

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.)

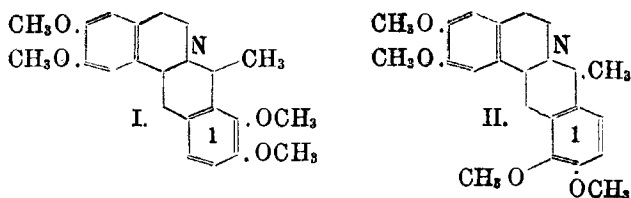
Das in *Corydalis cava* als Hauptalkaloid vorkommende Corydalin wurde 1826 von Wackenroder¹⁾ entdeckt. Erst 1893 wurde von M. Freund und W. Josephi²⁾ die richtige Bruttoformel $C_{22}H_{27}O_4N$ aufgestellt. Unter den vielen über Corydalin erschienenen Arbeiten sind wohl die wichtigsten die von J. J. Dobbie und A. Lauder und ferner die von J. Gadamer und seinen Mitarbeitern. J. J. Dobbie und A. Lauder³⁾ 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-

¹⁾ Wackenroder, Berz. Jahresb. 7, 220.

²⁾ M. Freund und W. Josephi, A. 277, 6 [1894].

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

säure geliefert haben soll. Auf Grund dieser beim Abbau erhaltenen Verbindungen nahmen diese Autoren für das Corydalin folgende Formel I. an:



Durch die Arbeit von O. Haars¹⁾, welche unter der Leitung von J. Gadamer durchgeführt worden war, wurden die Resultate von J. Dobbie und Lauder in der Hauptsache bestätigt und die von diesen Forschern vorgeschlagene Struktur I. angenommen. Nur wurden die Methoxylgruppen im Kern 1 ohne weitere experimentelle Grundlage derart verschoben, daß daraus die Verbindung II. entstand, welche bei der Oxydation gleichfalls Hemipinsäure liefern konnte. 1910 ist J. Gadamer²⁾, anscheinend beeinflusst durch die von F. Faltis³⁾ beim Berberin festgelegte Stellung der beiden Methoxylgruppen, wieder zu der ursprünglichen von Dobbie und Lauder aufgestellten Formel I. zurückgekehrt. J. Gadamer⁴⁾ hat auch die interessante Beobachtung gemacht, daß das α -Methyl-berberin ähnlich wie Dehydro-corydalin mit Alkylmagnesiumhaloiden nicht reagiert, während sich das Berberin, welches in α -Stellung zum Stickstoff kein Alkyl besitzt, nach den Arbeiten von M. Freund⁵⁾ leicht umsetzt. J. Gadamer⁶⁾ hat dann in einer Reihe schwieriger Untersuchungen die Beziehungen der beiden durch Reduktion von Dehydro-corydalin entstehenden racemischen Corydaline zum natürlichen Alkaloid festgelegt.

In einer weiteren Arbeit⁷⁾ zieht er dann, nachdem die zuletzt von ihm angenommenen Formel I. wieder zweifelhaft geworden war, die Formel III. in Betracht, um schließlich in seiner letzten Arbeit⁸⁾ über das Corydalin zu der Anschauung zu kommen, daß die Methylgruppe in α -Stellung zum Stickstoff stehen und die alte Formel I. ihre Gültigkeit behalten müsse⁹⁾.

¹⁾ O. Haars, Ar. 243, 154 [1905].

²⁾ J. Gadamer, Ar. 248, 204 [1910].

³⁾ F. Faltis, M. 31, 557 [1910].

⁴⁾ J. Gadamer, Ar. 248, 681 [1910].

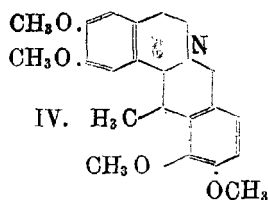
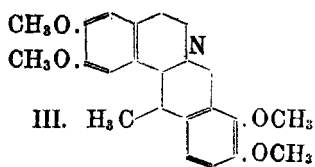
⁵⁾ M. Freund, B. 37, 4673 [1904].

⁶⁾ J. Gadamer, l. c.

⁷⁾ J. Gadamer, Ar. 253, 274 [1915].

⁸⁾ J. Gadamer, Ar. 254, 295 [1916].

⁹⁾ Siehe hierzu H. Legerlotz, Ar. 256, 729 [1918].



Man sieht also, daß die analytischen Arbeiten von Dobbie und Lauder ziemlich rasch zu einer groben Klärung des Aufbaues des Corydalins geführt haben. Doch die feineren Fragen der Konstitution, nämlich die Stellung der Methylgruppe und ferner die Lage der beiden Methoxylgruppen im Kern 1, sind trotz einer Reihe geistreicher Abhandlungen nicht gelöst worden.

Wir haben nun im Folgenden versucht, durch Synthese eine Auswahl unter den auf Grund der Abbauresultate möglichen Formeln I., II., III. und IV. durchzuführen. Nach den Arbeiten von J. Gadamer konnte man annehmen, daß die Formel I. von Dobbie und Lauder am ehesten für das Corydalin in Betracht kommen könne. Um eine derartige Verbindung synthetisch zu erhalten, war der Weg über einen Körper, wie ihn K. Feist für das Palmatin annahm, am gangbarsten. Da aber in dieser Formel des Palmatins die Stellung von zwei Methoxylgruppen nicht sicher nachgewiesen, sondern nur aus Gründen der Analogie zum Berberin angenommen worden ist, haben wir zunächst in der voranstehenden Arbeit durch die Synthese des Palmatins aus dem Berberin die Konstitution des ersteren von diesem Zweifel befreit. Hierbei ergab sich, daß unter der Voraussetzung, daß die Formel I. für das Corydalin richtig ist, dasselbe als α -Methyl-tetrahydro-palmatin aufgefaßt werden muß. Nun wurde bekanntlich durch die Arbeiten von M. Freund¹⁾ festgestellt, daß das Berberin durch Alkylmagnesiumhaloide in α -Alkyl-dihydroberberine übergeht. Es war zu erwarten, daß Palmatin bei der Behandlung mit Methyl-magnesiumjodid α -Methyl-dihydro-palmatin und bei der Reduktion dieser Verbindung α -Methyl-tetrahydro-palmatin, also einen Körper, dem bestimmt die Formel I. zukommt, geben würde.

Die Einwirkung von Methylmagnesiumjodid auf Palmatin verlief ziemlich glatt; das gebildete α -Methyl-dihydro-palmatin gab bei der Reduktion mit Zink und Schwefelsäure, wie zu erwarten war, zwei gut krystallisierte, vielleicht stereoisomere Tetrahydroprodukte, welche mit keinem der beiden durch Reduktion von Dehydro-corydalin erhaltenen Corydaline identisch waren.

¹⁾ l. c.

Da nun die Konstitution des Berberins infolge der Arbeiten von Perkin, Gadamer und F. Faltis und wegen der Synthese durch Pictet nicht angezweifelt werden kann, Palmatin aber durch Umwandlung aus dieser Base erhalten worden ist, ferner die Konstitution der α -Alkyl-tetrahydro-berberine gut fundiert erscheint, muß angenommen werden, daß die von Dobbie und Lauder aufgestellte und von J. Gadamer schließlich übernommene Konstitution des Corydalins unrichtig ist.

Nimmt man nun ausschließlich an, daß die von Dobbie und Lauder erhaltenen Oxydationsprodukte in der Hauptsache zu Recht bestehen, so sind nur noch die Formeln II. und eventuell noch III. und IV. für das Corydalin möglich. Da wegen der Nichtreaktionsfähigkeit der α -Alkyl-berberine und des Dehydro-corydalins gegen Methylmagnesiumjodid mit einiger Wahrscheinlichkeit erwartet werden kann, daß im Corydalin die Methylgruppe in α -Stellung zum Stickstoff steht, werden wir demnächst die Synthese der entsprechenden Verbindung II. durchzuführen trachten. Sollte auch dieser Körper mit dem Corydalin nicht identisch sein, so könnte noch die Methylgruppe in β -Stellung zum Stickstoff stehen, oder es müßte ein grundlegender Fehler in der analytischen Bearbeitung dieses Naturkörpers vorhanden sein.

Versuche.

1 g fein zerriebenes natürliches Palmatinjodid wurde 2 Stdn. bei 115° getrocknet, dann in 40 ccm absol. Äthyläther eingetragen und mit einer ätherischen Methyl-magnesiumjodid-Lösung, die aus 8 g Jodmethyl, 2 g Magnesiumspänen und 50 ccm absol. Äther hergestellt worden war, versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Stdn. am Rückflußkühler gekocht und dann vorsichtig mit Wasser und hierauf mit verd. Salzsäure zersetzt. Die abgetrennte wäßrige Lösung wurde mit Jodkalium versetzt und nach einigem Stehen das abgeschiedene Jodhydrat abgesaugt. Dieses Salz wurde in heißem Wasser gelöst und daraus mittels Lauge das α -Methyl-dihydro-palmatin als gelber, krystallinischer Niederschlag gefällt. Zur sicheren Trennung von quaternären Verbindungen wurde in reinem Äther gelöst, die Lösung klar filtriert und dann vom Äther befreit. Der so gewonnene Rückstand wurde aus wäßrigem Äthylalkohol umgelöst und bildete dann gelbe Nadeln vom Schmp. 128—130° in einer Ausbeute von 0.6 g.

Zur Analyse wurde die Substanz noch einmal aus reinem Alkohol umgelöst.

8.489 mg Sbst.: 22.85 mg CO_2 , 5.196 mg H_2O . — 0.0364 g Sbst. (nach Zeisel): 0.0927 g AgJ.

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$. Ber. C 71.90, H 6.86, CH_3O 33.79.

Gef. » 71.83, » 6.85, » 33.66.

Das so erhaltene α -Methyl-dihydro-palmitin wurde nun wie folgt reduziert.

0.4 g wurden mit einem Überschuß von platinisiertem Zink und verd. Schwefelsäure $2\frac{1}{2}$ Stdn. am Wasserbade erhitzt. Die farblos gewordene Lösung wurde klar filtriert und mit Jodkalium versetzt, wodurch Krystalle abgeschieden wurden. Dieselben wurden in heißem Wasser gelöst und mit Lauge zersetzt. Das hierbei ausgeschiedene Produkt bestand aus zwei vielleicht isomeren Körpern, wovon der eine in Äther und Alkohol schwerer löslich war als der andere. Die in Alkohol schwerer lösliche, als Hauptprodukt entstehende Base schied sich aus diesem Lösungsmittel in schönen, perlmutterglänzenden, schwach grünlichgelb gefärbten Blättchen vom Schmp. 165° ab. Die Analysen stimmten auf das zu erwartende α -Methyl-tetrahydro-palmitin.

8.156 mg Sbst.: 21.247 mg CO_2 , 5.253 mg H_2O . — 0.0377 g Sbst. (nach Zeisel): 0.0970 g AgJ.

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$. Ber. C 71.51, H 7.37, CH_3O 33.61.

Gef. » 71.08, » 7.21, » 34.00.

Das zweite, in Alkohol leichter lösliche und in geringer Menge gebildete Produkt wurde mehrmals aus wäßrigem Alkohol umgelöst und schmolz dann nicht ganz scharf bei $67-69^\circ$. Es ist jedenfalls noch nicht ganz rein.

0.0201 g Sbst. (nach Zeisel): 0.0510 g AgJ.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$. Ber. CH_3O 33.61. Gef. CH_3O 33.51.

Die beiden erhaltenen Reduktionsprodukte sind also, wie die Schmelzpunkte zeigen, weder mit dem bei 135° schmelzenden racemischen Corydalin, noch mit dem bei 158° schmelzenden Meso-corydalin identisch. Übrigens gab noch der Misch-Schmelzpunkt von der letzteren Verbindung und von unserem bei 165° schmelzenden Körper eine starke Depression.

Die zwei in dieser Arbeit beschriebenen Mikroverbrennungen hat Hr. Dr. Mark, Wien, vorgenommen, dem wir hierfür bestens danken.