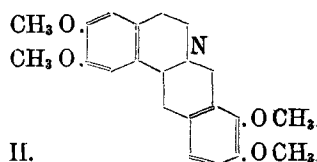
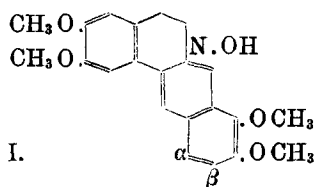


### 345. Ernst Späth und Norbert Lang: Über die Umwandlung des Berberins in das Palmatin.

[Aus dem I. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 20. Oktober 1921.)

Das Palmatin findet sich in der Wurzel der in Ostafrika vorkommenden Menispermacee *Jatrorrhiza palmata* der sogenannten Colombo-Wurzel, welche bekanntlich schon seit Jahrhunderten als heilkräftige Droge Verwendung gefunden hat. Eine Anzahl Forscher hat die Colombo-Wurzel auf ihre wirksamen Bestandteile untersucht und hierbei vor allem Bitterstoffe und stickstoff-haltige Verbindungen, die man lange Zeit für Berberin hielt, aufgefunden. Erst H. M. Gordin<sup>1)</sup> fand 1902, daß die Colombo-Wurzel kein Berberin enthält. Bald darauf hat J. Gadamer<sup>2)</sup> diese Ansicht bestätigt und angegeben, daß in dieser Droge mindestens zwei Alkaloide von berberin-ähnlichem Bau vorkommen müssen. E. Günzel<sup>3)</sup> hat nun die eine dieser Basen, das Columbamin, genauer beschrieben. 1907 hat K. Feist<sup>4)</sup> aus der Colombo-Wurzel außer dem Columbamin,  $C_{21}H_{22}NO_5(OH)$ , noch das Jatrorrhizin,  $C_{20}H_{20}NO_5(OH)$ , und das Palmatin isoliert. Hierbei wurde die Konstitution des Columbamins zum Teil ermittelt und festgestellt, daß diese Base den Monomethyläther des Jatrorrhizins vorstellt. Feist gab dem Palmatin die Formel  $C_{21}H_{22}NO_5(OH)$  und führte es durch Reduktion in das bei  $145^\circ$  schmelzende Tetrahydro-palmatin,  $C_{21}H_{25}O_5N$ , über. In letzter Zeit<sup>5)</sup> korrigierte Feist seine früheren Analysen-Ergebnisse und fand für das Palmatin die Bruttoformel  $C_{21}H_{22}O_4N(OH)$ . Da er bei der Oxydation desselben Corydaldin und Hemipinsäure erhielt, stellte er für das Palmatin (I.) und das Tetrahydro-palmatin (II.) folgende Konstitutionsformeln auf:



Das Columbamin und das Jatrorrhizin sind nach Feist dem Palmatin ähnlich gebaut, nur befinden sich im untersten Benzolkern

<sup>1)</sup> H. M. Gordin, Ar. 240, 146 [1902].

<sup>2)</sup> J. Gadamer, Ar. 240, 450 [1902].

<sup>3)</sup> E. Günzel, Ar. 244, 257 [1906]. <sup>4)</sup> K. Feist, Ar. 245, 586 [1907].

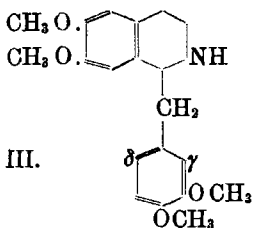
<sup>5)</sup> K. Feist u. G. Sandstede, Ar. 256, 1 [1918].

drei benachbarte Hydroxylgruppen, wovon beim Columbamin zwei, beim Jatrorrhizin eine methyliert sind.

Unter den Alkaloiden der Colombo-Wurzel erschien uns das Palmatin deshalb von großem Interesse, weil es das berberin-ähnlichste ist und sich von diesem Alkaloid nur durch den Ersatz der Gruppe  $\text{CH}_2 < \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \diagdown \end{smallmatrix}$  gegen zwei Methoxygruppen unterscheiden sollte und weil ferner vom Palmatin aus der Übergang zu der jetzt angenommenen Formel des Corydalins, dem Hauptalkaloid von *Corydalis cava*, möglich erschien.

Wir haben daher im Folgenden zunächst versucht, durch Synthese die von Feist und Sandstedt abgeleitete Konstitutionsformel des Palmatins zu sichern, was auch deshalb notwendig war, weil die beiden Methoxygruppen des untersten Benzolkernes auf Grund der Abbaureaktionen möglicherweise an den Stellen  $\alpha$  und  $\beta$  sitzen konnten.

Erfolglose Versuche zur Synthese einer Verbindung von der Formel des Tetrahydro-palmatins sind schon vor der teilweisen Aufklärung dieser Base zwecks einer künstlichen Darstellung des Corydalins von A. Pictet und Tsan Quo Chou<sup>1)</sup> durchgeführt worden. Diese Autoren wollten durch Kondensation der Verbindung III mit Methylal zu einem Körper der Formel II. kommen, da sie hofften, daß der Formaldehyd ähnlich wie bei der Synthese des Tetrahydro-berberins an der Stelle  $\gamma$  angreifen werde. Wie aber der Abbau bewies, bekamen sie den isomeren Körper, das Nor-coralysin, bei welchem die Kondensation durch Formaldehyd zwischen der NH-Gruppe und  $\delta$  stattgefunden hatte.



Auf diesem direkten Wege der Formaldehyd-Kondensation war also eine Synthese des Tetrahydro-palmatins nicht zu erreichen. Wir versuchten aber, dieselbe dadurch zu erzwingen, indem wir zunächst an der Stelle  $\delta$ , welche in unerwünschter Weise mit Formaldehyd reagiert, ein Bromatom einführten und dann die Kondensation vornahmen, in der Hoffnung, daß jetzt der Formaldehyd die Brücke zwischen  $\gamma$  und der Iminogruppe schlagen werde. Wir bromierten zu diesem Zwecke Papaverin zu dem bekannten Brom-papaverin, bei welchem, wie durch Oxydation festgestellt ist, das Bromatom an

<sup>1)</sup> A. Pictet und Tsan Quo Chou, B. 49, 370 [1916]; ferner Pictet und Malinowski, B. 46, 2688 [1913].

der Stelle  $\delta$  sitzt. Das daraus durch Reduktion gewonnene Tetrahydro-brom-papaverin gab bei der Kondensation mit Methylal eine kleine Menge eines Produktes, welches Brom-tetrahydro-palmatin sein konnte. Die Entbromung dieses Körpers durch Wasserstoff bei Anwesenheit von Palladium-Bariumsulfat führte aber nicht zu Tetrahydro-palmatin, sondern zu Nor-coralydin — ein Zeichen, daß in unserem Brom-papaverin noch geringe Mengen eines isomeren Körpers beigemischt waren. Also auch durch diesen Kunstgriff war eine Synthese des Tetrahydro-palmatins nicht erzielt worden.

Um zum Palmatin zu gelangen, versuchten wir nun im Berberin die Oxymethylengruppe abzuspalten und durch zwei Methoxylgruppen zu ersetzen. Derartige Versuche hat bereits K. Feist ohne Erfolg vorgenommen, indem er Berberin mit Phosphorpentachlorid und Schwefelsäure behandelte. Anscheinend wirkten hierbei gelinde Reagenzien nicht ein, während einer energischen Behandlung das Berberin nicht standhielt. Auch dürfte der bei der Aufspaltung gebildete Formaldehyd zu Kondensationen Anlaß geben.

Um einige Klarheit über die Aufspaltung der Oxymethylengruppe durch Säuren<sup>1)</sup>, worüber nur spärliche Angaben vorliegen, zu erhalten, haben wir vorerst mehrere Versuche mit Piperonal vorgenommen. Als Piperonal mit der 15-fachen Menge verd. Salzsäure, welche auf 1 Tl. konzentrierter Säure 10 Tle. Wasser enthielt, im Einschlußrohr auf Temperaturen von 150–200° erhitzt wurde, trat bei 150° eine langsame, mit steigender Temperatur aber rascher werdende Abspaltung der Oxymethylengruppe ein. Doch war die Ausbeute an Protocatechualdehyd im besten Falle 20%, der Rest war jedenfalls infolge der Einwirkung des durch die Aufspaltung der Oxymethylengruppe gebildeten Formaldehyds auf das entstandene Phenol verharzt. Ein Versuch mit konz. Salzsäure gab überhaupt keinen Protocatechualdehyd. Auch war die Beimengung von Phloroglucin zum Abfangen des Formaldehyds ohne merkbaren Erfolg. Erhitzen mit einer verdünnten Lösung von schwefeliger Säure bei Anwesenheit von saurem Natriumsulfat verlief gleichfalls ungünstig.

Wir übertrugen nun diese Erfahrungen auf das Berberin, verwandten hierzu jedoch nicht Berberin selbst, sondern Tetrahydroberberin, weil hier eine größere Widerstandsfähigkeit bei höheren Temperaturen eher zu erwarten war.

Beim 2-stündigen Erhitzen von Tetrahydroberberin mit verd. Salzsäure im evakuierten Rohr auf 175° entstand ein alkalilösliches Produkt, welches noch 12.52% Methoxyl besaß. Fand unter fast gleichen Bedingungen die Einwirkung bei 190° statt, so waren die beiden Methoxylgruppen völlig ver-

<sup>1)</sup> Über eine gut verlaufende Aufspaltung der Oxymethylengruppe des Piperonals mittels Phosphorpentachlorid berichtet eine Arbeit von R. Wegscheider, M. 14, 382 [1893].

seift, und auch die Oxymethylengruppe, die übrigens leichter spaltbar sein dürfte, war jedenfalls im Hinblick auf die beim Piperonal gemachten Erfahrungen entfernt. Die Methylierung der so erhaltenen Produkte, die ziemlich unbeständig waren, mittels Diazo-methans, ferner mit Dimethylsulfat und Alkali führten nur zu amorphen Produkten. Der bei der Spaltung durch Salzsäure erzeugte Formaldehyd dürfte eine weitgehende Veränderung des Berberin Komplexes bewirkt haben.

Schließlich führte aber die Einwirkung von methylalkoholischer Kalilauge auf Tetrahydro-berberin bei 180° im evakuierten Rohr zum Ziel. Daß Alkalien bei höherer Temperatur auf Alkoxygruppen verseifend wirken können, ist schon lange bekannt, wie aus den Erfahrungen bei der Kalischmelze hervorgeht. Es ist nun bemerkenswert, daß bei den Bedingungen, unter welchen wir die Umsetzung vornahmen, bloß die Oxymethylengruppe abgelöst wurde und die beiden Methoxygruppen unverändert blieben. Eine Kernkondensation durch gebildeten Formaldehyd scheint hier nur in geringem Maße stattzufinden, weil jedenfalls der Formaldehyd durch das Alkali bei der hohen Temperatur rasch der Spaltung in Ameisensaures Alkali und Methylalkohol anheimfällt.

Eine Methylierung des so entstandenen Amins durch ätherische Diazo-methan-Lösung oder durch Diazo-methan im Entstehungszustande führte wohl zu Tetrahydro-palmin, doch war die Ausbeute nur schlecht. Wir kamen zu besseren Ergebnissen, indem wir das durch Alkalispaltung aus Tetrahydro-berberin erhaltene Produkt durch einen großen Überschuß von Dimethylsulfat und Alkali bei Ausschluß von Sauerstoff methylierten und aus diesem Gemisch durch Hinzufügen von Jodkalium und Kalilauge das vollständig methylierte, quaternäre Jodid ausfällten. Dieses Salz war mit Tetrahydro-palmin-Jodmethylat identisch. Da wir vorher festgestellt hatten, daß das Tetrahydro-berberin-Jodmethylat beim Destillieren im Vakuum ziemlich glatt in Jodmethyl und Tetrahydro-berberin zerfällt, war eine ähnliche Spaltung auch bei dem hier erhaltenen Jodid zu erwarten. Wie der Versuch ergab, war die Ausbeute an dem erwarteten Produkt schlechter, weil neben der normalen Abspaltung von Jodmethyl vom Stickstoff auch Bildung von Phenol-betain stattfand. Das so erhaltene tertiäre Amin war in allen Eigenschaften identisch mit dem Tetrahydro-palmin, das wir aus natürlichem Palmin durch Reduktion erhalten hatten. Bei der Oxydation des synthetischen Tetrahydro-palmins mit alkoholischer Jodlösung bekamen wir ein quaternäres Jodid, welches dem natürlichen Palminjodid völlig glich.

Da nun die Konstitution des Berberins durch Abbaureaktionen durch W. H. Perkin jun. und namentlich durch F. Faltis, ferner

durch die Synthese desselben durch A. Pictet sichergestellt erscheint und in der vorliegenden Abhandlung die Umwandlung von Berberin in Palmatin durchgeführt worden ist, besteht kein Zweifel mehr, daß dem Palmatin die von Feist und Sandstede angenommene Formel I. zukommt.

Die hier vorgenommene Umsetzung des Berberins darf also, da dasselbe synthetisch zugänglich ist, als Totalsynthese des Palmatins angesehen werden.

### Versuche.

#### Versuch einer Synthese von Tetrahydro-palmatin über Papaverin.

Die Darstellung von Brom-papaverin erfolgte nach den Angaben von Th. Anderson<sup>1)</sup>. Durch Lösen des rohen Brom-papaverins in Äthylalkohol und Versetzen mit Wasser wurde dasselbe in Krystallen vom Schmp. 142–143° erhalten.

Zur Überführung dieser Verbindung in Tetrahydro-brom-papaverin haben wir zunächst 1 g der Ausgangsbasis  $\frac{1}{2}$  Stde. mit 6 g granuliertem Zinn und 120 ccm konz. Salzsäure, die allmählich zugesetzt wurde, auf dem Wasserbade erhitzt. Beim Aufarbeiten erhielten wir aber größtenteils unverändertes Produkt zurück.

Da demnach die Reduktion anscheinend schwer vor sich ging, haben wir eine länger andauernde Einwirkung vorgenommen. Hierzu wurden 5 g Brom-papaverin in einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben mit 96 ccm Äthylalkohol, 96 ccm konz. Salzsäure und 24 g granuliertem Zinn zunächst 5 Stdn. und nach abermaligem Zusatz von 48 ccm Äthylalkohol, 48 ccm konz. Salzsäure und 12 g granuliertem Zinn 7 Stdn. weitergekocht. Hierauf wurde der größte Teil des Alkohols am Wasserbade abgedunstet. Das nach dem Erkalten abgeschiedene Zinndoppelsalz wurde in heißem Wasser gelöst und durch Schwefelwasserstoff zersetzt. Die heiß vom Zinnsulfid abfiltrierte Lösung gab beim Erkalten Krystalle eines ziemlich schwer löslichen Chlorhydrates, welches aus heißem Wasser umgelöst wurde. Die Lösung dieses Salzes in heißem Wasser gab beim Versetzen mit Lauge anfangs eine kolloidale, milchige Flüssigkeit, aus welcher sich aber nach längerem Stehen schöne Krystalle abschieden. Nach dem Umlösen aus wäßrigem Alkohol schmolzen dieselben bei 71–73° und gingen beim Liegen im Vakuum über Schwefelsäure anscheinend unter Abgabe von Krystallwasser in das reine, bei 111° schmelzende Tetrahydro-brom-papaverin über. Die Ausbeute betrug 65–70 %.

0.1351 g Sbst.: 0.0605 g AgBr.

$C_{20}H_{24}O_4NBr$ . Ber. Br 18.94. Gef. Br 19.06.

Nun wurde 1 g Tetrahydro-brom-papaverin mit einem Gemisch von 15 ccm Eisessig, 17 ccm konz. Salzsäure, 34 ccm Wasser

<sup>1)</sup> Th. Anderson, A. 94, 235 [1855].

und 2 g Methylal auf dem Wasserbade erhitzt, nach  $\frac{1}{2}$  Stde. noch 7 ccm konz. Salzsäure und 1 g Methylal hinzugefügt und 1 Stde. weiter erhitzt. Beim Erkalten des Reaktionsproduktes schied sich ein schwer lösliches Chlorhydrat aus und beim Versetzen des Filtrates mit Wasser entstand wieder eine Fällung. Beide Salze wurden getrennt aus wenig Wasser umkrystallisiert und nach dem Lösen in heißem Wasser mittels Ätzkalis zersetzt. Nur das schwer lösliche Chlorhydrat gab eine krystallinische Fällung, das andere Produkt war amorph. Der krystallisierte Körper schmolz bei 151–153° und wog 0.055 g. Versuche zur Verbesserung der Ausbeute an diesem Körper waren ohne günstiges Ergebnis. Die Hauptmenge des in Reaktion getretenen Tetrahydro-brom-papaverins blieb anscheinend verändert in der salzsauren Mutterlauge und wurde daraus mittels Ätzkalis als harzige Masse gefällt.

Die Verbindung vom Schmp. 151–153° haben wir, da uns für eine Analyse wenig zur Verfügung stand, durch eine der katalytischen Methoden sogleich entbromt, was am besten durch mehrstündiges Einleiten von gereinigtem Wasserstoff in eine verdünnte essigsäure Lösung des Körpers, welche etwas Natriumacetat und Palladium-Bariumsulfat enthielt, geschah. Der Schmelzpunkt der so erhaltenen Base lag nach dem Umlösen aus wäßrigem Alkohol nach kurz vorangehendem Sintern bei 147–147.5°. Das nach Pictet und Tsan Quo Chou<sup>1)</sup> dargestellte Nor-coralydin schmolz bei 152° und gab mit dem vorher beschriebenen Körper keine Depression. Es ist daher die Annahme nicht unwahrscheinlich, daß beide Stoffe identisch sind, und daß dem vorliegenden Tetrahydro-brom-papaverin eine geringe Menge eines isomeren Körpers beigemischt ist.

#### Versuche zur Aufspaltung der Oxymethylengruppe durch Säuren am Piperonal und am Tetrahydro-berberin.

Da der Aufbau des Palmatins aus dem Papaverin mißlang, versuchten wir am Tetrahydro-berberin die Oxymethylengruppe durch zwei Methoxylgruppen zu ersetzen. Zunächst haben wir Spaltungen durch Salzsäure am Piperonal vorgenommen.

Hierbei wurden stets 2 g Piperonal mit 30 ccm Salzsäure, die aus 1 Tl. konz. Säure und 10 Tln. Wasser bestand, 2 Stdn. im Einschlußrohr auf Temperaturen von 150–200° erhitzt. Bei der Aufarbeitung wurde das unzersetzte Piperonal mit Wasserdampf übergetrieben, ausgeäthert und nach dem Abdestillieren des Äthers gewogen. Der Rückstand von der Wasserdampf-Destillation wurde vom Harz getrennt, das Harz mehrmals mit heißem Wasser ausgezogen und die vereinigten wäßrigen Lösungen eingedampft.

<sup>1)</sup> Pictet und Tsan Quo Chou, B. 49, 370 [1916].

Der Abdampfrückstand wurde eventuell aus heißem Xylol umkrystallisiert. Die hierbei erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Temperatur . . . .	150°	160°	170°	180°	190°	200°
Piperonal . . . .	1.09	0.92	—	—	—	— g
Protocatechualdehyd .	0.10	0.19	0.30	0.35	0.38	0.38 g

Von 170° angefangen ist also die Menge des Protocatechualdehyds ziemlich gleich. Ein Versuch mit einer verdünnteren Salzsäure, die aus 1 Tl. konz. Säure und 30 Tln. Wasser dargestellt worden war, gab bei 175° 0.56 g unverändertes Piperonal und 0.36 g Protocatechualdehyd. Bei der Einwirkung von konz. Salzsäure bei derselben Temperatur entstand nur ein Harz, aber kein Protocatechualdehyd. Auch bei Gegenwart von Phloroglucin war das Ergebnis kein besseres. Bei der Einwirkung von 5 g saurem Natriumsulfit und 25 ccm wäßriger schwefliger Säure auf 2 g Piperonal bei 175° und bei 200° blieb viel Piperonal unzersetzt zurück, und es entstand neben mercaptanartigen Stoffen kein oder nur sehr wenig Protocatechualdehyd.

Da nach den vorgenommenen Versuchen die Aufspaltung der Oxymethylengruppe am Piperonal am leichtesten durch Erhitzen mit verd. Salzsäure auf 175° zu erreichen war, haben wir unter ähnlichen Bedingungen auch beim Tetrahydro-berberin gearbeitet.

2 g Tetrahydro-berberin wurden in einem evakuierten Bombenrohr mit 30 ccm verd. Salzsäure (1:10) 2 Stdn. auf 175° erhitzt. Das schwach rötlich gefärbte Chlorhydrat wurde rasch abgesaugt und im Vakuum getrocknet. In Methyl- und Äthylalkohol war es schon in der Kälte, in Wasser erst in der Hitze reichlicher löslich. Eine wäßrige Lösung gab bei vorsichtigem Zusatz von Kalilauge zunächst einen flockigen Niederschlag, der sich aber im Überschuß von Lauge wieder löste. Eine Methoxyl-Bestimmung nach Zeisel gab 12.52% Methoxyl, während für zwei Methoxylgruppen 18.96% Methoxyl berechnet werden. Obwohl man annehmen konnte, daß in dieser Verbindung kein Oxymethylenrest mehr vorhanden war, wurden die Konzentration der Salzsäure und die Einwirkungstemperatur noch etwas gesteigert. Bei 190° entstand aus 2 g Tetrahydro-berberin und 36 ccm Salzsäure (1:4) eine rötlich-gelbe Masse, die kein Methoxyl mehr enthielt. Dieses Chlorhydrat war ebenso wie das früher erhaltene gegen Sauerstoff ziemlich empfindlich und wurde nach einigem Liegen an der Luft gelbbraun bis dunkelbraun. Daher wurden alle Versuche mit frisch dargestellter Substanz vorgenommen. Die Verbrennung und die Chlor-Bestimmung stimmten annähernd auf das Chlorhydrat eines vollständig entalkylierten Tetrahydro-berberins, doch sind wegen des hohen Molekulargewichts und der Unmöglichkeit einer völligen Reinigung die Analysendaten nur von orientierender Bedeutung.

Die Methylierung dieser Verbindung, welche zum Tetrahydro-palmin führen sollte, verlief so, daß eine weitgehende Veränderung des Berberin-Komplexes bei der Einwirkung der verd. Salzsäure anzunehmen ist. Einwirkung von Diazo-methan in statu nascendi auf die entalkylierte Verbindung gab nur amorphe Körper. Wir versuchten nun durch Behandeln mit Dimethylsulfat über das vollständig methylierte Sulfomethylat das entsprechende Jodmethylat zu gewinnen, welches durch Destillation im Vakuum unter Abspaltung von Jodmethyl Tetrahydro palmin liefern konnte.

Zunächst überzeugten wir uns, daß Tetrahydro-berberin-Jodmethylat durch Destillation im Vakuum ziemlich glatt in Tetrahydro-berberin überging. Dann wurde in einem weithalsigen Kolben, welcher durch einen mit Tropftrichter, Zu- und Ableitungsrohr und einem luftdicht passenden Rührer versehenen Kautschukstoppel abgeschlossen war, 1 g des frisch dargestellten Chlorhydrats eingetragen, Wasserstoff durchgeleitet und viermal abwechselnd je 7.5 ccm Wasser, in welchem 0.27 g Natrium gelöst waren, und je 1.25 ccm Dimethylsulfat hinzutropfen gelassen. Hierbei wurde mittels eines Motors kräftig gerührt, was nach dem Eintragen der letzten Partie noch 1 Stde. fortgesetzt wurde. Im Reaktionsgemisch war ein körniger, schwach bräunlicher Körper vorhanden, welcher abgesaugt und im Vakuum getrocknet wurde. Er war luftbeständig und löste sich weder in verd. Säuren noch in Alkalien, noch in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

Die Analyse ergab 28.22 %  $\text{CH}_3\text{O}$  und 5.95 % S, während für das Sulfomethylat des Tetrahydropalmins 26.55 %  $\text{CH}_3\text{O}$  und 7.14 % S berechnet werden können.

Der Körper war also methyliert, doch in seinen Eigenschaften von dem zu erwartenden Tetrahydro-palmin-Sulfomethylat und ähnlichen Verbindungen durchaus verschieden. Die Umsetzung mit Jodkalium war wegen der Schwerlöslichkeit ergebnislos.

Es scheint, daß die Hauptmenge des Tetrahydro-berberins bei der Spaltung mit Salzsäure durch den gebildeten Formaldehyd zu hochmolekularen Verbindungen kondensiert wird.

#### Aufspaltung der Oxymethylengruppe des Tetrahydro-berberins durch methylalkoholisches Ätzkali.

1 g Tetrahydro-berberin, 1 g festes Ätzkali und 5 ccm Methylalkohol wurden in ein Jenzer Einschlußrohr gefüllt, dann wurde das Rohr evakuiert, zugeschmolzen und 2 Stdn. auf 180° erhitzt. Nach dem Erkalten war der Bombeninhalte meist eine klare Flüssigkeit

in welcher nur selten einige kleine Stücke von nicht angegriffenem Tetrahydro-berberin vorhanden waren. Der Bombeninhalt wurde mit Wasser verdünnt, klar filtriert und in die schwach-bräunliche Lösung Kohlendioxyd bis zur Sättigung eingeleitet. Hierbei fiel ein voluminöser, nur schwach rötlich gefärbter Niederschlag aus, der nach dem Absaugen gut ausgewaschen und im Vakuum getrocknet wurde. Alle Operationen, bei welchen das Reaktionsprodukt mit Luft in Berührung kam, wurden zur Vermeidung von Oxydationsvorgängen tunlichst rasch ausgeführt. Doch war dieses Produkt weitaus beständiger als das Chlorhydrat der durch Einwirkung von Salzsäure auf Tetrahydro-berberin erhaltenen Base.

Von dem im Vakuum bei 80° getrockneten Rohprodukt wurde eine Methoxylbestimmung nach Zeisel ausgeführt.

0.0805 g Sbst.: 0.1103 g AgJ.

$C_{17}H_{15}O_2(OCH_3)_2N$ . Ber.  $OCH_3$  18.96. Gef.  $OCH_3$  18.11.

Da also bei dieser Behandlung die beiden Methoxylgruppen des Tetrahydro-berberins fast völlig unversehrt geblieben waren, mußte infolge der Löslichkeit der gewonnenen Verbindung in Laugen die Oxymethylengruppe aufgespalten worden sein.

Unter dem Mikroskop zeigte die rohe Verbindung eine krystallinische Struktur. Die trockne Substanz wurde durch Reiben elektrisch und zerstäubte hierbei. Eine teilweise Reinigung wurde durch mehrmaliges Lösen in heißem Xylol und Abkühlen erzielt. Der so gewonnene weiße Körper zeigte fast den gleichen Methoxylgehalt wie das rohe Produkt.

Die Methylierung dieser Verbindung mit Diazomethan im freien und im Entstehungszustande lieferte bei schlechter Ausbeute ein Öl, aus welchem nur Spuren einer krystallisierten Substanz erhalten werden konnten.

Bessere Erfolge erzielten wir durch vollständige Methylierung unter Bildung eines quaternären Salzes mit einem großen Überschuß von Dimethylsulfat.

Wir arbeiteten hierbei am zweckmäßigsten auf folgende Weise: Vorerst wurden 20 g Tetrahydro-berberin in Portionen zu 2 g, wie vorher beschrieben, auf Phenolbase verarbeitet. Das erhaltene Rohprodukt (etwa 16 g) und 200 ccm Wasser wurden in eine starke, etwa 2 l fassende Schüttelflasche gegeben, die durch einen mit einem Hahnrohr versehenen, gut passenden Kautschukstöpsel verschlossen war. Nun wurden alle 15 Min. je 12 ccm Dimethylsulfat und 15 ccm 32.3-proz. Natronlauge hinzugefügt, gut evakuiert und bei gelegentlicher Kühlung auf der Maschine kräftig geschüttelt, bis im ganzen 15 Portionen eingetragen waren. Nach einiger Zeit hatte sich ein gelblicher, krystallinischer Niederschlag abgesetzt, welcher abgesaugt wurde. Die Lösung desselben in heißem Wasser wurde klar filtriert und mit Jod-

kalium versetzt. Es schied sich ein schwer lösliches quaternäres Jodid aus, welches 5 g wog und bei 228° schmolz. Durch Umlösen aus heißem Wasser stieg der Schmelzpunkt auf 245°.

Das Filtrat vom Niederschlag des Sulfomethylates wurde gleichfalls mit überschüssigem Jodkalium versetzt, wobei noch 4.4 g desselben quaternären Jodids in etwas reinerem Zustande ausfielen. Der Schmelzpunkt desselben lag nach dem Umlösen aus heißem Wasser bei 245°. Da auch das Gemisch der beiden Jodide bei derselben Temperatur schmolz, sind diese beiden Salze identisch. Das Gemenge von diesem Jodid und von Tetrahydroberberin-Jodmethylat gab starke Depression, wodurch die Berechtigung des Heranziehens der Misch-Schmelzpunkte dieser Salze zur Kennzeichnung ihrer Identität begründet erscheint.

Diese Verbindung hat die Bruttoformel von Tetrahydro-palmin-Jodmethylat und ist, wie der direkte Vergleich zeigte, auch damit identisch.

0.0521 g Sbst.: 0.0966 g AgJ.

$C_{15}H_{16}(OCH_3)_4NJ$ . Ber.  $OCH_3$  24.96. Gef.  $OCH_3$  24.51.

Wir stellten nun aus dem käuflichen, alkoholischen Extrakt der Colombo-Wurzel nach K. Feist<sup>1)</sup> Palmatin her und überführten dasselbe in Tetrahydro-palmin. Durch Lösen dieser Base in überschüssigem Jodmethyl bekamen wir nach einigem Stehen das gelblichweiße, bei 245° schmelzende Tetrahydro-palmin-Jodmethylat. Da das Gemisch von dieser Substanz und von unserem aus dem Tetrahydroberberin erhaltenen Jodid bei derselben Temperatur schmolz, erscheint die Identität beider Verbindungen sichergestellt. Damit war bereits bewiesen, daß dem Palmatin die eingangs erwähnte Formel zukommen müsse. Zur Sicherheit haben wir noch versucht, aus dem synthetischen Jodid das freie Tetrahydro-palmin zu gewinnen. Nach mehreren Versuchen hat sich folgendes Verfahren noch am zweckmäßigsten erwiesen.

6.4 g des synthetischen Tetrahydro-palmin-Jodmethylates wurden in Röhrchen in Portionen von etwa 0.2 g im Vakuum über der Flamme nicht zu rasch destilliert. Hierbei verkohlte der eine Teil, während der andere als rötliches, glasig erstarrendes Öl destillierte. Die zerschnittenen Röhrchen wurden mit sehr verdünnter Salzsäure ausgekocht, die gewonnenen Lösungen klar filtriert, alkalisch gemacht und erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde noch mehrmals mit Lauge gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein Rückstand, der in verd. Salzsäure gelöst wurde. Das mittels Jodkaliums gefällte Jodhydrat wurde aus heißem Wasser umgelöst. Das reine Salz wurde in heißem Wasser gelöst und mit Lauge gefällt. Nach kurzer Zeit krystallisierte ein farbloser Körper,

<sup>1)</sup> K. Feist, Ar. 245, 586 [1907].

der aus wäſſrigem Alkohol umgelöst wurde. Die Ausbeute betrug 0.28 g. Aus dem alkalischen Filtrat wurde durch Ausäthern noch etwas unreines Tetrahydro-palmatin erhalten.

Die Verbindung bildete silbrig glänzende Blättchen, welche bei 146—147° schmolzen. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem aus natürlichem Palmatin gewonnenen Tetrahydro-palmatin, welches bei 146—147° schmolz, lag bei 146—147°.

Auch die Methoxylbestimmung gab den zu erwartenden Wert.

0.0287 g Subst.: 0.0766 g AgJ.

$C_{17}H_{13}(OCH_3)_4N$ . Ber.  $OCH_3$  34.98. Gef.  $OCH_3$  35.27.

Das so gewonnene Tetrahydro-palmatin haben wir noch mittels alkoholischer Jod-Lösung zu dem entsprechenden Dehydrokörper oxydiert, welcher natürlich mit dem in der Colombo-Wurzel vorkommenden Palmatin identisch war.

0.05 g des synthetischen Tetrahydro-palmatins wurden mit 0.1 g Jod und 2 ccm Äthylalkohol in einem Einschlußrohr 3 Stdn. im Wasserbade erhitzt. Der Bombeninhalt wurde nach dem Erkalten mit schwefliger Säure und Natriumbicarbonat behandelt und der Niederschlag abgesaugt. Nach dem UmkrySTALLISIEREN aus Wasser schmolz der Körper, welcher gelbe Nadeln bildete, bei 240° unter Zersetzung. Ein Gemisch dieses Körpers mit natürlichem Palmatinjodid schmolz ebenfalls bei 240° unter Zersetzung.

### 346. Ernst Späth und Norbert Lang: Zur Konstitution des Corydalins.

[Aus d. I. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 20. Oktober 1921.)

Das in *Corydalis cava* als Hauptalkaloid vorkommende Corydalin wurde 1826 von Wackenroder<sup>1)</sup> entdeckt. Erst 1893 wurde von M. Freund und W. Josephi<sup>2)</sup> die richtige Bruttoformel  $C_{22}H_{27}O_4N$  aufgestellt. Unter den vielen über Corydalin erschienenen Arbeiten sind wohl die wichtigsten die von J. J. Dobbie und A. Lauder und ferner die von J. Gadamer und seinen Mitarbeitern. J. J. Dobbie und A. Lauder<sup>3)</sup> erhielten bei der Oxydation neben belanglosen Produkten vor allem Hemipinsäure, *m*-Hemipinsäure, dann das sogenannte Corydaldin, das sich als 1-Keto-6.7-dimethoxy-[1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin] erwies, und wahrscheinlich noch eine Methyl-pyridin-tricarbonsäure, welche durch Oxydation 2.3.4.6-Pyridin-tetracarbon-

<sup>1)</sup> Wackenroder, Berz. Jahresb. 7, 220.

<sup>2)</sup> M. Freund und W. Josephi, A. 277, 6 [1894].

<sup>3)</sup> J. J. Dobbie und A. Lauder, P. Ch. S. 17, 252 [1902].