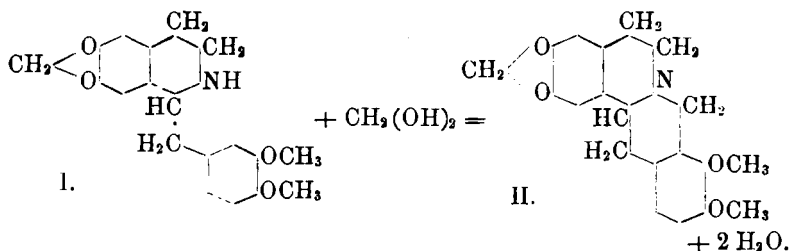


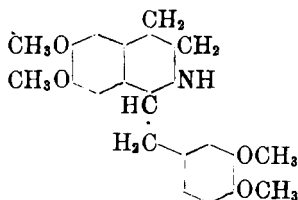
354. Amé Pictet und Stanislas Malinowski:
Über die Einwirkung von Acetal auf Tetrahydro-papaverin.

(Eingegangen am 11. August 1913.)

Vor zwei Jahren haben A. Pictet und A. Gams¹⁾ durch Einwirkung von Methylal und Salzsäure auf Veratryl-norhydrodrastinin (I) das Tetrahydro-berberin (*d,l*-Canadin) (II) synthetisiert:



Wir haben es unternommen, diese Reaktion weiter zu verfolgen und sie einerseits auf andre hydrierte Benzyl-isochinolin-Abkömmlinge, andererseits auf Homologe des Methylals auszudehnen. Zu unseren Versuchen wählten wir zuerst, als Isochinolin-Abkömmling, das leicht zugängliche Tetrahydro-papaverin



Besonderes Interesse schien in erster Linie dessen Kondensation mit Acetal zu bieten. Dabei war nämlich die Bildung einer tetracyclischen, methylierten Base zu erwarten, die mit dem Alkaloid Corydalin entweder strukturidentisch oder nahe verwandt sein sollte.

Bekanntlich ist die Konstitution des Corydalins, dank der schönen Arbeiten von E. Schmidt und seinen Schülern, von Dobbie und Lauder und von Gadamer, heute bis auf einen einzigen Punkt aufgeklärt. Es steht fest, daß dieses Alkaloid dasselbe tetracyclische Gebilde wie das Hydroberberin enthält, und daß in ihm 2 Methoxyle am Ringe I (Formeln III und IV), ein Methyl am Ringe III, und 2 Methoxyle am Ringe IV haften. Die Stellungen der Substituenten in den Ringen I und III sind als festgestellt zu betrachten. Soviel

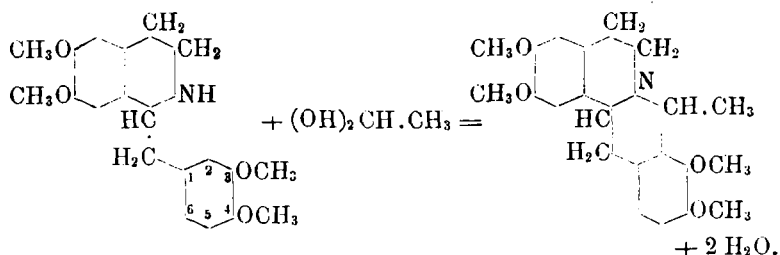
¹⁾ B. 44, 2480 [1911].

ander entstehen. Die Existenz zweier inaktiver Modifikationen ist beim Coralydin offenbar auf dieselbe Ursache zurückzuführen, wie beim Corydalin, nämlich dem Vorhandensein von zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen im Molekül. Diese Übereinstimmung äußert sich noch weiter darin, daß wir es ebenso wenig vermochten, das α -Coralydin in seine beiden optischen Antipoden zu spalten, wie es Gadammer beim Isocorydalin gelang. Zu einem ähnlichen Spaltungsversuch mit β -Coralydin reichte die uns zur Verfügung stehende Menge Substanz nicht aus.

Das durch Oxydation der beiden Coralydine von uns erhaltene Dehydro-coralydin ist mit Dehydro corydalin isomer, und zwar, da die betreffenden Verbindungen kein asymmetrisches Kohlenstoffatom mehr enthalten, strukturisomer. Dasselbe gilt notwendigerweise auch für ihre Tetrahydroderivate, Coralydin und Corydalin.

Sucht man nun nach der Ursache dieser Strukturisomerie zwischen Coralydin und Corydalin, so sieht man, unter Zugrundelegung dessen, was man über den Abbau des Corydalins und die Bildungsweise des Coralydins weiß, daß diese Ursache nur in einer verschiedenen Stellung der Methoxyle im Ringe IV liegen kann. Beim Coralydin hängt diese Stellung von der Art und Weise ab, wie die Kondensation des Hydropapaverins mit Acetal stattgefunden hat, und in dieser Hinsicht sind zwei Möglichkeiten ins Auge zu fassen:

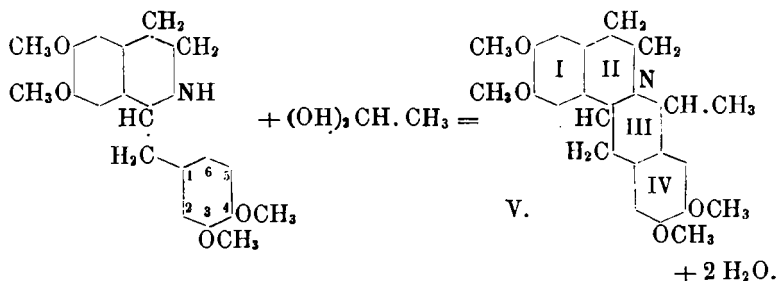
1. Diese Kondensation kann in dem gleichen Sinne verlaufen, wie bei der Synthese des Hydroberberins, indem das Äthyliden Radikal zwischen dem Stickstoffatom und dem Kohlenstoffatom 2 des Veratrylrestes eintritt:



In diesem Falle besitzt das Coralydin die erste (III) der beiden Konstitutionsformeln, die für das Corydalin in Betracht kamen (siehe S. 2689), und letzterem muß notwendigerweise die andre Formel (IV) zukommen.

2. Die Kondensation findet in der andern theoretisch möglichen Richtung statt, und zwar so, daß die eintretende Äthyliden-Gruppe

sich zwischen das Stickstoffatom und das Kohlenstoffatom 6 des Veratrylrestes schiebt:



In diesem zweiten Falle bekommt das Coralydin eine dritte, isomere Formel (V), und es wird damit über die Konstitution des Corydalins kein neuer Aufschluß gewonnen.

Es war also von Wichtigkeit, die Stellung der Methoxyle im Ringe IV des Coralydins zu bestimmen. Der beste Weg dazu schien uns die Oxydation zu sein. Bekanntlich liefert Corydalin, nach den Versuchen von Dobbie und Lauder¹⁾, die später von Haars²⁾ wiederholt worden sind, durch Oxydation mittels Kaliumpermanganat ein Gemisch von Hemipinsäure, $\text{C}_6\text{H}_2(\text{COOH})_{1,2}(\text{OCH}_3)_2^{3,4}$ und *m*-Hemipinsäure, $\text{C}_6\text{H}_2(\text{COOH})_{1,2}(\text{OCH}_3)_2^{4,5}$. Erstere stammt vom Ringe IV (Formeln III und IV), letztere vom Ringe I, und die gleichzeitige Bildung der beiden Säuren gilt als Beweis für die nicht symmetrische Verteilung der vier Methoxyle in den beiden Benzolringen.

Unter genauer Innehaltung der Vorschrift von Dobbie und Lauder haben wir α -Coralydin mit übermangansaurem Kali oxydiert und im Reaktionsprodukte die beiden Hemipinsäuren durch Überführung in ihre charakteristischen Äthylimide zu isolieren und trennen gesucht. Dabei konnten wir mit Leichtigkeit und in bedeutender Menge das *m*-Hemipinsäure-äthylimid erhalten, zugleich dagegen die vollständige Abwesenheit des Hemipinsäure-äthylimids mit Bestimmtheit konstatieren.

Die Oxydation des Coralydins liefert also bloß *m*-Hemipinsäure. Daraus glauben wir schließen zu dürfen, daß in diesem Körper die vier Methoxyle in den beiden Benzolringen symmetrisch verteilt sind, und daß dem Coralydin obenstehende Formel V zukommt, aus welcher man leicht ersieht, daß aus den beiden Ringen I und IV nur *m*-Hemipinsäure entstehen kann. Die Isomerie zwischen

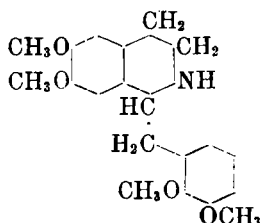
¹⁾ Soc. 81, 145 [1902]; 83, 605 [1903].

²⁾ Ar. 243, 188 [1905].

Coralydin (V) und Corydalin (III oder IV) wird also nur von der Stellung eines Methoxyles bedingt.

Aus diesem Ergebnis folgt die bemerkenswerte Konsequenz, daß die Kondensation von Tetrahydro-papaverin und Acetal zu Coralydin, im betreff des Angriffpunktes des neu eintretenden Radikals, in anderer Weise zustande kommt, als die Kondensation von Veratryl-norhydrohydrastinin und Methylal zu Tetrahydro-berberin. Die nächstliegende Erklärung dieses Unterschiedes muß wohl in einem verschiedenen Verhalten des Methylals und des Acetals gesucht werden und es wird unsere nächste Aufgabe sein, diese Erklärung durch das Studium des Kondensationsproduktes von Tetrahydro-papaverin mit Methylal, das wir bereits in Händen haben, auf ihre Richtigkeit zu prüfen.

Wie aus dem Vorhergehenden ersichtlich, haben unsere bisherigen Versuche zur Kenntnis der Konstitution des Corydalins nichts beigetragen. Wir betrachten aber unsere Untersuchung damit als nicht abgeschlossen. Wir hoffen, durch Ersatz des Wasserstoffatoms 6 des Tetrahydro-papaverins durch die Nitrogruppe, die Kondensation mit Acetal in der Stellung 2 zu erzwingen und durch nachherige Reduktion und Desaminierung des Produktes zum Corydalin zu gelangen. Sollte dabei noch ein weiteres Isomeres erhalten werden, so würde uns noch in letzter Instanz die Möglichkeit bleiben, die Verbindung



synthetisch darzustellen und diese mit Acetal zu kondensieren. Versuche in diesen beiden Richtungen sind bereits in Angriff genommen und zum Teil ziemlich vorgerückt.

Experimentelles.

Kondensation von Tetrahydro-papaverin mit Acetal.

Tetrahydro-papaverin haben wir aus Papaverin nach den Angaben von Pyman¹⁾ bereitet und in das Chlorhydrat (wasserfreie Krystalle aus Alkohol, Schmp. 217—218°) verwandelt. 5 g dieses Salzes wurden in 60 ccm 16-prozentiger Salzsäure (D = 1.08) gelöst, die Lösung auf dem Wasserbade in einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben

¹⁾ Soc. 95, 1614 [1909].

erwärmt und im Verlaufe einer Stunde mit 6 g Acetal in kleinen Portionen versetzt. Beim Erkalten scheiden sich hellgrau gefärbte Nadeln aus, welche abgesaugt werden; durch Konzentrieren des Filtrats kann noch eine weitere kleine Menge desselben Körpers gewonnen werden.

Das so erhaltene Produkt ist ein Gemisch von zwei Chlorhydraten. Durch vorsichtiges Waschen desselben mit kaltem Wasser und Eindampfen der erhaltenen Lösung bekommt man ein Salz, das niedriger schmilzt, als die übrige Masse. Wird diese Operation mehrmals wiederholt und die beiden Fraktionen aus verdünnter Salzsäure umkrystallisiert, so gelingt es, die beiden Chlorhydrate vollständig von einander zu trennen. Das in weit größerer Menge vorhandene, in kaltem Wasser weniger lösliche schmilzt bei 254° und ist salzsaures α -Coralysin, das andere, löslichere, hat den Schmp. $228-230^{\circ}$ und ist salzsaures β -Coralysin.

α -Coralysin (Formel V).

Aus ihrem Chlorhydrat durch Natriumcarbonat abgeschieden und aus warmem Alkohol umkrystallisiert, bildet diese Base hübsche, farblose, glänzende Blättchen. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 148° . Sie ist in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht, in Chloroform sehr leicht löslich, in Wasser unlöslich. Mit konzentrierter Schwefelsäure gibt sie in der Kälte keine Färbung, die Lösung wird beim Erwärmen grün (Coralysin braunrot).

0.1564 g Subst.: 0.4089 g CO_2 , 0.1104 g H_2O . — 0.1131 g Subst.: 0.2984 g CO_2 , 0.0733 g H_2O . — 0.1171 g Subst.: 4.1 ccm N (17.5° , 710 mm).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$. Ber. C 71.55, H 7.32, N 3.79.

Gef. » 71.30, 71.93, » 7.73, 7.26, » 3.80.

Folgende Salze wurden dargestellt:

Chlorhydrat, farblose Nadeln aus verdünnter Salzsäure, Schmp. 254° .

Sulfat, farblose Krystalle aus heißem Wasser, Schmp. 210° .

Nitrat, Krystalle aus warmem Wasser, Schmp. 242° .

Pikrat, hellgelbe Nadeln aus verdünntem Alkohol, Schmp. 134° .

Goldsalz, rote Krystalle aus Methylalkohol, Schmp. 154° .

Platinsalz, gelbe Krystalle aus verdünnter Salzsäure, Schmp. $246-247^{\circ}$.

Versuche zur Spaltung des α -Coralysins in seine optisch-aktiven Komponenten.

1. 1.249 g α -Coralysin (1 Mol.) und 0.65 g Chinasäure (1 Mol.) werden in wenig kochendem Alkohol zusammen gelöst. Da beim Erkalten keine Ausscheidung stattfindet, wird die Lösung wieder erwärmt und Äther bis zur beginnenden Trübung zugesetzt. Es scheidet sich dann ein öliges Salz aus, welches von der überstehenden Lösung durch Dekantieren getrennt, mit

Äther-Alkohol gewaschen, in Wasser gelöst und mit Natriumcarbonat gefällt wird. Die so gewonnene Base wiegt 0.4095 g und schmilzt bei 147°. In 10 ccm 98-prozentigem Alkohol gelöst, zeigt sie im 5 cm langen Polarimeterrohr keine Drehung. Die aus dem Filtrate des öligen Salzes regenerierte Base ist ebenfalls inaktiv.

2. 0.9373 g α -Coralydin (1 Mol.) und 0.79 g *o*-Bromcamphersulfonsäure (1 Mol.) werden in siedendem Alkohol gelöst. Die Abscheidung eines Salzes erfolgt wiederum erst bei Zusatz von Äther. Dieses Salz ist ebenfalls ölig; mit Äther-Alkohol gewaschen und mit Natriumcarbonat zersetzt, liefert es 0.2152 g einer bei 146° schmelzenden Base, welche in 10 ccm Alkohol gelöst, keine Aktivität aufweist.

Die alkoholischen Filtrate des öligen Salzes werden in der Kälte mit einer größeren Menge Äther versetzt. Nach langer Zeit scheiden sich krystallisierte Drusen eines Salzes aus. Dieses liefert aber mit Natriumcarbonat eine Base, die ebenfalls optisch-inaktiv und mit α -Corydalin identisch ist.

3. 0.5716 g α -Coralydin (1 Mol.) und 0.482 g *o*-Bromcamphersulfonsäure (1 Mol.) werden zusammen in viel kochendem Wasser gelöst. Beim Erkalten krystallisiert ein Salz in langen Nadeln aus. Die daraus regenerierte Base schmilzt bei 147° und erweist sich als optisch-inaktiv.

Die Mutterlauge, durch Natriumcarbonat zersetzt, liefert eine Base, die in Chloroform gelöst, ebenfalls keine Drehung zeigt, und mit dem ursprünglichen α -Coralydin identisch ist.

Die Spaltung des α -Coralydins in seine optisch-aktiven Komponenten ist uns also weder mit Chinasäure noch mit *o*-Bromcamphersulfonsäure gelungen.

Oxydation des α -Coralydins mit alkoholischer Jodlösung.

E. Schmidt¹⁾ hat zuerst beobachtet, daß Canadin, wenn man es mit Jod und Alkohol bei Wasserbad-Temperatur digeriert, 4 Atome Wasserstoff verliert und sich in das Jodhydrat des Berberins verwandelt. Zwei Jahre später unterwarf Ziegenbein²⁾ das Corydalin derselben Behandlung und erhielt das Dehydro-corydalin, eine Base, die mit Berberin die größte Ähnlichkeit besitzt. Es war interessant zu untersuchen, ob das α -Coralydin sich gegen Jod ebenso verhalten würde, und im bejahenden Falle, ob das so erhaltene Dehydro-corydalin mit Dehydro-corydalin identisch oder isomer sei.

Wir verfahren genau nach den Angaben der genannten Autoren. 0.2 g Coralydin, 0.4 g Jod und 10 ccm Alkohol wurden im zugschmolzenen Rohr während 2 Stunden im kochenden Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten besteht der Rohrinhalt aus einer braunroten Flüssigkeit, in welcher dunkle Krystalle eines Perjodids schwimmen. Das ganze wird mit einer konzentrierten Natriumbicarbonat-

¹⁾ Ar. 232, 144 [1894].

²⁾ Ar. 234, 505 [1896].

Lösung versetzt und auf dem Wasserbad wieder erwärmt. Man gibt alsdann wäßrige Schwefligsäurelösung in kleinen Portionen hinzu. In wenigen Minuten bildet sich ein voluminöser, goldgelber Niederschlag, während die überstehende Flüssigkeit ganz klar und farblos erscheint. Der so entstandene Körper ist das erwartete Jodhydrat des Dehydro-coralydins. Seine Bildungsweise und Eigenschaften beweisen die enge Konstitutionsanalogie, die zwischen Coralysin einerseits, Canadin und Corydalin andererseits besteht.

Aus dem Jodhydrat haben wir einige andere Salze des Dehydro-coralydins dargestellt und diese mit den entsprechenden Salzen des Dehydrocorydalins verglichen. Wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich, ergibt sich aus diesem Vergleich die Verschiedenheit der beiden Basen.

	Dehydro-coralysin	Dehydro-corydalin ¹⁾
Jodhydrat	Goldgelbe, sternförmig gruppierte Nadeln (aus Alkohol). Schmp. 263°. In kaltem Wasser fast unlöslich, in warmem Alkohol leicht löslich	Hellgelbe, zu Rosetten angeordnete Nadeln (aus Alkohol). In kaltem Wasser fast unlöslich, in heißem Alkohol verhältnismäßig leicht löslich
Chlorhydrat	hellgelbe Nadeln (aus Wasser); Schmp. 230°	gelbe Blättchen und Säulen, in Wasser und Alkohol leicht löslich
Nitrat	gelbe Nadeln (aus Wasser); Schmp. 277—278°	gelbrote Nadeln (aus Wasser); Schmp. 237°
Goldsalz	gelbbraune Nadeln (aus Alkohol + Salzsäure); Schmp. 252° unter Zersetzung	rotbraune Nadeln (aus Alkohol + Salzsäure); Schmp. 221°

Aus der Verschiedenheit von Dehydro-coralysin und Dehydro-corydalin folgt, daß ihre Tetrahydroderivate, Coralysin und Corydalin, strukturisomer sind.

Oxydation des α -Coralydins mit Kaliumpermanganat.

Es wurde nach den Angaben von Dobbie und Lauder²⁾ für die Oxydation des Corydalins verfahren. Angewandt wurden 2 g α -Coralysin und 7 g Kaliumpermanganat; die entstandenen Säuren wurden in ihre Bleisalze übergeführt, diese in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zersetzt.

¹⁾ Ziegenbein, Ar. **234**, 506 [1896]; Martindale, *ibid.* **236**, 240 [1898]; Makoshi, *ibid.* **246**, 389 [1908].

²⁾ Soc. **65**, 57 [1894]; **67**, 17 [1895].

Die filtrierte Lösung lieferte durch Konzentration eine bedeutende Menge hellgelber Krystalle (A). Die Mutterlauge derselben wurde zur Trockne eingedampft und hinterließ eine kleine Menge etwas dunkler gefärbter Krystalle (B). A und B schmolzen in rohem Zustande bei etwa 165° unter Zersetzung, was mit den Eigenschaften der Hemipinsäuren (Schmp. 165° resp. 175° unter Zersetzung) in Einklang steht.

Zur Charakterisierung und Trennung der beiden Hemipinsäuren eignen sich nach Goldschmidt¹⁾ am besten ihre Äthylimide. Das Hemipinsäure-äthylimid bildet nämlich in Alkohol sehr leicht lösliche, bei 96–98° schmelzende Nadeln, während das *m*-Hemipinsäure-äthylimid sich in Alkohol, auch in der Wärme sehr schwer löst und den Schmp. 230° (Dobbie und Lauder 227°) zeigt.

Zur Überführung in das Äthylimid wurden die Krystalle A in einer 30-prozentigen Äthylaminlösung gelöst, zur Trockne eingedampft und der Rückstand in einem Probierrohr auf freier Flamme weiter erhitzt. Er zersetzt sich unter Schmelzung, Entwicklung von Wasserdämpfen und Bildung eines aus schönen, hellgelben Nadeln bestehenden Sublimats. Der ganze Rohrinhalt wurde dann mit viel Methylalkohol gekocht; er löst sich ziemlich schwer darin und beim Erkalten krystallisieren aus der Lösung schöne, breite, ganz farblose (nicht hellgelbe, wie Goldschmidt angibt) Nadeln aus.

Diese schmelzen, nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methylalkohol, bei 229° und zeigen sonst alle Eigenschaften des *m*-Hemipinsäure-äthylimids.

Die methylalkoholischen Mutterlaugen dieser Nadeln wurden vereinigt und zur Trockne eingedampft. Es blieb ein nur sehr geringer Rückstand zurück. Dieser schmolz bei 215° und bestand also aus demselben, etwas unreineren Imid.

In derselben Weise behandelten wir die zweite Säurefraktion B. Wir erhielten genau dieselben Resultate, wie mit der Fraktion A: Isolierung eines Äthylimids vom Schmp. 229° und eines sehr unbedeutenden Rückstandes, der nur wenige Grade niedriger schmolz. Ein isomeres Imid vom Schmp. 96–98° vermochten wir in keinem Falle aufzufinden.

Es scheint uns damit bewiesen, daß α -Coralydin, durch Oxydation mittels Kaliumpermanganat, ausschließlich *m*-Hemipinsäure liefert (und nicht wie Corydalin ein Gemisch von Hemipin- und *m*-Hemipinsäure), was zur Formel V für diese Base führt.

β -Coralydin (Formel V).

Aus seinem Chlorhydrat durch Natriumcarbonat abgeschieden und aus Alkohol umkrystallisiert, bildet β -Coralydin farblose, prismatische Krystalle, deren Schmelzpunkt bei 115° liegt.

¹⁾ M. 9, 762 [1888].

0.1312 g Subst.: 0.3444 g CO₂, 0.0850 g H₂O.

C₂₂H₂₇NO₄. Ber. C 71.55, H 7.32.

Gef. » 71.59, » 7.20.

Die Base ist in Wasser fast unlöslich, wird aber von den üblichen organischen Lösungsmitteln, besonders von Chloroform, leicht aufgenommen. Ihre Lösung in konzentrierter Schwefelsäure ist in der Kälte farblos, nimmt aber beim Erwärmen dieselbe grüne Färbung an, wie das α -Coralydin.

Durch Oxydation mittels einer alkoholischen Jodlösung wird aus β -Coralydin dasselbe Dehydro-coralydin gebildet, wie aus α -Coralydin. Wir verfahren dabei ganz in der gleichen Weise, wie bei der α -Base und erhielten ein gelbes Jodhydrat, das sich mit Dehydro-coralydinjodhydrat identisch erwies. Aus diesem bereiteten wir das Chlorhydrat und Nitrat, deren Schmelzpunkte ebenfalls mit denen der Dehydro-coralydin-Salze genau zusammenfielen.

	Dehydro-coralydin aus α -Coralydin	Dehydro-coralydin aus β -Coralydin	Gemisch der beiden
Jodhydrat	263°	264°	264°
Chlorhydrat	230°	229—230°	229—229.5°
Nitrat	278°	277°	277°

Aus der Identität ihrer Dehydrobasen folgt, daß α - und β -Coralydin unter sich stereoisomer sind, und wahrscheinlich in derselben Beziehung zu einander stehen, wie die beiden inaktiven (Iso- und Meso-) Corydaline.

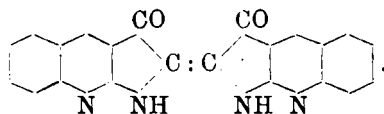
Genf, Organisches Laboratorium der Universität.

355. O. Stark und F. Hoffmann: Zur Frage der Kondensationsfähigkeit der Methylgruppe im 2-Methyl-3-aminochinolin.

[Mitteilung aus dem Chem. Institut der Universität Kiel.]

(Eingegangen am 12. August 1913.)

Mit Hrn. cand. chem. Heß hatte der eine von uns vor Jahresfrist Versuche eingeletet zur Synthetisierung des noch nicht bekannten Chinolin-indigos:



Wir wollten diesen Körper, von der Acridinsäure, dem Analogon der Phthalsäure, ausgehend, nach bekannten Methoden syntheti-