

Über die Synthese von berberinartigen Basen aus Verbindungen vom Typus des Tetrahydro-papaverins

Von

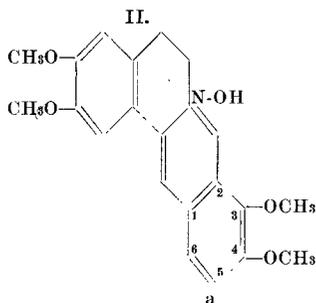
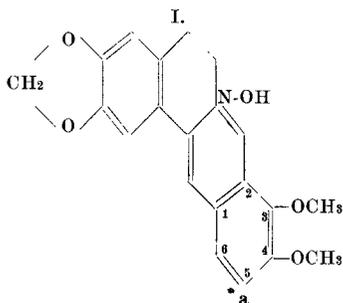
Ernst Späth, w. M. d. Akad. d. Wiss., und Erich Kruta

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien

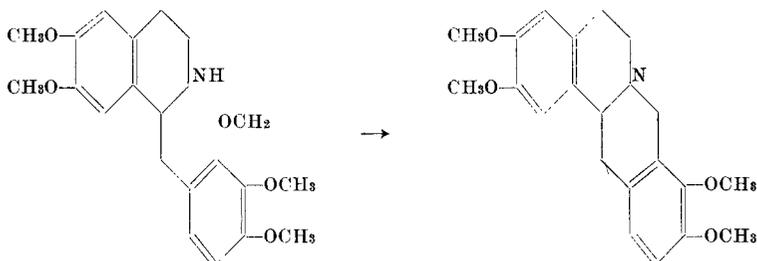
(Vorgelegt in der Sitzung am 12. Juli 1928)

Allgemeines.

Alle bisher aufgefundenen Alkaloide vom Berberintypus, so Berberin (Formel I), Palmatin (II) und andere, sind derart ge-

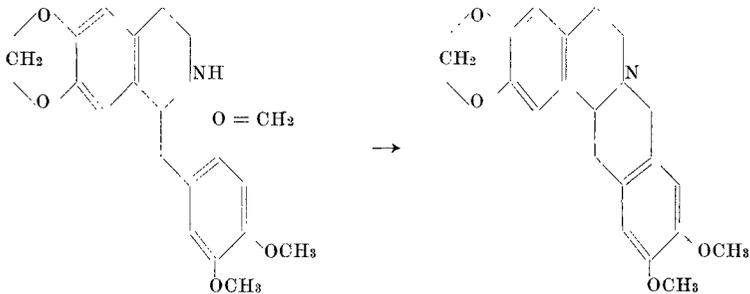


baut, daß die am unteren Benzolkern *a* befindlichen Methoxyl- oder Methylendioxy-Gruppen an den Stellen 3 und 4 dieses Ringes angeordnet sind. Man hat bald vermutet, daß der Aufbau dieser Basen in der Pflanze durch Kondensation von Verbindungen von der Art des Tetrahydro-papaverins mit Formaldehyd erfolgen werde, was im Falle der phytochemischen Synthese des Tetrahydro-palmatins die folgende Umsetzung ergeben würde:

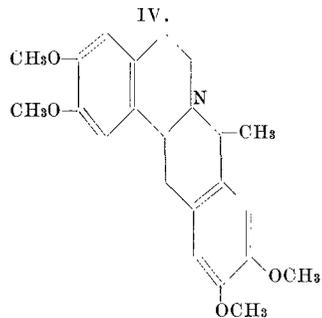
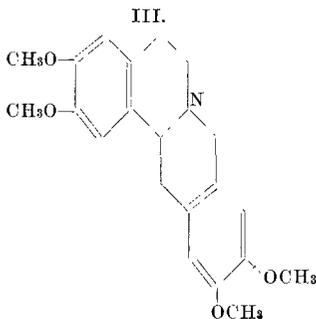


Die so gebildeten Tetrahydroverbindungen treten dann entweder als solche in Form von optisch aktiven Alkaloiden auf oder werden durch Oxydationsprozesse in inaktive quaternäre Verbindungen überführt. Als man daranging, diese Synthese im Laboratorium durchzuführen, stieß man auf Ergebnisse, welche

mit der ausgesprochenen Hypothese im Widerspruch standen. Zwar hatten Pictet und Gams¹ im Jahre 1911 eine Synthese des Tetrahydro-berberins beschrieben, bei der sie durch Einwirkung von Methylal und Salzsäure auf Veratryl-norhydrohydrastinin die künstliche Darstellung dieser Base erreicht haben wollten. Wie aber vor einigen Jahren Hawthorth, Perkin und Rankin² gezeigt haben, entsteht bei der von Pictet mitgeteilten Einwirkung nicht Tetrahydro-berberin, sondern eine bei der gleichen Temperatur schmelzende isomere Base, in der die beiden Methoxygruppen des unteren Benzolkernes bei 4 und 5 angegliedert sind. Die Kondensation war in der folgenden Weise vor sich gegangen:



Diese Versuche zeigten also, daß die Kondensation nicht so verlief, wie man anfänglich erwarten konnte. Mit diesem Ergebnis standen die Resultate der Synthese anderer berberinartiger, in der Natur nicht vorkommender Stoffe im besten Einklang. So erhielten Pictet und Tsan Quo Chou³ bei der Kondensation von Tetrahydro-papaverin mit Methylal und Salzsäure kein Tetrahydro-palmatin, sondern das isomere Norcoralydin (Formel III). Bei der Einwirkung von Acetal und Salzsäure auf Tetrahydro-papaverin beobachteten Pictet und Malinowski⁴ keine Bildung eines der razemischen Corydaline, sondern das Entstehen der isomeren Coralydine (Formel IV).



¹ B. 44, 2480 (1911).

² Soc. 125, 1675 (1924).

³ B. 49, 370 (1916).

⁴ B. 46, 2638 (1913).

Kondensiert man also Verbindungen vom Typus des Tetrahydro-papaverins mit Aldehyden, so greifen dieselben nicht an der Stelle 2 des Benzylkomplexes ein, sondern der Ringschluß wird bei 6, also in *p*-Stellung zu einer Methoxygruppe, herbeigeführt. Obzwar diese Ergebnisse die mitgeteilten Ansichten über die Bildung von berberinartigen Verbindungen nicht bestätigten, schien es uns, daß dieser Hypothese doch ein verwendbarer Kern zugrunde liegen müsse. Die Arbeiten, die wir in den letzten Jahren über höher molekulare Alkaloide durchgeführt haben, machten uns plausibel, daß die Bildung der vielen Alkaloiden zugrunde liegenden komplizierten Ringsysteme aus den nicht oder nur partiell methylierten Bausteinen vor sich geht und daß erst nach Vollzug der Ringschlüsse weitere Methylierung einsetzt und zum natürlichen Alkaloid führt. Als Folge dieser Überlegungen haben wir geprüft, wie sich das vollständig entmethylierte Tetrahydro-papaverin bei der Kondensation mit Formaldehyd verhält, ob hier wieder Ringschluß zum Norcoralydin oder auch Bildung von Tetrahydro-palmatin in Form ihrer entmethylierten Verbindungen eintritt.

Zunächst haben wir die Versuche von Pictet und Tsan Quo Chou, die zur Darstellung des Norcoralydins führten, genauer durchgearbeitet, um festzustellen, ob bei dieser Umsetzung das Tetrahydro-palmatin wenigstens in untergeordneter Menge neben dem Norcoralydin gebildet werde. Hierbei wurden einige Ergebnisse erzielt, welche von den Angaben Pictets abwichen. Arbeitet man nach der Vorschrift dieser Autoren, so erreicht man nicht die von ihnen angegebene Ausbeute von Norcoralydin (80–85%), sondern gewinnt nur 46% an dieser Base. Auch liegt der Schmelzpunkt des reinen Norcoralydins nicht bei 157–158°, sondern bei 151.5–152.5°. Trotz sorgfältiger Untersuchung aller Fraktionen konnte bei dieser Reaktion keine Spur von Tetrahydro-palmatin gefunden werden. Von Stoffen berberinartiger Struktur entstand ausschließlich Norcoralydin.

Hierauf ließen wir Formaldehyd auf Tetrahydro-papaverin unter geänderten Bedingungen einwirken. Die verdünnte Lösung des Chlorhydrates dieser Base wurde nicht mit einem so großen Überschuß von Formaldehyd wie bei den Versuchen von Pictet und Tsan Quo Chou, sondern nur mit der doppelten der für die Kondensation berechneten Menge bei 100° reagieren gelassen. Bei dieser Umsetzung erzielten wir eine gute Ausbeute an Norcoralydin, sie betrug 69%. Dies weist darauf hin, daß auf dem von uns beschriebenen Weg bessere Ausbeuten an diesen Basen erreicht werden als nach der von Pictet angegebenen Methode, bei der Nebenreaktionen in erhöhtem Maße eintreten können. Aber auch hier gab die genaue Durcharbeitung des Versuches nicht die geringste Menge Tetrahydro-palmatin.

Nun haben wir Tetrahydro-papaverolin mit Formaldehyd reagieren gelassen. Diese Base erhält man, wenn man Tetrahydro-papaverin mit der 10fachen Menge rauchender Salzsäure 5 Stunden

auf 150—155° erhitzt. Das schwer lösliche Chlorhydrat erlaubte eine leichte Reinigung dieser Verbindung. Die verdünnte wässrige Lösung dieses Salzes wurde mit der 1½fachen der berechneten Menge Formaldehyd 5 Stunden auf 100° erhitzt und das vom Lösungsmittel befreite Reaktionsprodukt nach dem Abbinden der Salzsäure in absolut methylalkoholischer Lösung mit überschüssigem Diazomethan methyliert. Aus dem Methylierungsprodukt wurden etwa 15% eines Gemisches erhalten, das völlig methyliert war und bei ungefähr derselben Temperatur im Hochvakuum destillierte wie Tetrahydro-palmatin und Norcoralydin. Aus der ätherischen Lösung der Basen, die durch ihre schwer löslichen Chlorhydrate abgeschieden worden waren, kristallisierte fast reines Norcoralydin. Der Rest dieser Basen wurde aus 1%iger Salzsäure kristallisieren gelassen, wobei das Norcoralydin als Chlorhydrat in der Hauptsache zur Abscheidung gelangte. Durch Stehenlassen der salzsauren Lösung im Eisschrank, ferner Erhöhung der Salzsäurekonzentration wurden weitere Salzausscheidungen erhalten, die fast reines Tetrahydro-palmatin-chlorhydrat vorstellten. Umlösen der freien Base führte zu völlig reinem Tetrahydro-palmatin. Norcoralydin und Tetrahydro-palmatin entstehen hiebei in fast gleichen Mengen.

Es liegt also als Ergebnis vor, daß Tetrahydro-papaverin mit Formaldehyd ausschließlich unter Bildung von Norcoralydin reagiert, daß aber bei der Umsetzung des an den Methoxygruppen verseiften Tetrahydro-papaverins mit Formaldehyd und bei der nachherigen Methylierung neben Norcoralydin auch Tetrahydro-palmatin erhalten wird. Damit ist einerseits wahrscheinlich gemacht, daß die Synthese der berberinartigen Verbindungen in der Pflanze mit den völlig methoxylfreien oder nur partiell methylierten Ausgangsbasen vor sich geht, und andererseits ist hiedurch eine neue Synthese von Berberinen erreicht.

Experimentelles.

Kondensation des Tetrahydro-papaverins mit Methylal und Salzsäure.

Bei diesem Versuch wurde im wesentlichen nach Pictet und Tsan Quo Chou vorgegangen, nur wurde die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes genauer durchgeführt.

2.07 g Tetrahydro-papaverin wurden mit 10 cm³ Salzsäure ($d = 1.06$) am Rückflußkühler auf 100° erhitzt und im Laufe einer Stunde 4.2 g Methylal hinzutropfen gelassen. Hierauf wurde mit Wasser auf 50 cm³ verdünnt und mit einer Spur Norcoralydin-chlorhydrat geimpft. Die hiebei gebildete Fällung wurde nach einstündigem Stehen abgesaugt und mit 2%iger Salzsäure gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde aus 1%iger Salzsäure umgelöst und nach mehrstündigem Stehen von der Mutterlauge getrennt. Dieses Salz wog 0.90 g und schmolz im offenen Röhrchen

bei 220—221°, während Pictet für das Norcoralydinchlorhydrat den Schmelzpunkt mit 213° bestimmte. Jedenfalls ist der Schmelzpunkt dieses Stoffes von der Geschwindigkeit des Erhitzens sehr abhängig. Eine kleine Menge dieses Salzes wurde in wässriger Lösung mit Ammoniak versetzt, wobei eine amorphe Fällung eintrat, die beim Zufügen von wenig Äther und einigem Stehen völlig kristallisierte. Die getrocknete Base schmolz im Vakuumröhrchen bei 151·5—152·5° und war völlig rein. Beim Umlösen aus Äther trat keine Erhöhung des Schmelzpunktes ein. Daß in der erhaltenen Verbindung kein Tetrahydro-palmatin vorlag, erwies der Mischschmelzpunkt mit dieser Base, der bei 128—134° lag.

3·021 *mg* Substanz gaben 8·011 *mg* AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{21}H_{25}O_4N$. Ber. CH_3O 34·94%.

Gef.: CH_3O 35·04%.

Diese Base ist demnach sicher das von Pictet zuerst erhaltene Norcoralydin.

Die vereinigten Mutterlaugen wurden alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der durch Abdampfen erhaltene Rückstand wurde in 50 *cm*³ 8%iger Salzsäure gelöst und nach dem Hinzugeben einer sehr geringen Menge von Norcoralydinchlorhydrat über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Die erzielte Fällung wurde abgesaugt und mit 2%iger Salzsäure gewaschen. Sie wog 0·112 *g* und wurde aus wenig 1%iger Salzsäure umkristallisiert. Die aus diesem Salz gewonnene freie Base schmolz bei 146—148° und war mit dem Norcoralydin identisch.

Die durch Ausschütteln der verbleibenden Mutterlaugen erhaltenen Basenrückstände wogen 1·21 *g* und wurden zur Abscheidung der Verbindungen vom Berberintypus mit Jod in alkoholischer Lösung in quaternäre Jodide überführt. Die Base wurde in 20 *cm*³ Äthylalkohol gelöst, eine Lösung von 2 *g* Jod in 20 *cm*³ Alkohol hinzugefügt und im Einschlußrohr 4 Stunden auf 100° erhitzt. Dann wurde mit Wasser versetzt, der Alkohol durch Einengen vertrieben und durch vorsichtigen Zusatz von Natriumbisulfid das freie Jod abgebunden. Nun wurde die Lösung ammoniakalisch gemacht und mit viel Äther ausgeschüttelt. Ein Teil der quaternären Verbindung war in der wässrigen Lösung, während sich der andere ungelöst in der Flüssigkeit als Suspension befand. Diese Fraktion wurde durch Absaugen erhalten und dann die gelbe wässrige Lösung abgetrennt. Beide Partien wurden mit Zinkstaub und verdünnter Essigsäure erhitzt, bis die Lösung farblos wurde. Durch Versetzen mit überschüssiger Kalilauge und Ausschütteln mit Äther wurden die durch Reduktion der quaternären Verbindungen gebildeten tertiären Basen erhalten. Die aus beiden Fraktionen gewonnenen Basen wurden vereinigt, in 5 *cm*³ 3%iger Salzsäure gelöst und im Eisschrank über Nacht stehen gelassen. Die hiebei erzielte kristallinische Ausscheidung wog 0·075 *g* und gab eine bei 147—148° schmelzende Base, die nach dem Vermischen mit Norcoralydin keine Erniedrigung des

Schmelzpunktes zeigte. Also auch bei dieser Fraktion trat kein Tetrahydro-palmatin auf.

Die Gesamtausbeute an Norcoralydin-chlorhydrat war 1.087 g, das ist 46% der berechneten Menge.

Ringschluß des Tetrahydro-papaverins in verdünnter wässriger Lösung mit der doppelten der berechneten Menge Formaldehyds.

Durch diese Versuchsanordnung wollten wir den Verhältnissen im Pflanzenorganismus hinsichtlich der Konzentration der reagierenden Stoffe näher kommen, als es in dem Versuch Pictets zum Ausdruck gelangte, ferner hofften wir durch den geringen Überschuß von Formaldehyd Nebenreaktionen an der bereits gebildeten Base vom Typus des Tetrahydro-berberins vermeiden zu können.

2.4 g Tetrahydro-papaverin wurden in 10 cm³ Salzsäure (1 cm³ = 0.0424 g HCl) gelöst. Nach dem Verdünnen mit 100 cm³ Wasser wurden 17.4 cm³ wässriger Formaldehydlösung (1 cm³ = 0.0242 g Formaldehyd) hinzugegeben und durch 5 Stunden im Einschlußrohr auf 100° erhitzt. Das alkalisch gemachte Reaktionsprodukt wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Auszug wurde in 20 cm³ 5%iger Salzsäure gelöst, wobei bald Ausscheidung von Kristallen eintrat, deren Menge beim eintägigen Stehen im Eisschrank noch zunahm. Hierauf wurde abgesaugt, mit 2%iger Salzsäure gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene Chlorhydrat wog 1.82 g und stellte bereits reines Norcoralydin-chlorhydrat vor. Ein Teil des Salzes wurde in Wasser gelöst und nach dem Versetzen mit Ammoniak mit wenig Äther stehen gelassen. Nach dem langsamen Verdampfen des Äthers war das amorphe Produkt kristallinisch geworden. Die erhaltene Base schmolz bei 150—151° und stellte daher fast reines Norcoralydin vor. Der Mischschmelzpunkt mit Tetrahydro-palmatin zeigte eine starke Depression.

Die aus der Mutterlauge durch Alkalisieren und Ausschütteln mit Chloroform gewonnene Base wurde bei 0.01 mm Hg und einer Luftbadtemperatur von 220—250° destilliert, wobei 0.39 g übergingen. Dieses Produkt wurde in ähnlicher Weise wie im vorangehenden Versuch mit Jod in alkoholischer Lösung dehydriert, aus den quaternären Salzen durch Reduktion tertiäre Basen erhalten, aus denen mittels Salzsäure 0.06 g Chlorhydrat abgeschieden werden konnten. Auch diese Verbindung erwies sich als Norcoralydinchlorhydrat.

Die Gesamtausbeute an diesem Salz ist 1.88 g, das ist 69% der berechneten Menge.

Einwirkung von Formaldehyd auf das Tetrahydro-papaverolin.

Zur Darstellung des Tetrahydro-papaverolins haben wir Tetrahydro-papaverin durch fünfständiges Erhitzen mit der

10fachen Menge rauchender Salzsäure auf 150—155° im Einschlußrohr an den Methoxylgruppen verseift. Die erhaltene Ausscheidung wurde durch Lösen in heißem Wasser und Versetzen mit Salzsäure gereinigt, wobei das Chlorhydrat des Tetrahydropapaverolins als kristallinische Fällung gewonnen wurde. Die Eigenschaften dieser Verbindung stimmen mit den Angaben von Frank Lee Pym an⁵ überein.

2.1 g Tetrahydro-papaverolin wurden in 100 cm³ siedenden Wassers gelöst und in ein Bombenrohr eingefüllt. Noch bevor Ausscheidung von Kristallen eingetreten war, wurden 13.15 cm³ einer wässerigen Formaldehydlösung, die 0.315 g Formaldehyd enthielt, hinzugefügt und dann das zugeschmolzene Rohr 5½ Stunden auf 100° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde durch Eindampfen im Vakuum zur Trockene gebracht und der Rückstand durch Behandeln mit absolutem Methylalkohol und neuerliches Eindampfen völlig wasserfrei erhalten. Nun wurde in 200 cm³ absolutem Methylalkohol gelöst, eine Lösung von 0.145 g Natrium in 1.8 cm³ Methylalkohol zur Abbinding der Salzsäure hinzugefügt und dann Diazomethan, das unter Verwendung von absolutem Äther aus 18 cm³ Nitrosomethylurethan bereitet worden war, eingetragen. Nach zwei Tagen wurde 1 cm³ Nitrosomethylurethan zur Zerstörung des eventuell vorhandenen Natriumäthylates hinzugegeben. Dann wurde Äther und Alkohol bei gewöhnlichem Druck abdestilliert und der Rückstand bei 10 mm Hg und 100° getrocknet. Nun wurde neuerlich in 200 cm³ absolutem Methylalkohol gelöst und mit Diazomethan aus 20 cm³ Nitrosomethylurethan versetzt. Nach zweitägigem Stehen wurde zur Trockene gebracht, der Rückstand in verdünnter Essigsäure gelöst und nach dem Versetzen mit Zinkstaub drei Stunden am Wasserbade erhitzt. Hierauf wurde heiß filtriert, mit verdünnter, heißer Essigsäure nachgewaschen, alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die hierbei auftretende Emulsion wurde durch Filtrieren über eine dicke Lage eines Breies von Filtrierpapier geklärt. Beim Vertreiben des Chloroforms blieben 0.74 g Rohbase zurück. Da die Lösung dieses Produktes in Salzsäure nicht kristallisierte, wurde ein Reinigungsvorgang eingeschaltet, der einen Teil der Begleitstoffe entfernte. Die salzsaure Lösung der Basen wurde mit Wasser verdünnt, mit überschüssiger konzentrierter Kalilauge versetzt und mit reichlich Äther einmal ausgeschüttelt. Das beim Vertreiben des Äthers zurückbleibende Produkt wurde bei 0.03 mm Hg und 215—225° Luftbadtemperatur destilliert, wobei 0.31 g Base übergingen. Diese Verbindung wurde in 5 cm³ 6%iger Salzsäure gelöst und unter öfterem Kratzen im Eisschrank einige Tage gelassen. Hierbei schieden sich 0.21 g Chlorhydrat aus. Die aus einer kleinen Menge dieses Salzes hergestellte freie Base schmolz bei 125—135°, ein Zeichen, daß ein Gemisch von Verbindungen vorlag. Nun wurde die aus diesem Salz gewonnene freie Base mit Äther gelöst. Die durch Einengen er-

⁵ Soc. 95, 1610 (1909).

haltene Flüssigkeit schied nach einigem Stehen Kristalle aus, die nach Schmelzpunkt ($146\text{--}147^\circ$) und Mischschmelzpunkt ($146\text{--}148^\circ$) bereits ziemlich reines Norcoralydin vorstellten. Ausbeute $0\cdot03\text{ g}$. Nun wurde der Rest der Base in 5 cm^3 1%iger Salzsäure gelöst und eine Spur Chlorhydrat des Norcoralydins eingesät. Bald schieden sich bei Zimmertemperatur Kristalle aus, die nach 20 Minuten auf ein kleines Filter gebracht und durch Waschen mit 4 cm^3 1%iger Salzsäure gereinigt wurden (Fraktion a). Fraktion b wurde durch $2\frac{1}{2}$ Stunden langes Stehen nach dem Impfen der Mutterlauge mit Norcoralydinchlorhydrat zur Abscheidung gebracht, während c durch zweistündiges Stehen im Eisschrank und Fraktion d durch mehrtägiges Stehen der Lösung im Eisschrank, deren Konzentration durch Zufügen von konzentrierter Salzsäure auf 7% erhöht wurde. Zur Verarbeitung der einzelnen Fraktionen wurde jede für sich in Wasser gelöst, mit wenig Ammoniak versetzt, mit Äther übergossen und an den Wänden gekratzt. Beim langsamen Verdampfen des Äthers wurden die anfangs amorphen Ausscheidungen durchaus kristallinisch. Die Untersuchung dieser freien Basen ergab:

Die Fraktion a wog $0\cdot008\text{ g}$, schmolz bei $148\text{--}149^\circ$ und stellte nach dem Mischschmelzpunkt ziemlich reines Norcoralydin vor.

Die Fraktion b betrug $0\cdot019\text{ g}$ Base, schmolz bei $147\text{--}149^\circ$ und war gleichfalls mit Norcoralydin identisch.

Die Ausscheidung c war bereits in der Kristallform von den früheren Fraktionen verschieden. Sie schmolz bei $144\text{--}145^\circ$ nach vorangehendem Sintern. Das Gemisch mit Norcoralydin gab eine etwa 15° betragende Schmelzpunktsdepression. Dagegen schmolz ein Gemenge der erhaltenen Base mit Tetrahydro-palmin ($\text{Schmelzpunkt } 148\text{--}149^\circ$) bei $145\text{--}147^\circ$, so daß wohl Identität mit dieser Base angenommen werden kann. Dieser Befund wurde durch die Untersuchung der nächsten Fraktion weiter erhärtet. Ausbeute $0\cdot011\text{ g}$.

Die aus der Fraktion IV erhaltene freie Base wog $0\cdot07\text{ g}$, schmolz bei $138\text{--}140^\circ$ nach vorangehendem Sintern und kristallisierte aus wässrigem Methylalkohol in schönen glänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt $147\text{--}148^\circ$. Das Gemisch mit Tetrahydro-palmin gab keine Erniedrigung des Schmelzpunktes, dagegen wurde er durch Zusatz von Norcoralydin herabgesetzt. Da auch die Methoxylbestimmung den erwarteten Wert gibt, liegt zweifellos Tetrahydro-palmin vor.

$2\cdot861\text{ mg}$ Substanz gaben $7\cdot616\text{ mg}$ AgJ (Zeisel-Pregl).

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$. Ber. $\text{CH}_3\text{O } 34\cdot94\%$.

Gef.: $\text{CH}_3\text{O } 35\cdot18\%$.

Die bei dieser Umsetzung erzielten Mengen an Norcoralydin und Tetrahydro-palmin sind ungefähr gleich. Daß die erreichten Ausbeuten recht schlecht waren, hängt damit zusammen, daß die Methylierung des phenolischen Reaktionsproduktes mit Diazomethan ungünstig verläuft.