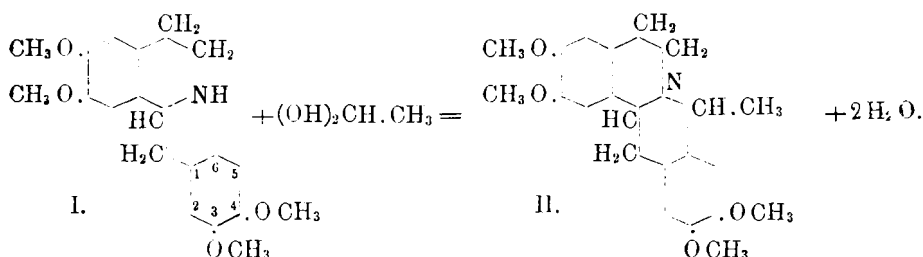


## 37. Amé Pictet und Tsan Quo Chou:

## Über die Einwirkung von Methylal auf Tetrahydro-papaverin.

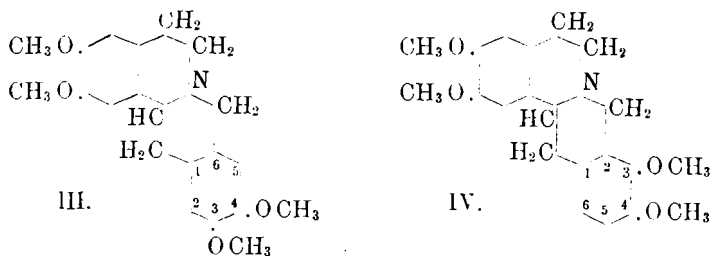
(Eingegangen am 30. Dezember 1915.)

A. Pictet und St. Malinowski<sup>1)</sup> haben gefunden, daß Tetrahydro-papaverin (I) sich mit Acetal bei Gegenwart von Salzsäure kondensiert, unter Bildung zweier stereoisomerer Basen von der Formel II:



Diese Basen, die mit dem Alkaloid Corydalin strukturisomer sind, wurden durch die Namen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Coralysin bezeichnet. Die Bestimmung ihrer Konstitution geschah durch Oxydation, wobei ausschließlich *m*-Hemipinsäure (und keine *o*-Hemipinsäure) erhalten wurde; dadurch wurde bewiesen, daß bei ihrer Bildung die eintretende Äthylidengruppe sich zwischen dem Stickstoffatom des Isochinolinringes und dem in Stellung 6 (und nicht 2) befindlichen Kohlenstoffatom des Veratrylringes des Hydro-papaverins einschiebt. Dieses Ergebnis war überraschend, da Pictet und Gams<sup>2)</sup> gefunden hatten, daß die Kondensation des ähnlich gebauten Veratryl-norhydrohydrastinins mit Methylal zu Tetrahydro-berberin in Stellung 2 stattfindet.

Um die Ursache dieses Unterschiedes kennen zu lernen, war es angezeigt, die Kondensation des Tetrahydro-papaverins mit Methylal zu bewerkstelligen, und die Konstitution des dabei entstehenden Methylten-tetrahydro-papaverins entsprechend einer der beiden theoretisch möglichen Formeln III und IV festzustellen:

<sup>1)</sup> B. 46, 2688 [1913].<sup>2)</sup> B. 44, 2480 [1911].

Der Versuch lehrte uns, daß Tetrahydro-papaverin sich in Gegenwart von Salzsäure mit Methylal noch leichter und mit besserer Ausbeute als mit Acetal kondensiert. Dabei werden nicht zwei Stereoisomere, sondern eine einzige, einheitliche Base der Formel  $C_{21}H_{25}NO_4$  erhalten. Ihre Konstitution konnten wir auf zwei verschiedenen Wegen ermitteln, nämlich:

1. durch Oxydation (wobei wieder *m*-Hemipinsäure als einziges Produkt auftrat);

2. durch Methylierung (wobei ein Derivat des Coralydins erhalten wurde).

Danach entspricht die neue Base der Formel III und ist als Norcoralydin zu bezeichnen. Ihre Bildung beruht also wieder auf einer Kondensation in Stellung 6. Die Ursache des Unterschiedes in den Angriffspunkten des eintretenden aliphatischen Radikals scheint also nicht in der Natur dieses Radikals (Methylen oder Äthyliden), sondern in der Verschiedenheit der in dem Isochinolinring vorhandenen Substituenten (Methoxy- oder Methylendioxy-Gruppen) zu liegen.

#### Norcoralydin, $C_{21}H_{25}NO_4$ (Formel III).

5 g salzsaures Tetrahydro-papaverin werden in 20 ccm verdünnter Salzsäure (spez. Gew. 1.06) gelöst und die Lösung auf dem Wasserbade in einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben erwärmt. Im Laufe einer Stunde (längere Einwirkung führt zur Bildung von Nebenprodukten) werden 10 g Methylal in kleinen Portionen zugegeben. Beim Erkalten scheidet sich das Chlorhydrat des Norcoralydins in feinen, zarten, farblosen Nadeln aus. Es wird aus heißer Salzsäure umkrystallisiert. Schmp. 213°. Ausbeute 80—85 % der Theorie.

Durch Natriumcarbonat wird aus der wäßrigen Lösung des Chlorhydrats die freie Base als voluminöse, weiße Masse gefällt. Durch Umkrystallisieren aus warmem, verdünntem Alkohol erhält man sie in Form kleiner, farbloser Blättchen, die bei 157—158° schmelzen.

0.1113 g Sbst.: 0.2892 g  $CO_2$ , 0.0703 g  $H_2O$ .

$C_{21}H_{25}NO_4$ . Ber. C 70.94, H 7.09.

Gef. » 70.86, » 7.07.

Das Norcoralydin ist in Benzol, Xylol, Aceton und Essigäther schwer, in Alkohol leicht, in Chloroform sehr leicht löslich. Von kalter, konzentrierter Schwefelsäure wird es nicht gefärbt, die Lösung wird aber beim Erwärmen braunrot. An der Luft färbt sich die trockne Base langsam gelb, ebenso die neutralen wäßrigen Lösungen ihrer Salze.

Folgende Salze wurden dargestellt:

Pikrat. Feine, gelbe Nadeln (aus Alkohol). Schmp. 138°. In Wasser wenig löslich. Färbt sich an der Luft rot.

Platinsalz. Orangerote Prismen (aus Alkohol). In Wasser fast unlöslich. Schwärzt sich beim Erhitzen und schmilzt bei ca. 231°.

Quecksilbersalz (aus dem Chlorhydrat und Quecksilberchlorid). Gelber Niederschlag. Schmp. 158°.

Ein Versuch zur Spaltung des Norcoralydins in seine optischen Komponenten mittels *o*-Bromcamphersulfonsäure ergab, wie beim Coralydin<sup>1)</sup>, ein negatives Resultat.

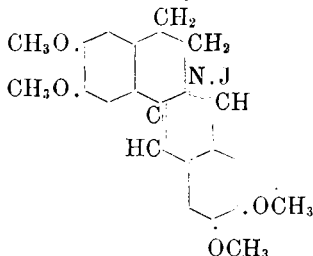
Die physiologischen Eigenschaften des Norcoralydins sind von A. Mayor und B. Wiki<sup>2)</sup>, sowie von A. T. Aftandilian<sup>3)</sup> zum Gegenstand eingehender Untersuchungen gemacht worden.

Oxydation des Norcoralydins mittels Kaliumpermanganats.

Diese Operation wurde unter ganz denselben Bedingungen ausgeführt, wie sie von Dobbie und Lauder<sup>4)</sup> bei der Oxydation des Corydalins, und von Pictet und Malinowski<sup>5)</sup> bei der Oxydation des  $\alpha$ -Coralydins beschrieben worden sind. Als Produkt wurde eine bei 169° schmelzende Säure erhalten, die in ihr Äthylimid übergeführt wurde. Dieses schmolz bei 227° und war in warmem Alkohol schwer löslich, stellte also das *m*-Hemipinsäure-äthylimid dar. Neben dieser Verbindung war es uns nicht möglich, irgend eine Spur des bei 96—98° schmelzenden und in Alkohol leicht löslichen *o*-Hemipinsäure-äthylimids aufzufinden. Somit ist bewiesen, daß *m*-Hemipinsäure das einzige aromatische Oxydationsprodukt des Norcoralydins ist, und daß also in den beiden Benzolkernen dieser Base die Methoxylgruppen symmetrische Stellungen einnehmen, entsprechend Formel III.

Oxydation des Nor-coralydins durch Jod.

Gegen Jod in alkoholischer Lösung verhält sich das Norcoralydin wie die anderen Alkaloide ähnlicher Konstitution, Canadin, Corydalin und Coralydin. Es verwandelt sich dabei, unter Verlust von 3 Atomen Wasserstoff, in das Jodid des Dehydro-norcoralydins:



<sup>1)</sup> B. 46, 2693 [1913].

<sup>2)</sup> Revue médicale de la Suisse romande 35, 490 [1915].

<sup>3)</sup> Dissertation, Genf 1914.

<sup>4)</sup> Soc. 65, 57 [1894]; 67, 17 [1895].

<sup>5)</sup> B. 46, 2695 [1913].

0.4g Norcoralydin, 0.8 g Jod und 15 ccm Alkohol werden 2 Stunden im zugeschmolzenen Rohr im Wasserbade erwärmt. Beim Erkalten scheidet sich ein Gemisch von Jodid und Perjodiden der neuen Base aus. Nach Öffnen des Rohres wird sein Inhalt zuerst mit einer konzentrierten Natriumbicarbonatlösung, dann mit wäßriger Schwefligsäure digeriert. Dadurch wird das überschüssige Jod entfernt und das Jodid als rein gelber Niederschlag abgeschieden. Aus 40-prozentiger Essigsäure umkrystallisiert, bildet es feine, gelbe Nadeln, die bei  $252.5^{\circ}$  schmelzen. Es ist in Wasser fast unlöslich, in Essigsäure leicht löslich; von kaltem Alkohol wird es sehr wenig aufgenommen (ein Unterschied gegenüber dem Jodid des Dehydro-coralydins, welches sich darin leicht löst).

0.1292 g Sbst.: 0.2490 g  $\text{CO}_2$ , 0.0536 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1600 g Sbst.: 0.0787 g Ag J.;

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{J}$ . Ber. C 52.60, H 4.63, J 26.49.

Gef. » 52.56, » 4.64, » 26.59.

Aus dem Jodid haben wir einige andere Salze des Dehydro-norcoralydins dargestellt. Sie verhalten sich in jeder Beziehung als vollkommene Analoge der Berberinsalze. Sie sind alle gelb gefärbt und werden weder durch Ammoniak, noch durch kohlensaure Alkalien verändert.

Das Nitrat (durch Umsetzung des Jodids mit Silbernitrat erhalten) krystallisiert aus heißem Wasser in Prismen vom Schmp.  $261^{\circ}$ .

0.1483 g Sbst.: 0.3304 g  $\text{CO}_2$ , 0.0746 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$ . Ber. C 60.84, H 5.36.

Gef. » 60.76, » 5.62.

Das Chlorid, durch Schütteln des Jodids mit Chlorsilber in kochendem Wasser dargestellt, scheidet sich beim Erkalten der filtrierten Lösung in feinen, bei  $220^{\circ}$  schmelzenden Nadeln aus.

Das Pikrat (feine Nadeln aus verdünnter Essigsäure) schmilzt bei  $255^{\circ}$  und ist in Benzol und Xylol unlöslich, in Wasser und Alkohol schwer löslich.

Durch Schütteln der warmen, wäßrigen Lösung des Chlorids mit Silberoxyd erhält man eine Lösung der freien, quaternären Base. Die stark alkalisch reagierende Flüssigkeit hinterläßt beim Eindampfen einen amorphen Rückstand. Durch Lösen desselben in Alkohol und Zusetzen von Äther wird ein bei ca.  $175^{\circ}$  schmelzender Körper abgeschieden, den wir aber nicht zu krystallisieren vermochten.

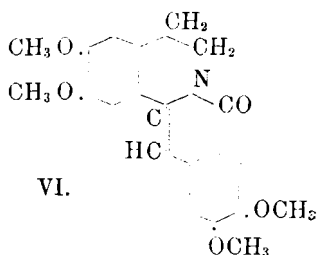
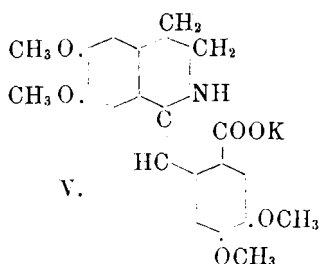
Ähnlich wie Berberin, bildet das Dehydro-norcoralydin feste, beständige Verbindungen mit Chloroform und Aceton. Man erhält sie leicht, indem man das Nitrat in einer der beiden Flüssigkeiten suspendiert, einige Tropfen konzentrierter Kalilauge zugibt und kräftig schüttelt. Die Chloroform-Verbindung (aus Chloroform umkrystallisiert) bildet kurze, gelbe Nadeln vom Schmp.  $215^{\circ}$ , die Aceton-Verbindung

(aus Aceton umkrystallisiert) sternförmig gruppierte, dunkelgelbe Nadeln, die bei 150° schmelzen.

#### Einwirkung der Alkalien auf Dehydro-norcoralydin.

Gadamer<sup>1)</sup> hat beobachtet, daß die Salze des Berberins durch Kochen mit wäßrigen Alkalien eine der Reaktion von Cannizzaro ähnliche Spaltung erleiden, unter Bildung einer tertiären Base, des Dehydro-berberins und eines indifferenten Körpers, des Oxy-berberins. Ganz ähnlich verhalten sich die Salze des Dehydro-norcoralydins. Wird das Chlorid oder das Nitrat mit 10-prozentiger Kalilauge übergossen, so löst es sich zuerst darin zu einer klaren, rötlichen Flüssigkeit. Erst nach einiger Zeit, oder nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbade, bildet sich ein pulveriger, braungefärbter Niederschlag. Dieser schmilzt in rohem Zustande bei ca 195°; er besitzt basische Eigenschaften und bildet ein in gelben, bei 212° schmelzenden Nadeln krystallisierendes Chlorhydrat. Er entspricht offenbar dem Dehydro-berberin. Wir haben ihn aber nicht genauer untersucht.

Die von diesem Niederschlage abfiltrierte, alkalische Flüssigkeit bleibt klar. Sie enthält ohne Zweifel das Kaliumsalz V. Wird aber eine Säure zugesetzt, so fällt sofort das dem Oxyberberin entsprechende Oxy-dehydro-norcoralydin (VI) aus.



Letztere Verbindung ist in Wasser, Säuren und Alkalien unlöslich. Sie kann am besten aus warmem Benzol oder Xylol umkrystallisiert werden und bildet kleine, gelbe Prismen vom Schmp. 190°.

0.1129 g Sbst.: 0.2842 g CO<sub>2</sub>, 0.0602 g H<sub>2</sub>O. — 0.1210 g Sbst.: 0.3039 g CO<sub>2</sub>, 0.0616 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>. Ber. C 68.63, H 5.77.  
Gef. » 68.65, 68.50, » 5.97, 5.70.

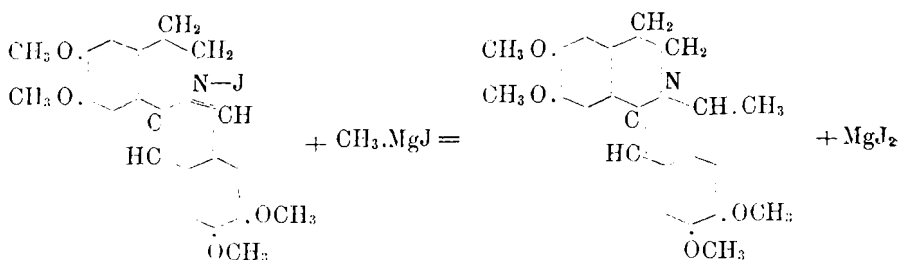
Das Oxy-dehydro-norcoralydin löst sich mäßig in kochendem Alkohol, leicht in Eisessig, nicht in Petroleumäther. Seine Lösung in

<sup>1)</sup> Ar. 243, 34 [1905].

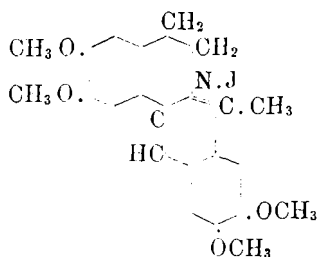
konzentrierter Schwefelsäure nimmt auf Zusatz eines Tropfens Salpetersäure eine intensiv violette Färbung an, die von derjenigen des Oxyberberins nicht zu unterscheiden ist.

## Methylierung des Dehydro-norcoralydins.

Freund und Beck<sup>1)</sup> haben gezeigt, daß die Berberinsalze mit Magnesiumalkylhalogeniden unter Bildung von Alkyl-dihydro-berberinen reagieren. Wegen der Analogie des Dehydro-norcoralydins mit Berberin war zu erwarten, daß das Jodid der ersteren Base sich mit Methylmagnesiumjodid in ähnlicher Weise nach folgender Gleichung umsetzen würde:



Durch eintägiges Kochen des Dehydro-norcoralydin-jodids mit dem Grignardschen Reagens und Schütteln der ätherischen Lösung mit Salzsäure konnten wir ein gut krystallisiertes Chlorhydrat (Schmp. 120°) und daraus durch kohlen-saures Natrium eine gelbe, aus Methyl-alkohol krystallisierende und bei ca. 180° schmelzende Base erhalten. Da ihre Menge aber sehr klein war, so haben wir uns damit begnügt, um ihre Natur festzustellen, sie durch alkoholische Jodlösung zu oxydieren, wobei das von Pictet und Malinowski dargestellte Jodid des Dehydro-coralydins:



entstehen sollte.

In der Tat erhielten wir ein in goldgelben Nadeln krystallisierendes Jodid, welches durch seinen Schmp. ( $263^{\circ}$ ) und seine sonstigen

<sup>1)</sup> B. 37, 4673 [1905].

Eigenschaften sich als identisch mit dem Dehydro-coralysiniodid erwies. Ein Gemisch der beiden Salze schmolz bei 263°. Ebenso die Pikrate der beiden Basen, sowie ihr Gemisch zeigten denselben Schmp. 243°. Dadurch wird ein zweiter Beweis der Konstitution des Norcoralysins geliefert.

Genf, Organisches Laboratorium der Universität.

### 38. Amé Pictet und Tsan Quo Chou: Bildung von Pyridin- und Isochinolinbasen aus Casein.

(Eingegangen am 30. Dezember 1915.)

Von dem einen von uns<sup>1)</sup> ist die Ansicht vertreten worden, daß die Alkaloide als stickstoffhaltige Überbleibsel des pflanzlichen Stoffwechsels zu betrachten sind und beim Zerfall von komplizierter zusammengesetzten Stoffen, besonders von den Proteinkörpern, entstehen. Da aber viele Alkaloide den sechsgliedrigen Ring des Pyridins (resp. Chinolins oder Isochinolins) enthalten, welcher sich im Molekül der Eiweißkörper nicht auffinden läßt, so wurde die weitere Hypothese aufgestellt, daß dieser Ring erst nachträglich gebildet wird, und zwar durch Kondensation der primär auftretenden Zerfallprodukte mit anderen in den pflanzlichen Geweben sich vorfindenden Substanzen, und in erster Linie mit dem in den grünen Teilen sich fortwährend bildenden Formaldehyd.

Wie man sich den Mechanismus solcher Kondensationen auch vorstellen mag (Erweiterung fünfgliedriger Ringe oder Schließung offener Ketten), schien es uns interessant zu untersuchen, ob derartige Reaktionen sich auch *in vitro* bewerkstelligen ließen, und ob man durch Säurehydrolyse eines Eiweißstoffes in Gegenwart von Formaldehyd ebenfalls zu Körpern mit sechsgliedrigen stickstoffhaltigen Ringen gelangen würde. Zu diesem Zwecke führten wir folgenden Versuch aus:

50 g Casein wurden mit 150 g Salzsäure (spez. Gew. 1.19) auf dem Wasserbade in einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben ca. 6 Stunden erwärmt, und während der ganzen Dauer der Operation 25 g Methylal durch einen Scheidetrichter tropfenweise zugegeben. Da Methylal durch die Salzsäure in Formaldehyd und Methylalkohol gespalten wird, so erfolgte die Hydrolyse, ähnlich wie in der lebenden Pflanze, in Gegenwart einer fortwährenden Quelle von Formaldehyd.

<sup>1)</sup> Ar. 244, 389 [1906].