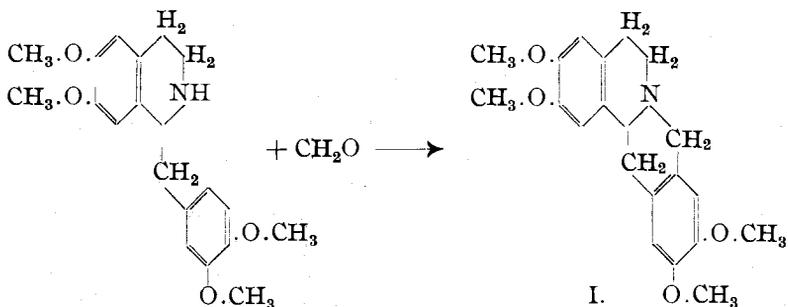


## 126. Georg Hahn und Willi Kley: Isomerie des Norcoralydins.

[Aus d. Institut für organ. Chemie d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 27. Februar 1937.)

Norcoralydin I ist synthetisch zuerst von A. Pictet und Tsan Quo Chou<sup>1)</sup> durch Kondensation von Tetrahydro-papaverin mit Formaldehyd dargestellt worden:



Das in 80—85% Ausbeute erhaltene Chlorhydrat schmolz bei 213°. Die daraus in Freiheit gesetzte Base bei 157—158°. E. Späth und E. Kruta<sup>2)</sup>, die diesen Versuch wiederholten, geben an, daß nur 46% Ausbeute erhaltbar seien; außerdem finden sie den Schmelzpunkt der nach ihrer Ansicht reinen Norcoralydin-Base bei 151.5—152.5°. Anlässlich der Untersuchung, ob und wie Formaldehyd und Acetaldehyd unter physiologischen Bedingungen — also bei gewöhnlicher Temperatur und in physiologisch möglichem pH-Bereich — mit Tetrahydro-papaverin reagieren<sup>3)</sup>, haben auch wir den Versuch von Pictet und Tsan Quo Chou nachgearbeitet und finden die Angaben der Autoren hinsichtlich der Ausbeute einerseits, der Schmelzpunkte des Chlorhydrats sowohl als auch der daraus erhältlichen Base andererseits, als zu Recht bestehend. Die geringere Ausbeute die Späth und Kruta erhalten haben, glauben wir darauf zurückführen zu können, daß sie nach erfolgter Einwirkung von Formaldehyd, die Reaktionslösung auf das 5-fache verdünnen und dadurch entsprechend weniger an erster Krystallisation erhalten. Sie arbeiten zwar die Mutterlauge sorgfältig auf, um nach u. U. gebildetem Tetrahydro-palmitin zu suchen, müssen aber hierbei wohl einen großen Teil des gebildeten Norcoralydins verloren haben. Hält man sich dagegen genau an die Angaben von Pictet und Tsan Quo Chou, d. h. kühlt man die Reaktionslösung ohne zu verdünnen, dann krystallisieren 80—90% und mehr an Norcoralydin-chlorhydrat aus.

Der Unterschied in den Schmelzpunkten der von Pictet einerseits, von Späth andererseits erhaltenen Norcoralydin-Base hat ihre Ursache in einer Isomerie-Erscheinung, da das Norcoralydin in zwei ineinander umwandelbaren Formen auftreten kann. Das niedrig schmelzende Isomere, die  $\alpha$ -Form, schmilzt bei 146° und läßt sich durch Verreiben im Mörser in die höher schmelzende  $\beta$ -Form vom Schmp. 158° überführen. Beide Formen bilden

1) B. 49, 370 [1916].

2) Monatsh. Chem. 50, 342 [1928].

3) Die Ergebnisse erscheinen demnächst in diesen Berichten.

Salze, die verschiedene Schmelzpunkte aufweisen und sich ebenfalls ineinander umwandeln lassen. So wird bei der Einwirkung von Formaldehyd auf Tetrahydro-papaverin zuerst das labile Chlorhydrat des Norcoralydins vom Schmp. 213° gebildet, wenn man nach etwa 15 Min. dauernder Einwirkung von 4 Mol. Formaldehyd auf ein Mol. Tetrahydro-papaverin auf dem siedenden Wasserbade kühlt. Es krystallisiert dann in feinen Nadeln ein Chlorhydrat, das beim Wiedererwärmen oder beim Umkrystallisieren aus Wasser in ein bedeutend schwerer lösliches übergeht, das nunmehr den Schmp. 218—220° zeigt.

Das Chlorhydrat vom Schmp. 213° liefert mit Soda in der Kälte  $\beta$ -Norcoralydin vom Schmp. 158°, während das stabiler erscheinende Chlorhydrat vom Schmp. 218—220° die  $\alpha$ -Base vom Schmp. 146° gibt. Verwandelt man die beiden isomeren Basen durch Stehenlassen mit verd. Salzsäure in die Chlorhydrate zurück, so ergibt sich die gleiche Zusammengehörigkeit. Während sich also die  $\alpha$ -Base (Schmp. 146°) durch Verreiben irreversibel in die höher schmelzende  $\beta$ -Form (Schmp. 158°) umwandelt, geht das  $\beta$ -Chlorhydrat (Schmp. 213°) beim Erhitzen mit Wasser oder verd. Salzsäure unter diesen Bedingungen irreversibel — in das  $\alpha$ -Chlorhydrat über. Die Stabilitätsunterschiede beider Formen scheinen keine sehr großen zu sein, denn beim Umkrystallisieren der freien Basen aus Alkohol oder Äther, kann man sowohl aus der  $\alpha$ -Form die  $\beta$ -Base erhalten, als auch umgekehrt, weshalb häufig Gemische entstehen. Eine Reindarstellung ist daher nur durch mikroskopische Beobachtung des Krystallisationsvorganges und rechtzeitiges Absaugen der jeweils zuerst ausfallenden Form möglich.

Zusammenstellung der Daten.

$\alpha$ -Norcoralydin	Schmp.	$\beta$ -Norcoralydin	Schmp.
Freie Base .....	146°		158°
Chlorhydrat .....	218—220°		213°
Pikrat .....	138—140°		109—110°
rotorangefarbene Nadeln			hellgelbe, kugelige Drusen

Pictet hat somit, trotz Umkrystallisierens aus heißer verd. Salzsäure das labile Chlorhydrat erhalten und daraus die dazugehörige Base vom Schmp. 158° gewonnen. Späth und Kruta müssen dagegen, worauf schon der höhere Schmelzpunkt ihres Chlorhydrates (220—221°) hinweist, ein Gemisch beider Formen in Händen gehabt haben, denn ihre Base zeigt den Schmp. 151.5—152.5°, den wir ungefähr auch erhalten, wenn wir die beiden Formen miteinander vermischen. Die beiden Basen geben keine Schmelzpunktniedrigung, der Mischschmelzpunkt liegt unrein dazwischen. Über die Ursache dieser Isomerie, die wir auch an einigen anderen Beispielen noch beobachtet haben, und die, wie wir glauben, durch die pyramidale Gestalt des gesättigten dreiwertigen Stickstoffs hervorgerufen wird, werden wir in Kürze berichten.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für gewährte Mittel zu Dank verpflichtet.

### Beschreibung der Versuche.

Einwirkung von Formaldehyd auf Tetrahydro-papaverin.

182 mg ( $\frac{1}{2}$  MMol) Tetrahydro-papaverin-chlorhydrat wurden in 1 ccm 2-n.Salzsäure gelöst, heiß mit 0.3 ccm 40-proz. Formalin versetzt und unter Rückfluß auf dem Wasserbade erwärmt. Nach 15 Min. wurde gekühlt. Dabei erstarrte das Ganze zu einem Brei feiner Nadeln, die beim Weitererhitzen wieder in Lösung gingen, bis auf einige wenige derbe Krystalle, die ungelöst blieben. Diese derberen Krystalle vermehrten sich im Laufe einer Stde. weiteren Erhitzens derart, daß nunmehr die Lösung auch bei 90—100° zum Brei erstarrte. Gekühlt, abgesaugt und auf Ton getrocknet: 176 mg = 93% d. Th.

#### $\beta$ -Norcoralydin-chlorhydrat.

1 g Tetrahydro-papaverin-chlorhydrat wurde in 4 ccm 2-n.Salzsäure gelöst, heiß mit 1.5 ccm 40-proz. Formalin versetzt und unter Rückfluß auf dem Wasserbade erwärmt. Nach 1-stdg. Erhitzen wurde gekühlt, wobei die in der Wärme völlig klar gebliebene Lösung zum milchigen Brei feiner Nadeln erstarrte. Abgesaugt und auf Ton getrocknet: 1.0 g. Schmp. 213° unt. Zers.

#### $\alpha$ -Norcoralydin-chlorhydrat.

1.0 g  $\beta$ -Norcoralydin-chlorhydrat ging mit etwa 5 ccm destilliertem Wasser beim Erwärmen glatt in Lösung. Gleich darauf aber schieden sich wieder derbere Krystalle ab, die nunmehr erst nach Zusatz von weiteren 10 ccm Wasser beim Kochen in Lösung zu bringen waren. Beim Erkalten krystallisierten wieder die derben Krystalle aus. Erhalten: 0.9 g. Schmp. 218—220°.

#### $\beta$ -Norcoralydin.

0.8 g des  $\beta$ -Norcoralydin-chlorhydrates vom Schmp. 213° wurden in Wasser kalt gelöst und kalt mit Sodalösung gefällt. Abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und auf Ton getrocknet. 0.7 g. Schmp. 158—159° unt. Zers. (Alkohol). Die Base kommt in derben, glasklaren Krystallen. Schon beim Wiederholen der Umkrystallisation oder nach unnötig langem Erhitzen kann es vorkommen, daß auch tieferschmelzende Base auskrystallisiert.

#### $\alpha$ -Norcoralydin.

0.9 g  $\alpha$ -Norcoralydin-chlorhydrat vom Schmp. 218—220° wurden in kaltem Wasser gelöst und die Base ebenfalls mit kalter Sodalösung in Freiheit gesetzt. Sie kam hierbei bereits krystallin heraus. 0.7 g. Schmp. 146° unt. Zers. (Alkohol). Die Base kommt aus der alkohol. Lösung in schönen Nadeln, die oft zu Drusen vereinigt sind. Bei längerem Stehenlassen oder Erhitzen der Lösung, ebenso beim Wiederholen der Umkrystallisation treten mehr und mehr die derben Krystalle der höherschmelzenden Form auf. Der Mischschmelzpunkt von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Norcoralydin liegt unscharf bei etwa 152°. Eine Depression tritt somit nicht ein.

#### Umwandlung von $\alpha$ - in $\beta$ -Norcoralydin.

Durch Verreiben: Verreibt man die Base vom Schmp. 146° im Mörser, dann ist deutlich spürbar, daß mit der Substanz eine Veränderung vor sich

geht. Das trockne Krystallpulver scheint vorübergehend an der Wand zu kleben. Der Schmp. des verriebenen Produktes ist nunmehr 155—156° unt. Zers.

Durch Umkrystallisation: Während durch Verreiben nur die Base vom Schmp. 146° in die vom Schmp. 158° überführbar ist, kann beim Lösen in Methanol oder Äther und Wiedereinengen, sowohl aus der tiefer schmelzenden die höher schmelzende Base erhalten werden, als auch umgekehrt. Häufig entstehen daher Gemische.

#### Derivate von $\alpha$ -Norcoralydin.

Chlorhydrat: Übergießt man die Nadeln der Base vom Schmp. 146° mit 2-n. Salzsäure, so fallen nach einiger Zeit aus der überstehenden klaren Lösung feine Nadeln aus. Die Base, die zusammengeballt am Boden liegt, geht in der Kälte nur schwer vollständig in Lösung. Das gebildete Chlorhydrat wird daher durch Dekantieren gewonnen. Auf Ton getrocknet, Schmp. 218—220° unt. Zers. In Wasser kalt gelöst und mit Soda ebenfalls kalt gefällt, wird wieder  $\alpha$ -Base vom Schmp. 146° zurückerhalten. Bringt man die Base heiß in Lösung, dann erhält man natürlich ebenfalls das Chlorhydrat vom Schmp. 218—220°.

Pikrat: Versetzt man die kalt gesättigte Lösung des  $\alpha$ -Norcoralydins in Methanol mit methylalkohol. Pikrinsäure, so scheiden sich nach wenigen Stdn. feine, rotorangefarbige Nadeln ab. Abgesaugt und mit wenig Methanol nachgewaschen und auf Ton getrocknet. Ausbeute quantitativ. Schmp.: 138—140°.

#### Derivate von $\beta$ -Norcoralydin.

Chlorhydrat: Übergießt man die Base vom Schmp. 158° mit 2-n. Salzsäure, so scheidet sich in dem Maße, wie die Base in Lösung geht, das Chlorhydrat in so feinen Nadelchen ab, daß die Lösung milchig getrübt erscheint und bald zu einem Brei erstarrt. Nach 24 Stdn. ist die Umwandlung quantitativ. Es wird abgesaugt und auf Ton getrocknet. Schmp. 217—220°. Löst man dieses Chlorhydrat in Wasser und fällt mit Soda, so bleibt eine Base vom unscharfen Schmp. 149—152°. Also muß beim Umwandeln in das Chlorhydrat bereits ein Gemisch beider Basen entstanden sein.

Pikrat: Versetzt man die kalt gesättigte methylalkohol. Lösung der  $\beta$ -Base vom Schmp. 158° mit Pikrinsäure in Methanol, dann fallen im Gegensatz zur  $\alpha$ -Base, hellgelbe, zu kugeligen Drusen vereinigte Nadeln aus. Abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und auf Ton getrocknet. Ausbeute fast quantitativ. Schmp. 109—110° unt. Zers. Beim Umkrystallisieren aus Alkohol wurde ein bei 120—125° unscharf schmelzendes, aber noch gelbes Pikrat gewonnen, das somit schon zum Teil umgewandelt sein dürfte.