

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.

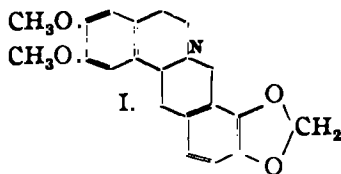
Die Fraktion der Anhydride, die bei 0.005 mm und 150–160° überging, lieferte eine weitere Menge des Methylimids der 4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure.

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.

Eindampfen mit verd. Salzsäure quartärisiert und das gebildete Jodmethylat im Hochvakuum trocken destilliert. Diese letzte Stufe erwies sich als eine Verbesserung gegenüber den Angaben von Haworth und Perkin, die im übrigen durchaus bestätigt werden konnten. Diese Autoren haben auch eine Totalsynthese des *rac.* Tetrahydro-epi-berberins beschrieben.

Die Spaltung des *d, l*-Tetrahydro-epi-berberins in die optisch aktiven Komponenten bereitete einige Schwierigkeiten, und es ist bemerkenswert, daß die Racemate der Basen vom Typus des Tetrahydro-berberins sich sehr verschieden bei Spaltversuchen dieser Art erweisen. *d*-Campher-sulfonsäure und *d*-Brom-campher-sulfonsäure, die oft erfolgreich verwendet worden sind, führten hier nicht zum Ziele. Auch die Krystallisation der weinsaurigen Salze aus Alkohol lieferte zumeist Racembase zurück, und nur in einem Falle wurde unreine optisch aktive Base erhalten. Recht glatt verlief schließlich die Ausscheidung der weinsaurigen Salze des Tetrahydro-epi-berberins aus Methylalkohol. Mit *d*-Weinsäure krystallisierte das Salz der *d*-Base, während durch *l*-Weinsäure die *l*-Base zur Ausscheidung gelangte. Die Ausbeuten waren recht gut. Die optisch aktiven Formen des Tetrahydro-epi-berberins schmolzen bei 178–179° im Vakuum-Röhrchen und zeigten $[\alpha]_D^{20} = \pm 302^{\circ}$. Goto und Kitasato finden als Schmelzpunkt für das natürliche Sinactin 175° und das Drehungsvermögen $[\alpha]_D = -312^{\circ}$. Das von Goto und Kitasato bestimmte spezifische Drehungsvermögen des Sinactins dürfte ein wenig zu hoch angegeben sein; der von uns bestimmte Schmelzpunkt des synthetischen Sinactins liegt deshalb ein wenig höher als der von den japanischen Forschern angegebene, weil wir ihn im Vakuum bestimmten. Jedenfalls ist das von uns erzielte Ergebnis eine Bestätigung der analytischen Arbeit von Goto und Kitasato.

Beschreibung der Versuche.

racem. Tetrahydro-epi-berberin.

Die Darstellung dieser Base aus Kryptopin haben wir in der folgenden Weise modifiziert:

Zu 1 g Kryptopin, das in 100 ccm einer 2,5-proz. wäßrigen Schwefelsäure gelöst worden war, wurden 20 g 5-proz. Natrium-amalgam zugefügt. Die Flüssigkeit wurde auf 100° erhitzt und energisch gerührt, so daß die alkalische Schicht, die sich unmittelbar über dem Amalgam bildete, rasch sauer wurde. Nach dem Aufhören der Wasserstoff-Entwicklung wurden noch 5 Portionen zu je 30 g 5-proz. Natrium-amalgams und 17 ccm 20-proz. wäßriger Schwefelsäure zugefügt und nach jedem Hinzugeben das Ende der Wasserstoff-Entwicklung abgewartet. Während der Reduktion wurde auf das Vorwalten der sauren Reaktion geachtet. Nach Beendigung der Reaktion wurde filtriert, erkalten gelassen, mit Natronlauge bis zur beginnenden Trübung versetzt, dann mit Salzsäure schwach sauer gemacht und zur Vollendung der Quartärisierung des Dihydro-kryptopins auf dem Wasserbade eingeengt. Die ausgeschiedenen Salze wurden durch Hinzufügen von Wasser in Lösung gebracht und die erhaltene Flüssigkeit nach dem Alkalisieren mit möglichst wenig Ammoniak mit Äther ausgeschüttelt. Die wäßrige, vom Äther abgetrennte und klar filtrierte Lösung wurde mit einer Lösung von 10 g Natriumjodid in Wasser versetzt. Das zunächst gelatinös ausfallende quartäre Salz wurde nach einigem Stehen und Kratzen krystallinisch. Es wurde abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute an dem erhaltenen Tetrahydro-epi-berberin-jodmethylat war 1.19 g.

Dieses Salz wurde nun zur Abspaltung von Jodmethyl im Hochvakuum erhitzt.

Portionen von etwa 0.5 g des Jodmethylates, die in ein Sublimier-Röhrchen eingefüllt worden waren, wurden bei 0.003 mm Hg auf 235—245° Luftbad-Temperatur gebracht, wobei Abspaltung von Jodmethyl und Destillation des gebildeten Tetrahydro-epi-berberins erfolgte. Die Ausbeute an der Rohbase war 1.85 g aus 3.65 g Jodmethylat. Zur Reinigung wurde in wenig Chloroform gelöst, auf ein kleines Volumen eingeeengt, mit Äther versetzt und wieder eingeeengt. Beim Hinzufügen von Äther krystallisierte das reine Tetrahydro-epi-berberin vom Vakuum-Schmp. 171—172° aus.

2.523 mg Sbst.: 3.505 mg AgJ (Pregl).

$C_{20}H_{21}O_4N$. Ber. CH_3O 18.28. Gef. CH_3O 18.36.

Spaltung des *d,l*-Tetrahydro-epi-berberins in die optisch aktiven Komponenten.

2 g der Racembase und 1 g *d*-Weinsäure wurden in 110 ccm Methylalkohol unter Erwärmen gelöst und hierauf einige Stunden bei etwa +9° stehen gelassen. Beim Kratzen und noch schneller beim Impfen mit einer Spur von *d*-weinsaurem *d*-Tetrahydro-epi-berberin schieden sich Krystalle aus, die bereits ziemlich reines Salz der *d*-Base vorstellten, da für das Drehungsvermögen der freien Base $[\alpha]_D^{15} = +274^\circ$ gefunden wurde. Das erhaltene *d*-weinsaure Salz wurde durch 2-maliges Umlösen aus heißem Methylalkohol, dem etwas *d*-Weinsäure zugesetzt war, gereinigt. Die aus der letzten Salzausscheidung gewonnene freie Base wurde in heißem Methylalkohol gelöst und durch Versetzen mit Wasser ausgefällt. Der Schmelzpunkt im Vakuum-Röhrchen lag bei 178—179°, die Ausbeute betrug 0.56 g. $[\alpha]_D^{15} = +302^\circ$ (in Chloroform, $c = 1.162$).

2.023 mg Sbst.: 2.835 mg AgJ (Pregl). — 3.521 mg Sbst.: 9.072 mg CO_2 , 2.062 mg H_2O . (Pregl).

$C_{20}H_{21}O_4N$. Ber. CH_3O 18.28, C 70.76, H 6.24. Gef. CH_3O 18.52, C 70.27, H 6.55.

Die Mutterlauge von der ersten Ausscheidung des *d*-weinsauren Salzes wurde im Vakuum völlig zur Trockne gebracht und der in Wasser gelöste Rückstand nach dem Alkalisieren mit Äther ausgeschüttelt. Die beim Abdampfen des Äthers zurückbleibenden 1.2 g Base wurden mit 0.8 g *l*-Weinsäure und 50 ccm Methylalkohol erwärmt, bis Lösung eingetreten war. Beim Stehenlassen der erkalteten Lösung erfolgte, namentlich rasch, als die Wände gekratzt wurden, eine krystallinische Ausscheidung, die nach mehrstündigem Aufbewahren der Lösung bei +9° von der Mutterlauge getrennt und noch einmal aus Methylalkohol umkrystallisiert wurde. Die aus dieser Salzfraktion erhaltene freie Base wurde aus Methylalkohol + Wasser umgelöst und schmolz dann bei 178—179°. Ausbeute 0.60 g. $[\alpha]_D^{15} = -302^\circ$ (Chloroform, $c = 1.153$).

3.042 mg Sbst.: 4.192 mg AgJ (Pregl). — 2.814 mg Sbst.: 7.278 mg CO_2 , 1.619 mg H_2O .

$C_{20}H_{21}O_4N$. Ber. CH_3O 18.28, C 70.76, H 6.24. Gef. CH_3O 18.21, C 70.54, H 6.44.