem Corytuberin, dem nach unseren Versuchen die Formel IV zukommt, durch partielle Methylierung Corydin entsteht, bleibt für das Corydin nur die Formel VI als die einzig mögliche übrig. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis steht der Befund, daß bei der Oxydation des Corydins und auch bei der Oxydation des Äthyläthers dieser Base 3.4-Dimethoxybenzol-1.2-dicarbonsäure (Hemipinsäure) erhalten werden konnte. Die beiden Corydin-Formeln von Gadamer und Go müssen demnach abgelehnt werden.

Die von Go angenommene Formel II des Iso-corydins, das nach den Angaben dieses Autors in den koreanischen Corydalis-Knollen vorkommt, ist gleichfalls unrichtig. Da dieser Stoff durch partielle Methylierung des Corytuberins entsteht und die Formel des Corydins eindeutig feststeht, kommt dem Iso-corydin die Struktur III sicher zu. Bereits Gadamer hat für das Iso-corydin auf Grund der Farbenreaktionen die Formel vermutet, die wir hier verlässlich festgelegt haben.

Die nicht bestätigten Schlüsse Gadamers auf diesem Gebiete sind durchaus entschuldbar, da er mit wahren chemischen Instinkt das Wesentliche der Konstitution dieser Basen erkannte und nur in den Einzelheiten fehl ging.

Beschreibung der Versuche.

5-Methoxy-6-oxy-2-formyl-benzoesäure.

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte mit einigen Abänderungen nach Rudolf Wegscheider. 50 g Opiansäure wurden mit der 4-fachen Menge rauchender Salzsäure 3 Stdn. im Einschlußrohr auf 100° erhitzt. Das bräunliche Reaktionsprodukt wurde mit 750 ccm Wasser verdünnt, der

Niederschlag abfiltriert und das Filtrat nach dem Versetzen mit schwach überschüssigem Natriumbicarbonat zur Entfernung des gebildeten Isovanillins mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Salzsäure angesäuerte wäßrige Lösung wurde nun im Schliff-Extraktor mit Äther erschöpft. Der nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene Rückstand wurde 2-mal aus der 8-fachen Menge heißen Wassers umgelöst und die Ausscheidung durch längeres Stehen im Eisschrank möglichst vervollständigt. Nach dem Trocknen bei 100° und 10 mm lagen 23 g reine 5-Methoxy-6-oxy-2-formyl-benzoessäure vom Schmp. 155–156° vor, die mit einem von Hrn. Hofrat Wegscheider zur Verfügung gestellten Präparat der gleichen Konstitution identisch war.

5-Methoxy-6-äthoxy-2-formyl-benzoessäure.

4.98 g wasser-freie 5-Methoxy-6-oxy-2-formyl-benzoessäure wurden in 80 ccm absol. Äthylalkohol gelöst und mit einer absolut-ätherischen Lösung von Diazo-äthan, das aus 36 ccm Nitroso-äthyl-urethan bereitet worden war, 6 Stdn. reagieren gelassen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 150 ccm Methylalkohol gelöst und nach dem Hinzufügen von 150 ccm 10-proz. Kalilauge 24 Stdn. auf 50° erwärmt; dann wurde mit 500 ccm Wasser verdünnt, der Hauptteil des Methylalkohols bei mäßiger Temperatur vertrieben und die alkalische Lösung mit Äther ausgeschüttelt, um die Zersetzungsprodukte des Diazo-äthans zu entfernen. Nun wurde mit Salzsäure angesäuert und im Schliff-Extraktor mit Äther ausgezogen. Der nach dem Verdampfen des Äthers erhaltene Rückstand war ein Harz, das im Wasserstrahl-Vakuum bei 100° getrocknet wurde. Ausbeute 5.48 g. Die Verbindung zeigte Ansätze zum Krystallisieren.

2.834 mg Sbst.: 5.985 mg AgJ (Zeisel-Pregl). — $C_{11}H_{12}O_5$. Ber. AgJ 5.939 mg.

5-Methoxy-6-äthoxy-2-formyl-3-nitro-benzoessäure.

1.096 g der ungereinigten 5-Methoxy-6-äthoxy-2-formyl-benzoessäure wurden in 2.1 ccm Eisessig gelöst und 1.5 ccm rote rauchende Salpetersäure ($d=1.52$) hinzugefügt. Nach Beendigung der Reaktion wurde im Vakuum über konz. Schwefelsäure und Ätzkali eingedunstet. Der Rückstand wurde mit warmem Wasser behandelt, die Lösung von geringen Mengen von Harzen getrennt und dann mit Äther ausgeschüttelt. Die nach dem Verdampfen des Äthers zurückbleibende amorphe Masse wog nach dem Trocknen bei 0.1 mm und 100° 1.34 g und stellte die im Titel genannte Säure in nicht völlig reiner Form dar. Sie war aber für die weitere Verarbeitung rein genug und wurde ähnlich wie die entsprechende Nitro-opiansäure bei der Reduktion mit Zinnchlorür zu einer Amino-anhydro-dicarbonensäure reduziert.

3-Äthoxy-4-methoxy-anhydro-6-amino-benzol-1.2-dicarbonensäure.

0.3 g der beschriebenen Nitro-säure wurden mit 12 ccm Wasser erwärmt, hierauf eine Lösung von 1 g $SnCl_2 + 2 H_2O$ in 4 ccm 18-proz. Salzsäure zugefügt, 10 Min. gekocht und dann heiß filtriert. Nach dem Erkalten krystallisierten bräunliche Blättchen aus, die nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Wasser fast farblos wurden. Der Schmelzpunkt lag bei 162–163° unter Schwarzwerden und Aufschäumen.

4.989 mg Sbst.: 0.265 ccm N (23°, 747 mm) (Pregl).

$C_{11}H_{11}O_5N$. Ber. N 5. . Gef. N 6.01.

6 - Nitro - 4 - methoxy - 3 - äthoxy - benzol - 1.2 - dicarbonsäure-dimethylester.

Zur Darstellung der Nitro-dicarbonsäure wurden 5.48 g der ungereinigten 5-Methoxy-6-äthoxy-2-formyl-3-nitro-benzoesäure mit der zur Neutralisierung erforderlichen Menge einer verd. Sodalösung versetzt und nun in der Siedehitze portionenweise mit insgesamt 450 ccm einer 2-proz. Kaliumpermanganat-Lösung oxydiert. Die letzten Reste von unverbrauchtem Kaliumpermanganat wurden mit Wasserstoffperoxyd zerstört und die vom Braunstein filtrierte Lösung nach dem Ansäuern mit Salzsäure im Extraktor mit Äther ausgezogen. Nach dem Verdampfen des Äthers blieb ein schwach gefärbter, allmählich krystallisierender Rückstand, der die rohe Nitro-dicarbonsäure vorstellte. Da aber die Reinigung dieser Verbindung Schwierigkeiten bereitete, wurde der Dimethylester dargestellt. Hierzu wurde der erhaltene Extrakt in absol. Methylalkohol gelöst und nach dem Versetzen mit überschüssiger Diazo-methan-Lösung über Nacht stehen gelassen. Nun wurden die flüchtigen Bestandteile vertrieben und der verbleibende Rückstand im Hochvakuum destilliert. Bei 0.01 mm und 160–170° Luftbad-Temperatur ging ein nur wenig gefärbtes Öl über, das bald krystallinisch erstarrte. Durch Umlösen aus niedrig siedendem Petroläther wurden Krystalle vom Schmp. 86–87° erhalten. Ausbeute 3.38 g.

6 - Amino - 4 - methoxy - 3 - äthoxy - benzol - 1.2 - dicarbonsäure-dimethylester.

3.38 g des erhaltenen Nitro-esters wurden in 20 ccm Methylalkohol gelöst, 18.3 g Natriumhyposulfit in 200 ccm Wasser hinzugefügt und 15 Min. auf der Maschine geschüttelt. Dann wurde mit Wasser und Sodalösung versetzt, mit Äther ausgeschüttelt und der gewonnene Rückstand im Hochvakuum destilliert. Bei 0.01 mm und 180–190° gingen 1.03 g einer Substanz über, die bald krystallisierte und nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 130–131° schmolz. Ausbeute 0.72 g.

4.820 mg Sbst.: 0.212 ccm N (22°, 747 mm) (Pregl).

$C_{13}H_{17}O_6N$. Ber. N 4.95. Gef. N 5.00.

6 - Cyan - 4 - methoxy - 3 - äthoxy - benzol - 1.2-dicarbonsäure-dimethylester.

0.7 g des Amino-esters wurden in 65 ccm 5-proz. Salzsäure gelöst und unter guter Eiskühlung mit 7.7 ccm Natriumnitrit-Lösung (1:40) diazotiert. Dieses Produkt wurde dann in eine Lösung von 8 g Kupfersulfat in 150 ccm Wasser, die durch Zusatz von konz. Kaliumcyanid-Lösung entfärbt worden war, eingegossen und der hierbei auftretende Niederschlag durch Zusatz von Kaliumcyanid gerade zum Verschwinden gebracht. Nach 10 Min. wurde mit Äther ausgezogen, die Äther-Lösung mit 2-proz. Salzsäure durchgeschüttelt, der Äther verdampft und der erhaltene Rückstand im Hochvakuum destilliert. Bei 0.05 mm und 160–170° ging ein grün fluoreszierendes Produkt über, das nach neuerlichem Destillieren im Hochvakuum krystallisierte und durch Umlösen aus Äther gereinigt werden konnte. Der reine Amino-ester bestand aus farblosen Krystallen, die bei 98–99°

schmolzen und weder in Lösung, noch in flüssiger Form Fluorescenz zeigten. Ausbeute 0.386 g.

6.303 mg Sbst.: 0.262 ccm N (17°, 754 mm). — 2.160 mg Sbst.: 6.960 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{14}H_{16}O_4N$. Ber. N 4.78, AgJ 6.923 mg. Gef. N 4.85.

Anhydrid und Methylimid der 5-Methoxy-4-äthoxy-benzol-1.2.3-tricarbonsäure⁶⁾.

0.21 g des erhaltenen Nitrils wurden in 20 ccm 15-proz. methylalkohol. Kalilauge 14 Stdn. auf 50° erwärmt. Dann wurden 80 ccm Wasser zugesetzt, der Methylalkohol weggekocht und nach dem Versetzen mit 10 ccm rauchender Salzsäure im Schliff-Extraktor mit Äther völlig ausgezogen. Nach dem Verdampfen des Äthers blieb ein weißer, krystalliner Rückstand, der bei 0.005 mm und 190—210° überging. Das Destillat gab aus absol. Äther Krystalle, die bei 150—151° schmolzen. Sie stellten das Anhydrid der 5-Methoxy-4-äthoxy-benzol-1.2.3-tricarbonsäure vor.

3.331 mg Sbst.: 6.584 mg CO₂, 1.190 mg H₂O (Pregl). — 2.384 mg Sbst.: 4.243 mg AgJ.

$C_{12}H_{10}O_7$. Ber. C 54.12, H 3.79, AgJ 4.207 mg. Gef. C 53.93, H 4.00.

Zur Darstellung des Methylimids der Tricarbonsäure wurde eine kleine Menge des Anhydrids in ein Kugelrohr gebracht, 1 ccm wäßriger Methylamin-Lösung hinzugefügt, hierauf 5 Min. auf 100° und dann 5 Min. im Metallbade auf 180° erhitzt. Bei 0.001 mm und 190—210° Luftbad-Temperatur ging das Methylimid als farbloses Destillat über, das nach dem Abkühlen sogleich krystallinisch erstarrte. Das Rohprodukt schmolz bei 140—144° und gab durch Umlösen aus Äther das reine, bei 160—161° schmelzende Methylimid.

1.637 mg Sbst.: 3.329 mg CO₂, 0.647 mg H₂O (Pregl). — 1.623 mg Sbst.: 2.798 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{13}H_{13}O_6N$. Ber. C 55.89, H 4.69, AgJ 2.730 mg. Gef. C 55.46, H 4.42.

Ob die Gruppe >N.CH₃ an die Carbonyle bei 1 und 2 oder bei 2 und 3 gebunden ist, haben wir nicht ermittelt, da es uns nur darauf ankam, ein Derivat der Tricarbonsäure mit charakteristischen Eigenschaften zu erhalten. Wir halten es aber für wahrscheinlich, daß die Methylimidgruppe bei den Carbonylen 1 und 2 angeordnet ist.

4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure-methylimid.

Das Methylimid dieser Säure, die von Späth und Burger dargestellt worden ist, wurde durch 5 Min. langes Erhitzen derselben mit Methylamin im offenen Kugelröhrchen auf 180° erhalten. Hochvakuum-Destillation und Umkrystallisieren aus Äther gab die reine, bei 136—137° schmelzende Verbindung.

1.995 mg Sbst.: 3.977 mg AgJ (Zeisel-Pregl). — $C_{11}H_{13}O_4N$. Ber. AgJ 3.985 mg.

Aufspaltung der Methylendioxygruppe des Bulbocapnin-methyläthers.

2.2 g Bulbocapnin-methyläther⁷⁾ wurden mit einer Lösung von 2.2 g Phloroglucin in 15 ccm Schwefelsäure + 25 ccm Wasser 5 Min. auf dem

⁶⁾ Die 4,5-Dimethoxy-benzol-1.2.3-tricarbonsäure erhielt Franz Faltis, B. 62, 1041 [1929], aus der Anhydro-6-amino-hemipinsäure.

⁷⁾ Späth, Posega und Holter, B. 61, 322 [1928].

Drahtnetz zum gelinden Sieden erhitzt und dann 7 Stdn. im siedenden Wasserbade weiter reagieren gelassen. Das mit 200 ccm Wasser versetzte und dann filtrierte Reaktionsprodukt wurde einige Stdn. im Schliff-Extraktor mit Äther ausgezogen und die nun resultierende wäßrige Lösung nach dem Neutralisieren mit Natriumbicarbonat mit Chloroform mehrmals ausgeschüttelt. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms verbleibende Rückstand war ein fast farbloses Harz, das beim Anreiben mit Methylalkohol krystallisierte. Die abgesaugten Krystalle wurden an der Luft getrocknet und wogen 0.77 g. Die Verbindung bildete weiße, allmählich grünlich werdende Nadelchen, die bei 118—120° unter Aufschäumen schmolzen. Die Verbindung stellt ein Additionsprodukt der erwarteten Base mit Methylalkohol vor.

2.233 mg Subst.: 4.603 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{19}H_{21}O_4N + CH_3.OH$. Ber. CH_3O 25.90. Gef. CH_3O 27.24.

$C_{19}H_{21}O_4N$. Ber. CH_3O 18.95.

Beim Schmelzvorgang der erhaltenen Verbindung wird Methylalkohol abgegeben. Zur Bestimmung des Krystallalkohols wurden 17.287 mg Subst. bei 0.05 mm und 110° 10 Min. getrocknet. Gewichtsverlust 1.661 mg, das ist 9.61%, während für die obige Formel 8.91% auftreten sollen. Die Base wird durch den Trocknungsvorgang glasig amorph und enthält nun die erwarteten 2 Methoxylgruppen.

3.466 mg Subst.: 5.034 mg AgJ (Zeisel-Pregl). — $C_{19}H_{21}O_4N$. Ber. CH_3O 18.95. Gef. CH_3O 19.19.

Synthetisches Corydin.

Ein Versuch, die erhaltene Phenolbase durch Einwirkung der berechneten Menge Diazo-methan zu methylieren, ergab, daß fast keine Reaktion stattgefunden hatte. Dagegen konnte durch kürzere Umsetzung mit einem großen Überschuß von Diazo-methan die Bildung eines charakteristischen Mono-methyläthers der erhaltenen Phenolbase erzielt werden.

0.5 g des krystallisierten Alkoholates der Phenolbase wurden in 50 ccm absol. Methylalkohol gelöst, mit ungefähr dem 10-fachen der für die Monomethylierung berechneten Menge von Diazo-methan versetzt, 1 Stde. stehen gelassen und dann die Lösung im Vakuum rasch verdampft. Der Rückstand wurde in verd. Salzsäure gelöst und nach dem Versetzen mit überschüssiger starker Kalilauge mit Äther ausgeschüttelt, um die völlig methylierte Base entfernen zu können. Die alkalische Lösung wurde ohne Verzug mit Salzsäure angesäuert und nach dem schwachen Alkalisieren mit Ammoniak öfter mit Äther ausgeschüttelt. Der nach dem Verdampfen des Äthers zurückbleibende, bald krystallisierende Stoff wurde mit 20 ccm heißer verd. Salzsäure gelöst. Nach dem Abkühlen und Kratzen, namentlich aber beim Impfen mit einer Spur von Corydin-Chlorhydrat, schied sich das in verd. Salzsäure schwer lösliche Chlorhydrat des synthetischen Corydins aus. Die Ausbeute war 0.17 g.

2.669 mg Subst.: (bei 100° und 0.01 mm getrocknet): 4.986 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{20}H_{23}O_4N, HCl$. Ber. CH_3O 24.63. Gef. CH_3O 24.67.

Zur Darstellung der freien Base wurden 0.05 g des Chlorhydrates in 30 ccm Wasser gelöst und die mit Natriumcarbonat versetzte Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels blieben 0.04 g einer amorphen Base zurück, die beim Anreiben mit Äther krystallisierte. Nach dem Trocknen bei 0.01 mm und 130° wurde aus absol. Äther

krystallisiert. Die erhaltenen Krystalle schmolzen im Vakuumröhrchen bei 150—151° und waren identisch mit Corydin, das uns von Geheimrat Gadamers zur Verfügung stand. Beide Proben zeigten gleichen Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt. Auch die Analysen des synthetischen Corydins stimmten auf die für das natürliche Corydin ermittelte Formel.

1.972 mg Subst.: 5.111 mg CO₂, 1.313 mg H₂O (Pregl). — 2.037 mg Subst.: 4.169 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₃₀H₂₈O₄N. Ber. C 70.33, H 6.79, CH₃O 27.27. Gef. C 70.68, H 7.45, CH₃O 27.04.

Oxydationsversuche.

Bei der Oxydation des natürlichen Corydins wurde Hemipinsäure erhalten und in Form des charakteristischen Anhydrids identifiziert. 0.5 g Corydin wurden in verd. Salzsäure gelöst und hierauf solange mit verd. Natronlauge versetzt, bis gerade eine Trübung auftrat. Nun wurde 1-proz. Kaliumpermanganat-Lösung in Portionen von 20 ccm hinzugegeben, wobei anfangs rasche Entfärbung eintrat. Als 150 ccm eingetragen worden waren, wurde auf 60—70° erwärmt und weiter oxydiert. Insgesamt wurden 310 ccm der 1-proz. KMnO₄-Lösung zur Oxydation verwendet. Hierauf wurde SO₂ bis zum Auflösen des Braunsteins eingeleitet, Salzsäure hinzugegeben und im Schliff-Extraktor mit Äther erschöpft. Der ätherische Auszug wurde in 50 ccm heißem Wasser gelöst und mit wäßrigem Calciumacetat solange versetzt, bis keine Fällung von oxalsaurem Calcium mehr eintrat. Das von der Fällung getrennte Filtrat wurde nach dem Ansäuern mit Salzsäure mit Äther ausgezogen. Der Extrakt gab bei 0.003 mm und 160° Luftbad-Temperatur Krystalle, die 0.04 g wogen und bei 163—165° schmolzen. Neuerliche Sublimation erhöhte den Schmelzpunkt auf 165—167°. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem Anhydrid der Hemipinsäure (Schmp. 167°) lag bei 166°. Die Abbau-Säure ließ sich ferner in das bei 90° schmelzende Äthylimid der Hemipinsäure überführen und durch den Misch-Schmelzpunkt weiter charakterisieren. Damit ist die Anwesenheit von Hemipinsäure unzweifelhaft nachgewiesen. Dagegen konnten wir die uns bekannte 3.4-Dimethoxy-benzol-1.2.3-tricarbon-säure unter den Oxydationsprodukten des Corydins nicht nachweisen.

Auch bei der Oxydation des *O*-Äthyl-corydins konnte die Bildung von Hemipinsäure festgestellt werden.

Bei der Oxydation des Corytuberin-diäthyläthers entstand die 4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1.2-dicarbon-säure. Zur Darstellung des Diäthyläthers des Corytuberins wurden 0.5 g dieser Base in 30 ccm absol. Äthylalkohol suspendiert und mit einer ätherischen Diazo-äthan-Lösung aus 8 ccm Nitroso-äthyl-urethan versetzt. Nach 2 Tagen wurden Äther und Alkohol abdestilliert, der amorphe Rückstand in verd. Salzsäure gelöst, die saure Lösung mit Äther ausgeschüttelt und die erhaltene wäßrige Flüssigkeit nach dem Alkalisieren mit Lauge mit Äther ausgezogen. Der nach dem Abtreiben des Äthers zurückbleibende amorphe Diäthyläther des Corytuberins wog 0.516 g.

1.365 mg Subst.: 3.325 mg AgJ. — C₂₈H₂₆O₄N. Ber. AgJ 3.347 mg.

Die Oxydation des erhaltenen Diäthyläthers erfolgte ähnlich wie die des Corydins. Die Hochvakuum-Destillation der von Oxalsäure befreiten Abbau-Säuren lieferte eine bei 0.01 mm und 140—170° übergehende Fraktion, die das Anhydrid der 4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1.2-dicarbon-

säure enthielt. Erhitzen dieser Fraktion mit Äthylamin gab das Äthylimid, das durch Hochvakuum-Destillation und Umlösen aus Petroläther rein vom Schmp. 85° erhalten werden konnte. Das Gemisch dieser Verbindung mit dem Äthylimid der 4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure schmolz bei der gleichen Temperatur, während das Gemisch des Äthylimids der Abbau-Säure mit dem Äthylimid der Hemipinsäure eine deutliche Depression zeigte.

Bei der Oxydation des Gemisches der beiden möglichen Monoäthyläther des Corytuberins wurden 4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure und ferner 5-Methoxy-4-äthoxy-benzol-1.2.3-tricarbonsäure als Abbau-Säuren nachgewiesen. 1 g Corytuberin (Gadamer) wurde mit der für ein Hydroxyl berechneten Menge Diazo-äthan-Lösung bei Anwesenheit von absol. Äthylalkohol äthyliert. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mit verd. Salzsäure gelöst, die saure Lösung mit Äther ausgezogen und die nun erhaltene wäßrige Flüssigkeit nach dem Alkalisieren mit Soda mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Die letzteren ätherischen Lösungen wurden nun von Äther befreit und der Rückstand bei 110° und 0.005 mm getrocknet.

3.049 mg Stbst.: 6.030 mg AgJ. — $C_{21}H_{23}O_4N$. Ber. AgJ 6.047 mg AgJ.

Ist der Äthoxyl-Gehalt zu gering, so muß noch nachäthyliert werden.

0.79 g des Gemisches der Mono-äthyläther des Corytuberins wurden in verd. Schwefelsäure, die 0.5 g reine Schwefelsäure enthielt, gelöst, mit Wasser auf 150 ccm verdünnt und dann mit 4-proz. Kaliumpermanganat oxydiert. Zunächst wurden bei Zimmer-Temperatur 100 ccm der wäßrigen Kaliumpermanganat-Lösung portionenweise zugefügt, dann im Laufe von 24 Stdn. bei 100° weiter oxydiert. Weitere 80 ccm des Oxydationsmittels wurden hierbei nicht mehr völlig verbraucht. Nun wurde mit Schwefeldioxyd der Braunstein in Lösung gebracht, mit 30 ccm konz. Salzsäure angesäuert und die saure Lösung im Schliiff-Extraktor mit alkohol-freiem Äther völlig erschöpft. Nach dem Verdampfen des Äthers blieb ein amorpher Rückstand, der mit 30 ccm 15-proz. Kalilauge einige Stunden auf dem Wasserbade erwärmt wurde, bis keine basischen Dämpfe mehr entwichen. Dann wurde mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert und im Extraktionsapparat wieder ausgezogen. Der Rückstand der ätherischen Lösung wurde mit Aceton in ein Kugelröhrchen gebracht und im Hochvakuum bei 0.005 mm fraktioniert. Die Hauptmengen gingen bei einer Luftbad-Temperatur von 150—160° und bei 190—210° über. Die zweite Fraktion wurde durch Erhitzen mit Methylamin im offenen Röhrchen auf 180° in die Methylimide verwandelt. Destillation dieses Produktes bei 0.01 mm gab einen Vorlauf bei 150—160°, der nach dem Umlösen aus Äther-Aceton bei 136—137° schmolz. Wie der Misch-Schmelzpunkt zeigte, war diese Verbindung identisch mit dem Methylimid der 4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure. Derselbe Stoff trat auch bei der Oxydation des völlig äthylierten Corytuberins auf. Die zweite Fraktion der Methylimide ging bei 190—210° über und wog 0.04 g. Sie wurde mit Aceton gelöst und mehrfach mit absol. Äther eingengt, um das Aceton zu vertreiben. Beim Kratzen trat reichliche Abscheidung von Krystallen ein, die nach neuerlichem Umlösen aus Aceton-Äther bei 160—161° schmolzen. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem Methylimid der 5-Methoxy-4-äthoxy-benzol-1.2.3-tricarbonsäure (Schmp. 160—161°)

lag bei 160–161°, wodurch in Verbindung mit den Analysen die Identität beider Stoffe ausreichend bewiesen erscheint.

1.501 mg Subst.: 3.056 mg CO₂, 0.634 mg H₂O (Pregl). — 1.350 mg Subst.: 2.297 mg AgJ.

C₁₉H₁₉O₄N. Ber. C 55.89, H 4.69, AgJ 2.271 mg. Gef. C 55.52, H 4.73.

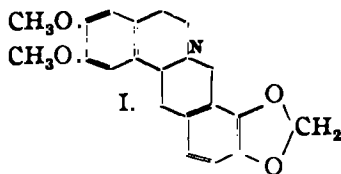
Die Fraktion der Anhydride, die bei 0.005 mm und 150–160° überging, lieferte eine weitere Menge des Methylimids der 4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure.

322. Ernst Späth und Edwin Mosettig: Über die Synthese des Sinactins.

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

(Eingegangen am 16. Juni 1931.)

Die unter dem Namen Sinactin bekannte Pflanzenbase wurde von Goto und Sudzuki¹⁾ in *Sinomenium acutum* aufgefunden und von Goto und Kitasato²⁾ näher untersucht. Diese Autoren beschrieben das Sinactin als eine bei 175° schmelzende Verbindung, die $[\alpha]_D = -312^{\circ}$ zeigt, die Formel C₂₀H₂₁O₄N aufweist und ferner zwei Methoxygruppen und einen Methylendioxyrest enthält. Auf Grund der Ähnlichkeit seines Absorptionsspektrums



mit dem des Tetrahydro-berberins und dem des Tetrahydro-papaverins wurde auf die nahe strukturelle Verwandtschaft des Sinactins mit diesen Basen geschlossen. Bei der Dehydrierung des Sinactins mit Jod entstand eine dem Berberin ähnliche farbige Base, die bei der Reduktion das farblose, bei 168° schmelzende *d,l*-Sinactin lieferte. Schmelzpunkt und direkter Vergleich erwies das Vorliegen von *d,l*-Tetrahydro-epi-berberin. Damit war festgestellt, daß das Sinactin das *d*-Tetrahydro-epi-berberin (I) vorstellt.

Nach diesem analytischen Ergebnis mußte die Synthese des *d,l*-Tetrahydro-epi-berberins und die Spaltung dieser Verbindung in die optisch aktiven Komponenten zum Sinactin führen. Da von uns in letzter Zeit eine Anzahl von Racematen verschiedener tetrahydro-berberin-artiger Basen in die optischen Antipoden gespalten wurde, haben wir Versuche zur Synthese des Sinactins durchgeführt. Damit hofften wir, eine weitere Stütze für die für das Sinactin angenommene Formel I zu finden.

Das für diese Versuche erforderliche *d,l*-Tetrahydro-epi-berberin erhielten wir im wesentlichen nach den Angaben von Haworth und Perkin³⁾ aus Kryptopin, das uns durch die Freundlichkeit des Hrn. W. H. Perkin jun. zur Verfügung stand. Hierzu wurde Kryptopin durch Behandeln mit Natrium-amalgam zur Carbinolbase reduziert, diese Verbindung durch

¹⁾ Bull. chem. Soc. Japan, 1929, 4, 220.

²⁾ Journ. chem. Soc. London 1930, 1234.

³⁾ Perkin, Journ. chem. Soc. London 118, 512 [1918]; Haworth u. Perkin, Journ. chem. Soc. London, 1926, 1777.