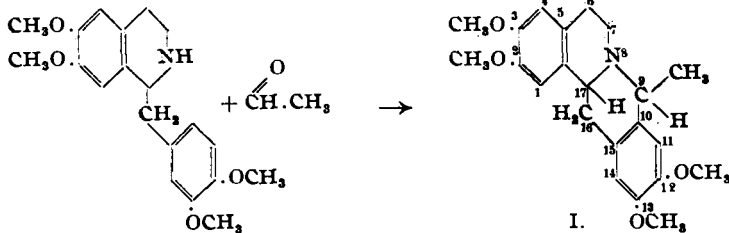


352. Georg Hahn und Hans Joachim Schuls: Dimorphismus des Coralydins.

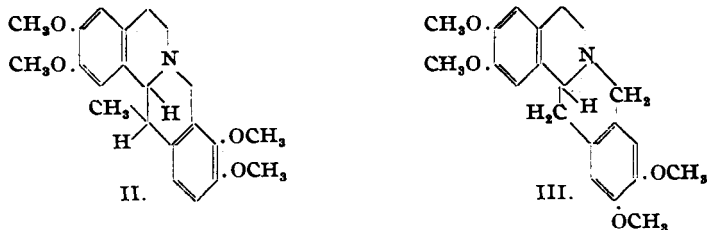
[Aus d. Institut für Organ. Chemie d. Universität Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 6. September 1938.)

Durch Einwirkung von Acetaldehyd auf Tetrahydro-papaverin haben A. Pictet und St. Malinowski¹⁾ zwei isomere Basen der Formel I erhalten,



die sie mit α - (Schmp. 148°) und β -Coralydin (Schmp. 115°) bezeichneten, und von denen sie das α -Chlorhydrat (Schmp. 254°), α -Pikrat (Schmp. 134°) und das β -Chlorhydrat (Schmp. 229—231°) beschrieben.

Sie sahen in dieser Isomerie ein völliges Analogon zu den beiden Formen des Corydalins II, die G. Gadamer²⁾ bei der Hydrierung von Dehydro-corydalin erhalten und als Meso-corydalin (Schmp. 158°) und Iso-corydalin (Schmp. 135°) bezeichnet hatte.



In beiden Stoffen, dem Coralydin sowohl als auch im Corydalin, sind am C-Atom 9 und 17 bzw. am C-Atom 16 und 17 zwei ungleiche Asymmetrie-Zentren vorhanden, so daß von beiden Alkaloiden je zwei Racemformen zu erwarten sind. Mit Gadamer glaubten auch Pictet und Malinowski in den geschilderten Isomeren diese beiden Racemformen vor sich zu haben. Beide Autoren haben versucht, diese Racemate in die optisch aktiven Komponenten zu zerlegen, was aber aus unbekanntem Gründen weder mit *d*-Bromcampher-sulfonsäure noch mit Chinasäure gelang.

Gemeinsam mit W. Kley³⁾ hat nun G. Hahn beim Norcoralydin III zwei Isomere aufgefunden, die keine Racemformen sein konnten, da das Norcoralydin nur ein asymmetrisches C-Atom — an C¹⁷ — aufweist, außerdem aber die beiden Isomeren, das α -Norcoralydin (Schmp. 146°) und das β -Norcoralydin (Schmp. 158°) ineinander umwandelbar sind.

¹⁾ B. **46**, 2688 [1913].

²⁾ G. Gadamer, Arch. Pharmaz. **240**, 19 [1902].

³⁾ G. Hahn u. W. Kley, B. **70**, 685 [1937].

Die Ähnlichkeit im Aufbau des Norcoralydins, Coralydins und Corydalins legte den Gedanken nahe, daß diese von den genannten Autoren beschriebenen Isomeren u. U. ebenfalls ineinander überführbar seien, womit weitere Beispiele für diese bisher ungeklärte Isomerieerscheinung beigebracht würden. Diese Vermutung hat sich in der Tat — vorläufig für das künstlich zugängliche Coralydin — bestätigt. Die beiden isomeren Coralydine sind also nicht die beiden möglichen Racemformen, wie Pictet und Malinowski annahmen, sondern es liegt hier dieselbe Dimorphieerscheinung vor, wie sie erstmals von G. Hahn und W. Kley³⁾ beim Norcoralydin und dann von H. W. Bersch und W. Seufert⁴⁾ beim Tetrahydro-berberin und beim Canadin beobachtet worden ist.

Die Kondensation von Tetrahydro-papaverin mit Acetaldehyd verläuft zwar — wie Pictet und Malinowski schon feststellten — nicht so glatt wie mit Formaldehyd. Während Formaldehyd schon unter den sogenannten physiologischen Bedingungen bei p_H 4 in 18 Stdn. über 80% des labilen β -Norcoralydin-chlorhydrats liefert, reagiert Acetaldehyd unter den gleichen Bedingungen praktisch überhaupt nicht. Erst beim Erhitzen in salzsaurer Lösung kann man die Kondensation — entsprechend den Angaben von Pictet und Malinowski, die wir bestätigen konnten — erzwingen. Wir erhielten in etwa 82-proz. Ausbeute das Coralydin-chlorhydrat-Gemisch, aus dem sich das α -Isomere vom Schmp. 254° — als in Wasser bzw. verd. Salzsäure schwer löslich — krystallin ausscheidet, während in der Mutterlauge unmittelbar nach beendeter Kondensation das leicht lösliche β -Isomere vom Schmp. 229—231° gelöst bleibt und sich nach längerem Stehenlassen allmählich völlig in das α -Isomere umwandelt.

Die Daten der beiden isomeren Coralydine und ihrer Salze sind in Tafel 1 zusammengestellt. Die Umwandlungsmöglichkeiten sind durch Pfeile zum Ausdruck gebracht.

Tafel 1.

	α -Coralydin Schmp.		β -Coralydin Schmp.
Freie Base	148°	←	unter 100°; sehr unbeständig, wandelt sich ¹⁾ sofort in die α -Form um.
Chlorhydrat	254° *	⇒	229—231° *
Bromhydrat	231—233°	→	219—221°
Jodhydrat	230—231°	⇒	218—219°
Pikrat	134° *	←	118—121°

Die mit * bezeichneten Schmelzpunkte sind bereits von Pictet und Malinowski angegeben und von uns wiedergefunden worden. Den Schmelzpunkt der β -Base geben die genannten Autoren zu 115° an. Wir glauben aber annehmen zu können, daß in diesem Präparat ein schon zum Teil in die α -Form umgewandeltes Produkt vorgelegen haben muß. Bei allen unseren Versuchen schmolz nämlich die krystalline, rohe β -Base stets unter 100°, nach dem ersten Umkrystallisieren aus verd. Alkohol aber schon zwischen 115° und 125°, um nach der zweiten Umkrystallisation schon den reinen Schmp. der α -Base von 148° zu zeigen. Sämtliche Schmelzpunkte sind im zugeschmolzenen Röhrchen am Normalthermometer genommen worden.

¹⁾ B. 70, 1121 [1937].

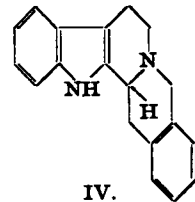
Zwischen den beiden Isomeren stellt sich ein von der Temperatur, hauptsächlich aber vom Lösungsmittel abhängiges Gleichgewicht ein. Löst man beispielsweise reines α -Coralydin-chlorhydrat (Schmp. 254^o) in heißem Wasser und läßt wieder erkalten, dann krystallisiert zwar die im kalten Wasser schwer lösliche α -Form wieder aus, aber die Mutterlauge, im Hochvakuum bei gewöhnlicher Temperatur eingeengt, ergibt β -Chlorhydrat vom Schmp. 229—231^o. Läßt man diese Mutterlauge aber längere Zeit stehen, so scheiden sich aus ihr stets neue Mengen α -Chlorhydrat aus.

Die gleiche Erscheinung beobachtet man, wenn man von reiner β -Form — die im Wasser spielend löslich ist — ausgeht; schon nach kurzer Zeit beginnen sich die in Wasser schwer löslichen Krystalle der α -Form auszuscheiden. Im Methanol liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt. Hierin ist die in Wasser schwer lösliche α -Form spielend löslich. Sofort aber, nachdem alles gelöst ist, häufig auch schon früher, erstarrt das Ganze zum Brei von in kaltem Methanol schwer löslichem β -Chlorhydrat, während sich in der Mutterlauge nur noch eine kleine Menge α -Chlorhydrat befindet.

Man hat es somit durch Lösen der Chlorhydrate in Wasser oder in Methanol ganz in der Hand, entweder das α - oder das β -Isomere darzustellen. Das Gleichgewicht verschiebt sich stets zugunsten des in dem betreffenden Lösungsmittel schwer löslichen Isomeren.

Wie die Chlorhydrate verhalten sich auch die Jodhydrate. Aus heißem Wasser krystallisiert — gleich welches Isomere man löst — stets die schwerlösliche β -Form vom Schmp. 218—219^o. Aus Methanol dagegen die α -Form vom Schmp. 230—231^o.

Bei den, in einer der folgenden Abhandlungen, gemeinsam mit A. Hansel dargestellten Yobyrynsystemen (IV) ist der Stickstoff genau so wie im Berbinsystem in zwei 6-Ringe eingebaut. Hier konnte aber kein Anhaltspunkt für das Auftreten von zwei ineinander überführbaren Isomeren gefunden werden.



Beschreibung der Versuche.

Tetrahydropapaverin.

Trotz mehrfacher Wiederholung gelang es uns nicht, Papaverin nach der Vorschrift von F. L. Pyman⁶⁾ zum Tetrahydropapaverin zu reduzieren. Ob das an dem uns zur Verfügung stehenden Zinn liegt, muß dahingestellt bleiben. Jedenfalls wird ein sehr großer Teil des Alkaloids durch das Kochen mit Salzsäure entmethyliert. Um das Zinn zu umgehen, haben wir die von W. Awe und H. Unger⁷⁾ zur Reduktion der Berbintypen angewendete Methode mit amalgamiertem Zink-Cadmium-Gemisch mit gutem Erfolg auf Papaverin übertragen.

Ein Gemisch von Zink-Spänen und Cadmium in grober Pulverform im Verhältnis 7:3 wurde $\frac{1}{4}$ Stde. in einer warmen, 5-proz. Quecksilberchlorid-Lösung amalgamiert, abgespült, getrocknet und aufbewahrt.

⁶⁾ Journ. chem. Soc. London **95**, 1614 [1909].

⁷⁾ B. **70**, 473 [1937].

Die Lösung von 10 g Papaverin in 100 ccm Eisessig, 100 ccm 2-n.H₂SO₄ und 100 ccm Wasser wurde mit 50 g des Zink-Cadmium-Gemisches gekocht und in Abständen von je 2 Tagen 2-mal mit weiteren je 50 g Metallgemisch — insgesamt also 150 g — versetzt. Nach etwa einer Woche war die anfangs schwach gelbliche Lösung farblos geworden. Es wurde von den Metallresten filtriert und mit großem Überschuß von konz. Ammoniak ammoniakalisch gemacht. Die ölig ausgefallene Base wurde mit Äther aufgenommen, der Äther verdampft und der Rückstand zur Entfernung entmethylierter Produkte mit starker Kalilauge aufgekocht. Nach dem Erkalten wurde die Base erneut mit Äther aufgenommen, über KOH getrocknet und der Äther abgedampft. Das so erhaltene Tetrahydropapaverin wurde zur Reinigung am besten mit 28 ccm 3-n.HCl übersättigt, durch kurzes Aufkochen gelöst, erkalten gelassen und das in derben Krystallen ausgeschiedene Chlorhydrat abgesaugt. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methanol wurden 5.8 g = 52% reines wasserfreies Tetrahydropapaverinchlorhydrat vom Schmp. 217—219° gewonnen. Pikrat und Jodhydrat zeigten die in der Literatur angegebenen Schmelzpunkte von 161—162° bzw. 259—260°.

Die in Freiheit gesetzte Base erstarrte, ohne destilliert worden zu sein, nach einigem Stehenlassen vollständig und zeigte den Schmp. 70°.

Einwirkung von Formaldehyd auf Tetrahydropapaverin bei 25° in Abhängigkeit vom p_H der Lösung.

Wie Hahn und Kley⁴⁾ zeigten, bildet sich bei der Einwirkung von Formaldehyd auf Tetrahydropapaverin bei 100° und in 2-n. Salzsäure das β-Isomere des Norcoralydins. Auch die in den folgenden, tabellarisch zusammengestellten Versuchen erhaltenen Chlorhydrate sind reine β-Form des Norcoralydins. Sie zeigen den Schmp. 214—216°. 0.1 g löst sich leicht in 0.5 ccm Wasser. Beim Erhitzen scheiden sich dann nach kurzer Zeit derbe Krystalle ab, bis sich die Lösung zum Brei verdickt. Das nunmehr auskrystallisierte Chlorhydrat zeigt den Schmelzpunkt des α-Chlorhydrats (220—222°) und ist nur nach Zugabe von 1 ccm Wasser wieder in Lösung zu bringen. Ebenso wird aus dem zuerst erhaltenen Chlorhydrat die β-Base vom Schmp. 158° erhalten, während nach der Umwandlung die α-Base mit dem Schmp. 146° auftritt.

Tafel 2.

a ccm Lösung	b p _H	c Beginn der Krystallisat.	d		e		f Ausbeute in %
			I. Krystallisation Zeit	Menge in g	II. Krystallisation Zeit	Menge in g	
2.2	3.5	12 Stdn.	5 Tage	0.12	—	—	60
2.8		12 Stdn.	5 1/2 Tage	0.116	—	—	58
2.0	4.0	„	18 Stdn.	0.164	4 Tage	0.176	88
2.0		12 Stdn.	2 1/2 Tage	0.082	40 Tage	0.090	45
1.8	5.0	„	9 1/2 Tage	0.125	16 1/2 Tage	0.138	68
2.0	6.0	18 Stdn.	5 Tage	0.067	—	—	33
2.0	7.0	Durch Reiben n. 4 Tagen	5 Tage	0.019	—	—	9

0.19 g (0.5 M.M.) Tetrahydro-papaverin-chlorhydrat wurden jeweils in Wasser gelöst, das in Spalte b verzeichnete p_H durch Zusatz von Salzsäure

bzw. Sodalösung eingestellt, 0,4 ccm Formalinlösung zugesetzt und die Lösung auf die in Spalte a angegebene Verdünnung gebracht. Die Ansätze blieben verschlossen im Thermostaten bei 25°.

Bei p_H 6 und 7 färbten sich die Lösungen gelb, und das auskristallisierende Kondensationsprodukt war unrein.

Einwirkung von Acetaldehyd auf Tetrahydropapaverin.

Je 0,19 g (0,5 M.M.) Tetrahydropapaverin-chlorhydrat wurden mit dem 8-fachen Überschuß frisch destillierten Acetaldehyds bei einem p_H von 2,4 und 4, in 2,0 ccm Lösung bei 25° im Thermostaten belassen. Nach einem Monat hatten sich die Lösungen gelb gefärbt. Die wenigen ausgeschiedenen Krystalle erwiesen sich als unverändertes Tetrahydropapaverin-chlorhydrat. Aus den Lösungen selbst wurde mit Soda die Base gefällt, ausgeäthert, getrocknet und der Äther verdampft. Nach längerem Stehenlassen wurde der Rückstand fest und zeigte den Schmp. 70° des Tetrahydropapaverins. Im Gegensatz zu Formaldehyd trat mit Acetaldehyd keine Kondensation unter diesen milden Bedingungen ein.

Gewinnung der isomeren Coralydine: 3,8 g ($\frac{1}{100}$ Mol) Tetrahydropapaverin-chlorhydrat wurden im Gemisch von 25 ccm Wasser und 20 ccm konz. Salzsäure heiß gelöst und unter Rückfluß auf dem siedenden Wasserbad alle 20 Min. mit je 1,4 ccm frisch destilliertem Paraldehyd versetzt, bis zusammen 4,2 ccm, d. i. etwa die 10-fache Menge der theoretisch erforderlichen, zugesetzt waren. Nach 1-stdg. Erwärmen, wobei sich die Lösung braun gefärbt hatte, wurde von geringen Mengen schwarzer Verunreinigungen filtriert und über Nacht unter Eiskühlung stehengelassen. Der ausgeschiedene Brei feiner Nadeln wurde abgesaugt und auf Ton getrocknet. Nach einer Woche hatten sich aus dem Filtrat noch weitere Krystallmengen abgeschieden. Insgesamt erhalten: 3,34 g = 82% d. Th. Der Schmp. dieses Rohproduktes lag unscharf zwischen 230° und 245°.

α -Coralydin-chlorhydrat: 0,5 g des oben gewonnenen — anscheinend an β -Form reichen Rohproduktes — wurden rasch in 10 ccm Wasser gelöst und filtriert. Aus dem Filtrat schieden sich sehr bald feine Nadeln aus, die bald das Ganze zum Brei erstarren ließen. Nach etwa 2-stdg. Stehenlassen wurde abgesaugt und auf Ton getrocknet. Erhalten: 0,2—0,3 g. Schmp. zwischen 245—250°. Aus dem Filtrat schieden sich nach längerem Stehenlassen, nach erneuter Einstellung des Gleichgewichtes weitere Mengen rohen α -Chlorhydrates ab.

Rein läßt sich das α -Coralydin-chlorhydrat gewinnen, wenn man in Wasser kurz aufkocht und das Salz durch Zusatz weniger Tropfen konz. Salzsäure zur Abscheidung bringt. Schon in der Hitze kommen dann schöne farblose Krystalle vom Schmp. 254°.

α -Coralydin: 0,2 g reines α -Coralydin-chlorhydrat wurden kalt in möglichst wenig destilliertem Wasser gelöst und mit Soda die mikrokrystallin ausfallende Base gefällt. Abgesaugt, gut gewaschen und auf Ton getrocknet. Erhalten 0,14 g. Schmp. 144—145°. Aus heißem verd. Alkohol: Schmp. 148°.

α -Coralydin-bromhydrat: 0,1 g reines β -Coralydin-chlorhydrat wurde kalt in möglichst wenig Wasser gelöst und mit etwas mehr als der berechneten Menge Bromkaliumlösung versetzt. Aus der anfangs gallertartig erstarrten Lösung begannen sich

bald Krystalle abzuscheiden. Als alles von feinen Nadeln durchsetzt war, wurde abgesaugt und auf Ton getrocknet. Schmp. 231—233°.

Beim Versuch der Umkrystallisation aus Wasser oder verd. Bromwasserstoff trat Umwandlung in die β -Form ein (Schmp. 219—221°).

α -Coralydin-jodhydrat: Je 0.1 g reines α - und β -Coralydin-chlorhydrat wurden kalt in möglichst wenig Wasser gelöst und mit etwas mehr als der berechneten Menge Jodkaliumlösung versetzt. Die in beiden Fällen als Brei feiner Nadeln ausfallenden Jodhydrate wurden abgesaugt und auf Ton getrocknet. Ausbeute quantitativ. Schmp. 228—229° in beiden Fällen.

Durch Verrühren dieses Rohproduktes in warmem Methanol erhielt man ein reines α -Jodhydrat vom Schmp. 230—231°.

α -Coralydin-pikrat: Bei der Umkrystallisation von β -Coralydin-pikrat aus wäßriger Pikrinsäurelösung erhielt man ein in feinen Nadeln ausfallendes Pikrat, das, abgesaugt und auf Ton getrocknet, den Schmp. 134° zeigte.

β -Coralydin-chlorhydrat: Aus dem Filtrat, das bei der Gewinnung des α -Coralydin-chlorhydrates nach dessen Entfernung verblieb, erhielt man β -Coralydin-chlorhydrat, wenn man die Lösung möglichst sofort im Hochvakuum bei gewöhnlicher Temperatur auf etwa 1 ccm einengte. Es entstand ein Brei wieder leicht in Wasser löslicher Nadeln, die, abgesaugt und auf Ton getrocknet, einen Schmp. von 225—230° zeigten: 0.07—0.1 g. Durch Umkrystallisieren aus Methanol oder Umfällen aus Methanol-Essigester konnte das Produkt gereinigt werden. Ja schon das einfache Verrühren mit Methanol, worin es im Gegensatz zum α -Isomeren schwer löslich ist, führte zu schmelzpunktreinem β -Coralydin-chlorhydrat. Schmp. 229—231°. Am einfachsten wird natürlich α -Chlorhydrat durch Umkrystallisieren aus Alkohol in das β -Isomere übergeführt.

β -Coralydin: 0.06 g β -Coralydin-chlorhydrat wurden kalt in 2 ccm Wasser gelöst, die Base möglichst noch unter Kühlung mit Soda gefällt, sofort abgesaugt und auf Ton getrocknet. Das so gewonnene Produkt, das krystallin war, schmolz stets unscharf unter 100°. Ließ man nach dem Ausfällen einige Zeit stehen, so war der Schmelzpunkt durch teilweise erfolgte Umwandlung in das α -Isomere höher. Erhalten 0.04 g. Jeder Versuch der Umkrystallisation aus indifferenten organischen Lösungsmitteln oder aus Alkohol führte stets zur reinen α -Form.

β -Coralydin-bromhydrat: Durch Umkrystallisieren des α -Coralydin-bromhydrates (Schmp. 231—233°) aus heißem Wasser oder verd. Bromwasserstoffsäure erhielt man die feinen Nadeln des β -Bromhydrates vom Schmp. 219—221°.

β -Coralydin-jodhydrat: Durch längeres Kochen des bei der Gewinnung des α -Jodhydrates anfallenden Rohproduktes vom Schmp. 228—229° in verd. Jodwasserstoffsäure erhielt man ein etwas schwerer lösliches Salz vom Schmp. 218—219°, der sich bei wiederholtem Umkrystallisieren nicht änderte.

β -Coralydin-pikrat: Je 0.1 g reines α - und β -Coralydin-chlorhydrat wurden kalt in möglichst wenig Wasser gelöst und mit wäßriger Pikrinsäurelösung versetzt. Das als mikrokrySTALLINER Niederschlag ausgefallene Pikrat wurde abgesaugt, gewaschen und auf Ton getrocknet. Schmp. 118—121°.

Erwärmte man oder krystallisierte aus wäßriger Pikrinsäure um, so erhielt man reine α -Form.

Optische Untersuchungen: Eine Änderung des Brechungsindex einer 1-proz. wäßrigen Lösung der Isomeren vor und nach der Umwandlung war nicht zu beobachten.