

## 120. Ernst Späth und Wolfgang Leithe: Über Brechwurzel-Alkaloide, I.: Zur Konstitution des Emetins und des Cephaleins.

[Aus d. II. Chem. Institut d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 29. Januar 1927.)

Die Brechwurzel, die als Emeticum, als Expectorans, sowie neuestens gegen Amöben-Dysenterie Verwendung findet, ist schon seit langem als Heilmittel bekannt. Als wesentlichen und wirksamen Bestandteil hat Pelletier<sup>1)</sup> im Jahre 1817 einen basischen Stoff gefunden, den er Emetin nannte. Außer dieser Base enthält die Brechwurzel noch Cephalein, Psychotrin, *O*-Methyl-psychotrin und Emetamin, die in naher Beziehung zueinander stehen. Obwohl über diese Alkaloide eine größere Anzahl von Arbeiten<sup>1)</sup> vorliegt, ist bisher kein tieferer Einblick in die Konstitution derselben erzielt worden.

Die vorliegende Abhandlung ist ein Beitrag zur Konstitution des Emetins und des Cephaleins. Von den zahlreichen, im Laufe der Zeit angegebenen Formeln des Emetins haben sich Carr und Pyman<sup>2)</sup>, sowie Karrer<sup>3)</sup> für  $C_{29}H_{40}O_4N_2$  entschieden, während Keller<sup>4)</sup> die Formeln  $C_{30}H_{44}O_4N_2$  und  $C_{29}H_{40}O_4N_2$  als gleich möglich erachtet. Von den Ergebnissen, welche für den Aufbau dieser Basen von Bedeutung sind, können genannt werden: Emetin ist *O*-Methyl-cephalein. Die Konstitution, welche diesen beiden Basen zukommt, ist also im wesentlichen dieselbe. Die 4 Sauerstoffatome des Emetins liegen als Methoxylgruppen<sup>5)</sup> vor, während im Cephalein ein phenolischer Hydroxylrest und drei Methoxylgruppen vorhanden sind. Beide Alkaloide sind sekundär-tertiäre Basen<sup>6)</sup>. Eine Methylgruppe am Stickstoff konnte nicht nachgewiesen werden. Beim Abbau nach Hofmann wird nach Karrer<sup>7)</sup> bei der zweiten Stufe Trimethylamin abgespalten unter Bildung einer Verbindung, die nur noch ein Stickstoffatom enthält. Bei der Zinkstaub-Destillation erhielt Keller<sup>7)</sup> einen Körper, den er als eine piperidinartige Verbindung ansprach. Ähnlich wie Tetrahydro-berberin, ist Emetin<sup>8)</sup> durch Jod, ferner durch Ferrichlorid dehydrierbar unter Bildung gefärbter quaternärer Verbindungen. Bei der Oxydation von Emetin mit  $KMnO_4$  in Aceton-Lösung erhielten Carr und Pyman<sup>8)</sup> 6,7-Dimethoxy-isochinolin-1-carbonsäure und geringe Mengen von *m*-Hemipinsäure, während Windaus<sup>9)</sup> durch Oxydation in wäßriger Lösung eine weitaus bessere Ausbeute an *m*-Hemipinsäure erzielen konnte. Das von L. Hermans<sup>10)</sup> bei der Oxydation von Emetin mit Chromsäure gewonnene gelbe Produkt wird als Dimethoxy-phthalonimid angesprochen, doch kein ausreichender Beweis für diese Annahme erbracht.

Die erzielten Ergebnisse haben zu Überlegungen über die Konstitution dieser Alkaloide angeregt. Carr und Pyman fassen das Emetin als ein Iso-

<sup>1)</sup> Ältere Literatur bei Karrer, B. **49**, 2058 [1916].

<sup>2)</sup> Journ. chem. Soc. London **105**, 1608 [1914], **111**, 442 [1917], **113**, 222 [1918].

<sup>3)</sup> B. **49**, 2073 [1916]. <sup>4)</sup> Arch. Pharm. **255**, 80 [1917].

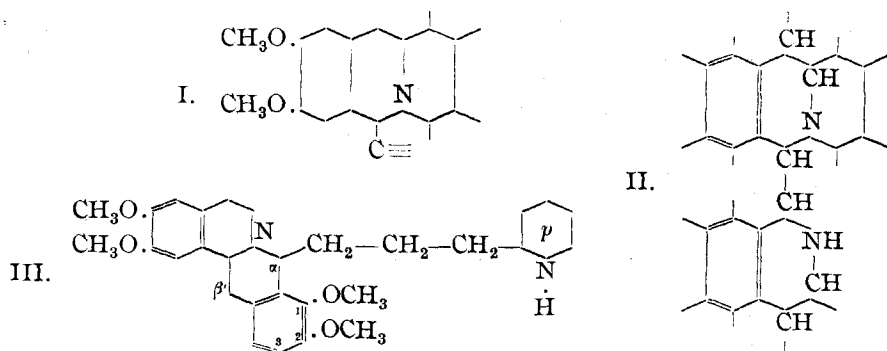
<sup>5)</sup> Kunz-Krause, Arch. Pharm. **232**, 478 [1894].

<sup>6)</sup> Keller, Arch. Pharm. **249**, 522 [1911], **251**, 703 [1913], **263**, 401 [1925].

<sup>7)</sup> B. **49**, 2077 [1916]. <sup>8)</sup> Carr und Pyman, l. c.

<sup>9)</sup> B. **47**, 1470 [1914]. <sup>10)</sup> Dissertat., Freiburg i. B., 1915.

chinolin-Derivat auf. Dobbie und Fox<sup>11)</sup> haben auf die Ähnlichkeit der Absorptionsspektren von Emetin und Cephalein mit denen der Tetrahydro-isochinolin-Alkaloide hingewiesen und halten diese Basen für Derivate des Tetrahydro-isochinolins. Näheres über den Aufbau dieser Stoffe wurde von diesen Autoren nicht ausgesagt. Eine teilweise Formulierung der Konstitution des Emetins bringt Karrer, indem er (ohne Beweis) dieses Alkaloid als einen Verwandten des Berberins anspricht und für wahrscheinlich hält, daß im Emetin das Kohlenstoffgerüst der Formel I vorhanden sein könne. In einer neueren Arbeit<sup>12)</sup> zieht derselbe Autor für das Emetin die nicht näher ausgeführte Formel II in Betracht. Diese Vorstellung stützt sich in der Hauptsache auf die wenig beweisende Annahme, daß bei der Dehydrierung des Emetins 8 Wasserstoffatome austreten.



Durch die Isolierung der 6.7-Dimethoxy-isochinolin-1-carbonsäure war die Zugehörigkeit des Emetins zur Gruppe der Isochinolin-Alkaloide festgestellt. Das Ergebnis der Dehydrierung des Emetins schien auf eine nahe Verwandtschaft mit den Alkaloiden der Berberin-Gruppe hinzudeuten, bei welchen Beziehungen zwischen gefärbten Dehydrokörpern und farblosen Hydroverbindungen die Regel sind. Unter Annahme dieser Auffassung konnte man vermuten, daß im Emetin ein palmatin-artiges Gebilde vorliege, in welchem an den Stellen  $\alpha$  und  $\beta'$  des stickstoff-haltigen Ringes ein piperidin-artiger Komplex angegliedert ist, was etwa durch die Formel III zum Ausdruck gebracht werden könnte. Dieser Konstitution entsprach die Formel C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, sie stand im Einklang mit den bisherigen Ergebnissen des Abbaues und schien namentlich die von Keller beobachtete Bildung einer piperidin-artigen Verbindung bei der Zinkstaub-Destillation des Emetins zu erklären. Wir waren zunächst bemüht, Beweise für und gegen diese Hypothese zu erbringen. Lag ein palmatin-artiger Aufbau vor, so mußte bei der Oxydation des Emetins neben der bereits gefundenen *m*-Hemipinsäure noch Hemipinsäure entstehen, die mit Hilfe der Äthyl-imide leicht getrennt werden können. Die genaue Aufarbeitung einer Oxydation des Emetins gab reichliche Mengen von *m*-Hemipinsäure, dagegen keine Spur von Hemipinsäure. Dieser Befund konnte noch immer dahin gedeutet werden, daß die beiden Methoxylgruppen im unteren Benzolkern des Palmatin-Komplexes an den Stellen 2 und 3 angegliedert sind. Derartige Verbindungen

<sup>11)</sup> Journ. chem. Soc. London **105**, 1642 [1914].

<sup>12)</sup> B. **50**, 583 [1917].

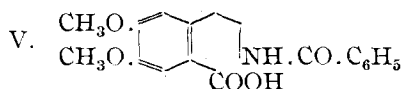
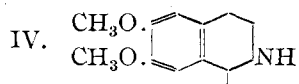
sind bekanntlich von Pictet<sup>13)</sup> bei Versuchen zur Synthese des Corydalins dargestellt worden.

Als Beweis für eine dem Palmatin nahestehende Struktur der Ipecacuanha-Alkaloide hätte die Oxydation dieser Basen zu einer Pyridin-tetra- oder -tricarbonsäure gelten können. Ähnliche Ergebnisse hatten bereits Dobbie und Marsden bei der Oxydation des Corydalins erzielt. Diese Oxydationen wurden bisher immer mit konz. Salpetersäure unter großem Materialaufwand ausgeführt. Aus Ersparungsgründen versuchten wir die Oxydation des Berberins und des Emetins mit  $\text{KMnO}_4$  unter Aufarbeitung des Reaktionsgemisches auf eventuell gebildete Pyridin-polycarbonsäuren. Doch konnten aus beiden Alkaloiden derartige Verbindungen nicht erhalten werden. Daher wurde die Oxydation des Berberins mit Salpetersäure nach Weidel<sup>14)</sup> unter Anwendung kleinerer Substanzmengen untersucht und hierbei aus 2 g Berberin-Sulfat 0.02 g Pyridin-2.4.5-tricarbonsäure erhalten. Als aber Emetin unter denselben Bedingungen oxydiert wurde, konnte nur Oxalsäure als Oxydationsprodukt gewonnen werden.

War somit auf diesem Wege kein Beweis für das Vorhandensein eines dem Berberin ähnlichen Komplexes zu erbringen, so hofften wir wenigstens, den hypothetischen Piperidin-Kern *p* durch Oxydation zu erfassen. Für die Durchführung dieses Versuches schien es günstig, den im Emetin befindlichen Piperidin-Komplex in einen Pyridin-Ring zu überführen und dann durch Oxydation mit  $\text{KMnO}_4$  eine Pyridin-carbonsäure zu erzeugen. Zur Isolierung der Pyridin-carbonsäure wurde die Eigenschaft der Chlorhydrate dieser Verbindungen, im Hochvakuum ohne Zersetzung zu sublimieren, herangezogen. Hierbei wurden aber nur Spuren einer Substanz isoliert, die keine der erwarteten Carbonsäuren vorstellte. Da Pyridin-Abkömmlinge mit nicht-hydriertem Pyridin-Ring bei der Oxydation gute Ausbeuten an Pyridin-carbonsäuren liefern, halten wir für ausgeschlossen, daß im Emetin ein einfach substituierter Piperidin-Ring vorliegt.

Alle diese Versuche machten uns klar, daß im Emetin eine berberinartige Struktur in ihrer Gesamtheit nicht vorhanden sein könne. Doch halten wir in Übereinstimmung mit Karrer für nicht unmöglich, daß wenigstens ein Bruchstück eines dem Berberin ähnlichen Komplexes, welches für die Farbigkeit der Dehydro-Verbindungen verantwortlich gemacht werden kann, im Emetin vorliegen wird.

Das erste verlässliche Ergebnis hinsichtlich des Aufbaues des Emetins gab uns die gelinde Oxydation dieses Alkaloids in schwach alkalischer Lösung, die uns in letzter Zeit bei der Untersuchung einer Reihe von Phenol-Basen wertvolle Dienste geleistet hat. Hierbei entstand eine krystallisierte, bei 175° schmelzende Verbindung, die nach allen Eigenschaften mit dem von Späth und Dobrowsky synthetisch erhaltenen Corydaldin, dem



6.7-Dimethoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin, identisch war. Dieser Befund zeigt, daß im Emetin der Rest IV vorhanden ist, der an der Stelle I des Isochinolin-Ringes mit dem übrigen Komplex des Emetins verknüpft ist. Da das Corydaldin auch durch Oxydation des tertiären Tetra-

<sup>13)</sup> B. 46, 2688 [1913].

<sup>14)</sup> B. 12, 410 [1879].

hydro-palmatins erhalten werden kann, schien es nicht ausgeschlossen, daß der Stickstoff des Corydaldin-Komplexes im Emetin tertiär vorhanden ist und erst durch die Oxydation in die NH-Gruppe übergeht. Zur Klärung dieser Frage haben wir die Oxydation des *N*-Benzoyl-emetins, in welchem das sekundäre Stickstoffatom die Benzoylgruppe trägt, näher untersucht. Nach den Arbeiten von Bamberger<sup>15)</sup> über die Oxydation des *N*-Benzoyl-tetrahydro-isochinolins und den Untersuchungen von Freund<sup>16)</sup> über die Oxydation des Benzoyl-hydrastinins war bei unserem Versuch nicht die Bildung des *N*-Benzoyl-corydaldins zu erwarten, sondern die Benzoylgruppe bewirkt Ringöffnung unter Entstehung der entsprechenden *N*-Benzoyl-amino-carbonsäure. Die von uns durchgeführte Oxydation lieferte eine krystallisierte Verbindung, die nach den Analysenzahlen der Verbindung V entsprach. Daher kann man annehmen, daß der Stickstoff des Corydaldins im Emetin sekundär vorhanden ist und das Emetin den Komplex, wie er durch die Formel IV ausgedrückt ist, ohne jede Änderung enthält.

Während der mitgeteilte Befund den Beweis dafür erbringt, daß im Emetin ein 6.7-Dimethoxy-tetrahydro-isochinolin-Ring vorhanden ist, der in  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoffatom mit dem übrigen Komplex des Alkaloids verbunden ist, haben Carr und Pyman bei der Oxydation des Emetins die 6.7-Dimethoxy-isochinolin-1-carbonsäure erhalten, also im Gegensatz zu unserem Ergebnis keine Tetrahydro-Verbindung. Wenn auch Übergänge von hydrierten Pyridin-Derivaten in nicht-hydrierte Pyridin-Abkömmlinge vielfach leicht möglich sind, ist unseres Wissens bisher keine Dehydrierung von Dimethoxy-tetrahydro-isochinolinen in die nicht-hydrierten Abkömmlinge durch Kaliumpermanganat mitgeteilt worden. Ja, Pictet konnte gelegentlich seiner Versuche zur Synthese des Papaverins zunächst wohl Dihydro- und Tetrahydro-papaverin darstellen, war aber nicht imstande, durch Dehydrierung zum Papaverin zu gelangen. Da wir annehmen, daß die Angaben von Carr und Pyman völlig zuverlässig sind, kann man das Ergebnis der genannten Autoren mit dem unserigen nur durch die Vorstellung in Einklang bringen, daß bei den Versuchen von Carr und Pyman der seltene Fall einer Dehydrierung eines Dimethoxy-tetrahydro-isochinolins vorliegt, oder daß die von ihnen erhaltene 6.7-Dimethoxy-isochinolin-1-carbonsäure aus dem zweiten stickstoff-haltigen Komplex stammt. Jedenfalls sieht man, daß das von uns erhaltene Corydaldin einen Tetrahydro-isochinolin-Komplex von bestimmter Konstitution in der Form wiedergibt, in welcher er im Emetin vorhanden ist, während beim Befund von Carr und Pyman ein derartiger verlässlicher Schluß ohne weitere Untersuchungen nicht möglich ist.

Damit kommt die Frage zur Diskussion, ob im Emetin zwei Tetrahydro-isochinolin-Komplexe vorhanden sind oder nicht. Einen gewissen Aufschluß hierfür lieferte zunächst die quantitative Bestimmung der bei der Oxydation des Emetins auftretenden *m*-Hemipinsäure. War dieselbe größer, als man erwarten durfte, wenn nur ein 6.7-Dimethoxy-tetrahydro-isochinolin-Komplex im Emetin vorlag, so war anzunehmen, daß ein zweiter Benzolkern im Emetin enthalten ist, der bei der Oxydation gleichfalls *m*-Hemipinsäure liefern konnte. Mit Rücksicht auf die Konstitution der bisher aufgeklärten Alkaloide war es dann ziemlich wahrscheinlich, daß an diesem dimethoxylierten Benzolkern ein Pyridinkern nach Art eines Isochinolin- oder Tetra-

<sup>15)</sup> B. 26, 1219 [1893].<sup>16)</sup> A. 271, 387 [1892].

hydro-isochinolin-Ringes angegliedert ist. Bei einem Oxydationsversuch an Emetin erhielten wir 65 % der Hemipinsäure-Menge, die man erwarten konnte, wenn das Emetin nur einen Dimethoxy-tetrahydro-isochinolin-Komplex enthält und derselbe bei der Oxydation quantitativ in *m*-Hemipinsäure übergeht. Ein solcher Oxydationsverlauf tritt hier allerdings nie ein, weil auch der dimethoxylierte Benzolkern der Oxydation zum Teil anheimfällt. Um über die Ausbeute-Verhältnisse bei der Oxydation ähnlich gebauter, in ihrer Konstitution bereits erkannter Verbindungen Aufschluß zu erhalten, haben wir die Einwirkung von  $\text{KMnO}_4$  auf Palmatin und Papaverin, in welchen je ein Dimethoxy-isochinolin-Kern vorhanden ist, untersucht und die hierbei gebildete *m*-Hemipinsäure möglichst quantitativ bestimmt. Die erstere Base gab hierbei 34 % der berechneten Menge *m*-Hemipinsäure und 28 % der zu erwartenden Hemipinsäure, während aus Papaverin 25 % *m*-Hemipinsäure erhalten werden konnten. Schon diese Ergebnisse, verglichen mit den bei der Oxydation von Emetin erhaltenen Ausbeuten an *m*-Hemipinsäure, machten wahrscheinlich, daß in diesem Alkaloid ein zweiter, zur Bildung von *m*-Hemipinsäure befähigter Komplex vorhanden ist. Noch günstiger verlief der Versuch der gelinden Oxydation des Emetins, der zur Bildung des Corydaldins führte. Wenn man die Mutterlauge, die nach der Entfernung des Corydaldins zurückbleibt, mit  $\text{KMnO}_4$  weiter oxydiert, so erhält man unter voller Einrechnung des isolierten Corydaldins 96 % der berechneten Menge *m*-Hemipinsäure. Da wir bei der Oxydation ähnlich gebauter Alkaloide mit einem Dimethoxy-isochinolin-Kern nie mehr als 30–40 % der berechneten Menge an *m*-Hemipinsäure erhielten, konnten wir schon aus diesem Versuch annehmen, daß im Emetin neben dem Rest IV noch ein zweiter Komplex vorhanden ist, der bei der Oxydation *m*-Hemipinsäure liefert.

Das Cephalein ist ebenso gebaut wie das Emetin, nur enthält es an Stelle einer Methoxygruppe einen phenolischen Hydroxylrest. Die phenolische Hydroxylgruppe konnte im Kern IV des Emetins vorhanden sein, sie konnte aber auch im zweiten Rest sitzen, der bei der Oxydation *m*-Hemipinsäure liefert. Wie dem immer auch sei, jedenfalls mußte bei Richtigkeit des von uns mitgeteilten Schlusses bei der Oxydation des Cephaleins *m*-Hemipinsäure auftreten. Im Widerspruch hierzu stehen die Untersuchungen von Carr und Pyman, ferner von Windaus und Hermans, die durch Oxydation des Cephaleins keine *m*-Hemipinsäure auffinden konnten. Zur Prüfung dieser Angelegenheit haben wir vorerst Cephalein sorgfältig gereinigt, was durch Trennen dieser Base von Emetin mittels Alkalis, Fraktionieren derselben mit unzureichenden Mengen  $\text{HCl}$  und Umlösen aus Äther erreicht wurde. Unsere anfängliche Besorgnis, daß das Cephalein als solches ein Gemisch von Isomeren vorstelle, wurde durch das Ergebnis zerstreut, daß in allen Fraktionen der Chlorhydrate dieselbe Base vorhanden war. Bei der Oxydation des so gereinigten Cephaleins konnte sowohl Corydaldin als auch *m*-Hemipinsäure eindeutig nachgewiesen werden, wodurch der Befund von Carr und Pyman, ferner von Windaus und Hermans irrtümlich erscheint. Die von uns erhaltenen Ausbeuten an Corydaldin und *m*-Hemipinsäure betragen etwa die Hälfte der Mengen, die bei der Oxydation des Emetins gewonnen wurden.

Zur Entscheidung der Frage, ob im Emetin zwei Tetrahydro-isochinolin-Komplexe vorhanden sind oder nicht, wurde die bei der Untersuchung von

Phenol-Basen im hiesigen Laboratorium oft bewährte Methode der Äthylie- rung und darauffolgenden gelinden Oxydation mit  $\text{KMnO}_4$  angewendet. Wir erhielten bei der Oxydation des *O*-Äthyl-cephaleins nicht das einfache Corydaldin, das bei der Oxydation des Emetins und des Cephaleins aufgetreten war, sondern einen Körper, der in seinen physikalischen und chemischen Eigenschaften wohl große Ähnlichkeit mit dem Corydaldin zeigte, doch trotz aller Reinigungsversuche einen unscharfen,  $8-12^\circ$  tieferen Schmelzpunkt aufwies. Bei der Mischprobe mit Corydaldin, sowie mit dem synthetisch erhaltenen 6-Äthoxy-7-methoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin trat in beiden Fällen, auch bei der Untersuchung der entsprechenden Derivate, eine Erhöhung des Schmelzpunktes ein. Corydaldin muß in dem Abbaukörper des *O*-Äthyl-cephaleins vorhanden sein, da es auch bei der Oxydation des Cephaleins auftritt. Da aber die sonst leicht verlaufende Reindarstellung des Corydaldins beim Versuch mit *O*-Äthyl-cephalein nicht gelang, ferner das hierbei erhaltene Produkt ebenso wie mit Corydaldin auch mit 6-Äthoxy-7-methoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin keine Erniedrigung, sondern eine Erhöhung des Schmelzpunktes zeigte, nehmen wir an, daß ein Gemisch dieser beiden Stoffe vorliegt. Ein weiterer Beweis für diese Annahme konnte durch Oxydation erbracht werden. Lag ein Gemisch der beiden corydaldinartigen Verbindungen vor, so mußte bei der Oxydation neben *m*-Hemipinsäure auch Äthyl-methyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure auftreten, was klar bewiesen werden konnte. Größere Mengen dieser beiden Säuren wurden übrigens auch bei der weiter durchgeführten Oxydation des *O*-Äthyl-cephaleins gewonnen.

Wir sind uns wohl bewußt, daß dieser Versuch einen ganz strengen Beweis für das Vorhandensein eines zweiten 6.7-Dimethoxy-tetrahydro-isochinolin-Komplexes im Emetin noch nicht mit sich bringt. Doch läßt er wohl kaum eine andere Deutung zu, wenn man die folgenden Punkte bedenkt: Emetin ist der *O*-Methyläther des Cephaleins. Bei der gelinden Oxydation dieser beiden Alkaloide tritt sofort reines Corydaldin auf. Bei der vorsichtigen Oxydation des *O*-Äthyl-cephaleins wird dagegen ein Gemisch von Corydaldin mit einem anderen Körper erhalten, der eine weitgehende Analogie in Löslichkeit und sonstigen Eigenschaften aufweist und bei der Oxydation Äthyl-methyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure liefert.

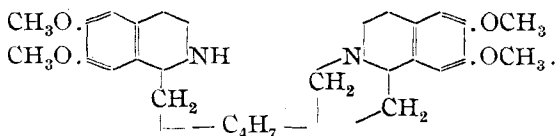
Zur weiteren Charakterisierung der beiden Stickstoffatome des Emetins wurde der Emdesche Abbau vorgenommen. Bei der zweiten Stufe dieses Abbaues trat in Übereinstimmung mit den Ergebnissen Karrers beim Hofmannschen Abbau des Emetins Trimethylamin auf, wodurch mit Rücksicht auf die Methylierung die Anwesenheit eines sekundären monocyclischen Stickstoffatomes bestätigt erscheint. Bei der dritten Stufe des Emdeschen Abbaues wird bemerkenswerterweise das zweite tertiäre Stickstoffatom nicht völlig abgespalten, sondern es werden schlechte Ausbeuten an Kohlenwasserstoff erhalten. Aus diesem Ergebnis kann man schließen, daß dieses Stickstoffatom nach der zweiten Stufe des Emdeschen Abbaues im wesentlichen nicht in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Stellung zu einem aromatischen Komplex angeordnet ist<sup>17)</sup>.

Zusammenfassend läßt sich über die Konstitution des Emetins das Folgende aussagen: Das Emetin enthält sicher einen 6.7-Dimethoxy-

<sup>17)</sup> Faltis und Herzko, Monatsh. Chem. 43, 255 [1922].

1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-Komplex, der bei der Oxydation als 1-Keto-Abkömmling auftritt. Die bei der Oxydation an der Stelle 1 des Tetrahydro-isochinolin-Restes entstandene Ketogruppe erlaubt den Schluß, daß hier die Verknüpfung dieses Restes mit dem übrigen Komplex des Emetins stattfindet. Diese Vereinigung muß durch ein Kohlenstoffatom vorgenommen sein, da von den 4 Sauerstoffatomen des Emetins keines mehr verfügbar ist und das zweite in einem zweiten Tetrahydro-isochinolin-Ring befindliche Stickstoffatom eine derartige leichte Ablösung kaum erlaubt hätte. Da ferner bei der Oxydation von *O*-Äthyl-cephalein neben *m*-Hemipinsäure Äthyl-methyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure auftritt, ist bewiesen, daß im Emetin neben dem 6.7-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-Komplex noch ein zweiter Rest vorhanden ist, der bei der Oxydation in *m*-Hemipinsäure übergehen kann.

Bei der Oxydation von Cephalein wird Corydaldin, bei der Oxydation von *O*-Äthyl-cephalein ein Gemisch erhalten, das aus Corydaldin und wahrscheinlich 6-Äthoxy-7-methoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin besteht. In Übereinstimmung mit dieser Annahme steht der Befund der Oxydation. Das zweite Stickstoffatom ist tertiär und trägt keine Methylgruppe. Da beim Emdeschen Abbau kein Zerfall des Emetins in zwei ungefähr gleiche Bruchstücke eintritt, kann das zweite tertiäre Stickstoffatom nicht die einzige Verknüpfungsstelle der beiden Isochinolin-Komplexe vorstellen, sondern man muß mit Rücksicht auf die Bildung von 2 Mol. Corydaldin aus Emetin annehmen, daß auch im zweiten Isochinolin-Komplex an der Stelle 1 eine Kohlenstoffkette angegliedert sein wird. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse stellen wir die folgende Formel für das Emetin auf:



Über die Struktur des zwischen den beiden Kernen befindlichen Restes hoffen wir bald Auskunft geben zu können. Als Arbeitshypothese ziehen wir in Betracht, daß das tertiäre Stickstoffatom Glied eines Piperidin-Ringes ist, wodurch das Auftreten gefärbter quaternärer Verbindungen bei der Dehydrierung verständlich erscheinen würde.

### Beschreibung der Versuche.

Versuche zum Nachweis eines palmatin-artigen Komplexes im Emetin.

Vorerst wurde eine möglichst quantitative Oxydation des Emetins durchgeführt.

1.2 g Emetin, das über das gut krystallisierende Bromhydrat gereinigt worden war, wurde in wenig verd. Schwefelsäure gelöst. Die mit 800 ccm Wasser verdünnte Lösung wurde mit Kalilauge versetzt, wobei das Emetin in feiner Verteilung ausfiel. Bevor noch ein Zusammenballen des Niederschlages eingetreten war, wurde fein zerriebenes  $\text{KMnO}_4$ , das 5 Atomen Sauerstoff auf die in Verwendung genommene Menge Emetin entsprach, rasch eingetragen, wodurch wohl der Hauptteil des Emetins in alkalilösliche Verbindungen umgewandelt sein konnte. Das Eintragen des Oxydationsmittels

wurde weiter fortgesetzt, wobei bis zum Verbrauch von 15 Sauerstoffatomen bei Zimmer-Temperatur gearbeitet wurde. Dann wurde bei Wasserbad-Temperatur weiter oxydiert, bis die Rosafärbung der über dem Niederschlag befindlichen Flüssigkeit durch mehrere Stunden bestehen blieb. Insgesamt wurden die 27 Sauerstoffatomen entsprechende Menge  $\text{KMnO}_4$  verbraucht. Nach dem Hinzufügen von 5 g festem Ätzkali wurde auf dem Wasserbade bis zum dickflüssigen Brei eingedampft, um die eventuell vorhandenen Säure-imide zu verseifen. Der erhaltene Rückstand wurde mit 100 ccm kalt gesättigter, wäßriger schwefeliger Säure aufgenommen und weitere Mengen von  $\text{SO}_2$  bis zum vollständigen Lösen des Braunsteins eingeleitet. Nach dem Eintragen von 12 ccm konz.  $\text{HCl}$  wurde im Extraktionsapparat erschöpfend mit Äther ausgezogen. Der erhaltene Extrakt wurde aus heißem Wasser krystallisiert, wobei sich 0.27 g Krystalle abschieden. Sie zeigten je nach der Geschwindigkeit des Erhitzens einen wechselnden Schmelzpunkt, der um ca.  $172^\circ$  lag, doch nach längerem Erhitzen auf  $180^\circ$  (Anhydrid-Bildung) scharf bei  $178^\circ$  gefunden wurde. Zur sicheren Identifizierung dieser Verbindung als *m*-Hemipinsäure wurden 0.014 g derselben in das charakteristische Äthylimid übergeführt. Hierzu wurde die entnommene Probe in einem Kugelrohr mit 0.5 ccm wäßrigem 30-proz. Äthylamin am Wasserbade eingedampft, der erhaltene Rückstand im Ölbad auf  $200^\circ$  erhitzt und dann im Vakuum sublimiert. Bei  $170^\circ$  und 10 mm gingen schöne Nadeln über, die nach dem Umlösen aus viel Methylalkohol bei  $232^\circ$  schmolzen. Auch die alkoholischen Mutterlaugen enthielten nur nahezu reines *m*-Hemipinsäure-äthylimid, dessen Identität durch den Misch-Schmelzpunkt weiter gesichert wurde. Von dem bei tieferer Temperatur schmelzenden, in Alkohol leicht löslichen Äthylimid der Hemipinsäure war nichts vorhanden, so daß wir das Nichtvorliegen dieser Säure als bewiesen ansehen müssen. Aus der Mutterlauge von der Krystallisation der *m*-Hemipinsäure konnten noch 0.08 g reine *m*-Hemipinsäure und 0.01 g reines *m*-Hemipinsäure-äthylimid erhalten werden. Die Gesamtausbeute an *m*-Hemipinsäure beträgt somit 64% d. Th. Auch beim Durcharbeiten der wäßrigen Mutterlaugen konnte Hemipinsäure-äthylimid nicht nachgewiesen werden.

Da berberin-artige Verbindungen bei der Oxydation mit Salpetersäure Pyridin-tri- oder -tetracarbonsäuren liefern, wurde eine ähnliche Umwandlung auch mit Emetin versucht. Weil die Ausbeute an Berberonsäure bei der Oxydation des Berberins mit Salpetersäure eine schlechte ist, waren wir zunächst bemüht, durch Anwendung von  $\text{KMnO}_4$  bessere Ergebnisse zu erzielen.

Hierzu wurden 3.05 g Berberinchlorid mit 10 ccm rauchender Salzsäure 3 Stdn. auf  $160^\circ$  erhitzt, um eine Bloßlegung der phenolischen Hydroxylgruppen und damit eine leichter verlaufende Oxydation herbeizuführen. Das Reaktionsprodukt wurde in alkalischer Lösung so lange mit Permanganat versetzt, bis eine auch am Wasserbade bestehen bleibende Rotfärbung konstatiert werden konnte. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes konnten wir die Bildung der Berberonsäure nicht nachweisen, vielleicht deshalb, weil durch die Anwesenheit größerer Mengen anorganischer Salze die Abscheidung dieser Säure sehr erschwert wird.

Zur Prüfung der Darstellung der Berberonsäure aus Berberin und Salpetersäure haben wir 2 g Berberinsulfat mit 20 ccm konz.  $\text{HNO}_3$  in kleinen Portionen versetzt. Nach dem Abflauen der anfänglich lebhaften Reaktion wurde die Salpetersäure am Wasserbade vertrieben und der Rückstand so oft mit neuen Mengen Salpetersäure abgeraucht, bis keine wesentliche Oxydationswirkung durch Bildung von Stickoxyden



mehr zu beobachten war. Aus dem erhaltenen Rückstand konnte über das Kupfersalz 0.02 g Berberonsäure vom Schmp. 220° (unt. Zers.) gewonnen werden. Die Ausbeuten an Berberonsäure (Pyridin-2.4.5-tricarbonsäure) bei der Oxydation von Berberin mit konz. Salpetersäure sind wohl schlecht, doch ist es unter Anwendung dieses Oxydationsvorganges leicht möglich, die Bildung der Berberonsäure nachzuweisen.

Falls das Emetin einen palmatin-artigen Aufbau besitzt, war zu erwarten, daß bei der Oxydation mit Salpetersäure eine Pyridin-tri- oder -tetracarbonsäure auftreten werde.

0.5 g Emetin wurden in derselben Weise wie Berberin mit Salpetersäure oxydiert. Die über die Kupfersalze gereinigten Säuren wurden mit Äther behandelt, wobei Oxalsäure und andere Säuren in Lösung gehen, während Pyridin-polycarbonsäuren ungelöst zurückbleiben sollten. Die geringe Menge des erhaltenen Rückstandes ergab keine der gesuchten Verbindungen.

Enthielt das Emetin einen einfach substituierten Piperidin-Kern, so mußte derselbe bei der Dehydrierung mit Silberacetat in einen Pyridin-Kern umwandelbar sein, der bei der nachfolgenden Oxydation als leicht faßbare Pyridin-monocarbonsäure aufgefunden werden konnte.

1 g Emetin wurde mit 10 ccm verd. Essigsäure und 17 g gepulvertem Silberacetat 10 Stdn. im Einschlußrohr auf 180° erhitzt. Das sind Bedingungen, unter welchen im allgemeinen Piperidin-Komplexe in Pyridin-Derivate übergehen. Die dunkelrote Lösung wurde zur Fällung des gelösten Silbers mit HCl versetzt, filtriert und der Niederschlag mit Wasser gewaschen, bis das Filtrat nur mehr schwach gefärbt abließ. Nun wurde am Wasserbad abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde in 200 ccm Wasser gelöst und ohne Reinigung mit  $\text{KMnO}_4$  in der früher beschriebenen Weise bis zur Rotfärbung oxydiert. Nach dem Verbrauch von 21 Sauerstoffatomen trat eine stabile Rotfärbung ein. Das vom Braunstein abgetrennte Reaktionsgemisch wurde nach dem Ansäuern mit Salzsäure zur Trockne gebracht und das erhaltene Salzgemisch im Hochvakuum einige Stunden im Kugelrohr auf 160—180° erhitzt. Im erhaltenen Sublimat sollte die gebildete Pyridin-carbonsäure als Chlorhydrat vorhanden sein. Da die Chlorhydrate der Pyridin-carbonsäuren in Äther unlöslich sind, konnte man durch Auskochen des Sublimates mit Äther Begleitstoffe entziehen. Aus dem erhaltenen Rückstand wurde durch Behandeln mit verd. HCl die eventuell vorhandene Pyridin-carbonsäure in Lösung gebracht. Das beim Eindampfen erhaltene Produkt wurde von neuem im Vakuum sublimiert, wobei nur eine kleine Menge eines kristallisierten Sublimates auftrat, das z. T. aus  $(\text{NH}_4)\text{Cl}$  bestand. Durch Umsetzung mit reinem  $\text{Ag}_2\text{O}$  wurde das Chlor entfernt und hierdurch eine kleine Menge einer bei etwa 260° unscharf und unter Zersetzung schmelzenden, im Wasser schwer löslichen Verbindung erhalten. Diese Verbindung ist bestimmt nicht identisch mit Picolinsäure oder Nicotinsäure und stellt auch nicht unreine Iso-nicotinsäure vor.

#### Nachweis eines 6.7-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-Kernes im Emetin.

Der Nachweis dieses Komplexes im Emetin gelang durch gelinde Oxydation dieses Alkaloides mit Kaliumpermanganat. 1 g Emetin, das über das Bromhydrat gereinigt worden war, wurde in wenig verd. Schwefelsäure gelöst. Aus der mit 300 ccm Wasser versetzten Lösung wurde mit wäßriger Kalilauge das Emetin fein verteilt ausgefällt. Nun wurde sofort 2-proz.  $\text{KMnO}_4$ -Lösung zugefügt und so lange von dieser Lösung eingetragen, bis die Rosafärbung bei Zimmer-Temperatur 1 Stde. bestehen blieb. Hierzu waren 3.07 g  $\text{KMnO}_4$ , entsprechend 14 Atomen Sauerstoff auf 1 Mol. Emetin, nötig. Die gesamte Flüssigkeit wurde nun ohne vorherige Filtration des Braunsteins im Extraktionsapparat erschöpfend mit Chloroform ausgezogen.

Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde in ein Kugelrohr gefüllt und bei 10 mm destilliert. Bei 210–240° ging ein farbloses Öl über, das bald krystallinisch erstarrte. Das Gewicht des Destillates war 0.12 g. Nach 1-maligem Umlösen aus Äther wurde die Substanz in schönen Krystallen vom Schmp. 175° erhalten und zeigte nach dem Vermischen mit dem von Späth und Dobrowsky synthetisch dargestellten Corydaldin (6,7-Dimethoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin) keine Depression des Schmelzpunktes.

Zum Vergleich wurden noch Pt-, HgCl<sub>2</sub>- und Au-Salze beider Verbindungen dargestellt und identisch befunden.

Die Goldverbindung wurde nach K. Feist dargestellt. Der Schmelzpunkt wurde zu 194° gefunden, während Feist 192° angibt.

Chloroplatinat: 8 mg Corydaldin wurden in 1 ccm starker Salzsäure gelöst und PtCl<sub>4</sub> zugesetzt. Nach kurzem Stehen schieden sich gelbe Krystalle ans, die recht scharf bei 183–184° (unt. Zers.) schmolzen. Auch die beim Abbau des Emetins erhaltene Verbindung gab den gleichen Schmelzpunkt. Der Misch-Schmp. zeigte keine Depression. 3.977 mg Subst.: 0.920 mg Pt. — (C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N)<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>. Ber. Pt 23.68. Gef. Pt 23.13.

Die HgCl<sub>2</sub>-Verbindung des Corydaldins wurde durch Lösen einer kleinen Menge dieses Stoffes in Äther und Versetzen mit ätherischem HgCl<sub>2</sub> als Krystalle vom Schmp. 176–177° erhalten. Auch das aus Emetin erhaltene Corydaldin gab dasselbe Doppelsalz. Eine Analyse wurde nicht durchgeführt.

Zur neuerlichen Bestimmung der bei der Oxydation von Emetin entstehenden *m*-Hemipinsäure wurde das vom Corydaldin mit Chloroform extrahierte Gemisch durch schwaches Erwärmen im Luftstrom von Chloroform befreit und mit einer 4-proz. wäßrigen Lösung von KMnO<sub>4</sub> in kleinen Portionen bei Wasserbad-Temperatur weiter oxydiert, bis die Rosafärbung 8 Stdn. bestehen blieb. Der Verbrauch an Oxydationsmittel war in diesem Fall sehr groß, da durch die lange Extraktion der alkalischen Lösung mit Chloroform Bildung von Formiaten stattgefunden hatte. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgte ähnlich wie bei früheren Versuchen und gab 0.22 g reine *m*-Hemipinsäure und aus den Mutterlaugen 0.11 g reines *m*-Hemipinsäure-äthylimid vom Schmp. 230–232°. Zieht man noch die gefundene Menge Corydaldin in Betracht, so berechnet sich die Gesamtausbeute der *m*-Hemipinsäure zu 0.45 g, das ist 96% d. Th., wenn man die Bildung von 1 Mol. Säure aus 1 Mol. Emetin annimmt.

Zur Klärung der Frage, ob das sekundäre Stickstoffatom des Corydaldins bereits im Emetin als solches vorhanden sei oder erst aus einem tertiären, ähnlich wie bei der Oxydation des Tetrahydro-palmatins, entstehe, wurde die Oxydation des Benzoyl-emetins untersucht.

Carr und Pyman haben durch Erhitzen von Emetin mit Benzoessäure-anhydrid am Wasserbad ein krystallisiertes Benzoyl-emetin vom Schmp. 185–186° erhalten. Da die Benzoylierung von Iso-chinolin-Derivaten in der Wärme leicht zu Ringöffnungen Anlaß geben kann, nahmen wir sie nach Schotten-Baumann in der Kälte mit Benzoylchlorid vor. 9 g Emetin-Chlorhydrat (Merck) wurden in 200 ccm Wasser gelöst, im Scheidetrichter mit 200 ccm Äther und 200 ccm 5-proz. Kalilauge versetzt und dann unter fortwährendem Schütteln 18 g Benzoylchlorid in kleinen Portionen eingetragen. Ein sich zeitweise ausscheidendes Öl ging nach längerem Schütteln vollständig in Lösung. Zur Reinigung des im Äther gelösten rohen Benzoyl-emetins wurde die ätherische Lösung mit verd. Salzsäure geschüttelt, wobei das schwer lösliche Benzoyl-emetin-Chlorhydrat zur Abscheidung gelangte. Die erhaltene amorphe Ausscheidung wurde nach dem Abgießen der ätherischen Lösung mit reinem Äther mehrfach gewaschen und hierauf mit

einer wäßrigen Lösung von 20 g Natriumacetat und reichlich Äther so lange geschüttelt, bis die amorphe Fällung vollständig verschwunden war. Bei dieser Behandlung bleibt etwa beigemengtes Emetin als Acetat in der wäßrigen Lösung, während das Benzoyl-emetin als weit schwächere Base in den Äther hineingeht. Die ätherische Lösung wurde zur Entfernung der Essigsäure mit Soda geschüttelt und hierauf auf ca. 100 ccm eingengt. Nach längerem Stehen hatte sich ein Kuchen von gut ausgebildeten, bei 184—186° schmelzenden Krystallen ausgeschieden, der mit dem *N*-Benzoyl-emetin von Carr und Pyman identisch war.

3.940 mg Sbst.: 6.230 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{36}H_{44}O_5N_2$ . Ber.  $CH_3O$  21.23. Gef.  $CH_3O$  20.89.

Das erhaltene Benzoyl-emetin wurde mit  $KMnO_4$  oxydiert: 2 g feinst gepulvertes Benzoyl-emetin wurden in 600 ccm 3-proz. Schwefelsäure gelöst. Dann wurde mit Natriumcarbonat bis zum Auftreten einer geringen bleibenden Trübung versetzt und sofort mit einer 4-proz. wäßrigen Lösung von  $KMnO_4$  oxydiert. Die Einwirkung wurde bei Zimmer-Temperatur fortgesetzt, bis der Verbrauch nur mehr langsam vor sich ging, d. i. eine schwache Rotfärbung etwa 1 Stde. bestehen blieb. Hierauf wurde durch Einleiten von  $SO_2$  der Braunstein in Lösung gebracht und das Reaktionsgemisch mittels Chloroforms im Extraktionsapparat ausgezogen. Der erhaltene Auszug wurde durch Lösen in wenig Alkohol und Versetzen mit Wasser von wasser-löslichen Bestandteilen befreit. Der so gewonnene Niederschlag wurde gesammelt und im Soxhlet-Apparat mit Äther extrahiert, um auch äther-lösliche Verbindungen zu entfernen. Schon nach 2-stdg. Extraktion schieden sich am Rande des Kölbchens feine, schwach gelbliche Krystalle ab, die sich nach mehrtägiger Extraktion beträchtlich vermehrt hatten. So wurden 0.22 g einer krystallisierten Substanz erhalten, die nach vorangehendem schwachen Sintern bei 172—173° unt. Zers. schmolz. Die Verbindung war leicht löslich in Chloroform und warmem Alkohol, schwer aber in Äther und Wasser. Der gewonnene Stoff löst sich auch in wäßriger Kalilauge und fällt beim Versetzen mit verd. Salzsäure wieder aus. Erhitzt man die Substanz im Vakuum auf 160—170°, so wird reichlich Benzoesäure abgespalten, während sich der Rückstand anscheinend weiter zersetzt. Beim höheren Erhitzen geht eine amorph erstarrende Verbindung über, aus der das erwartete Corydaldin nicht isoliert werden konnte. Immerhin weisen die Analysen ziemlich eindeutig auf eine corydaldin-artige Verbindung, die am Stickstoff eine Benzoylgruppe trägt und deren Carbonylgruppe durch Loslösen vom Stickstoffatom in eine freie Carboxylgruppe übergegangen ist.

9.900 mg Sbst.: 0.337 ccm N (21°, 759 mm) (Pregl). — 2.595 mg Sbst.: 3.415 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{18}H_{19}O_5N$ . Ber. N 4.26,  $CH_3O$  18.85. Gef. N 3.95,  $CH_3O$  17.39.

Wir hoffen, über die synthetische Darstellung dieser Verbindung demnächst berichten zu können, um eine Sicherung der gewonnenen Ergebnisse zu erzielen.

Die nach 4-tägiger Extraktion mit Äther in der Soxhlet-Hülse zurückgebliebene Substanz von dunkelbrauner Farbe schmolz unter lange vorangehendem Sintern bei 190—200° und gab beim Erhitzen im Vakuum reichlich Benzoesäure.

Versuche zum Nachweis eines zweiten 6.7-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin-Kernes im Emetin.

Da wir in den früher mitgeteilten Versuchen bei der Oxydation des Emetins mit  $KMnO_4$  65 %, in einem Fall sogar 96 %, der berechneten Menge

an *m*-Hemipinsäure erhalten hatten, wenn man die Bildung von 1 Mol. *m*-Hemipinsäure aus 1 Mol. Base als zu Recht bestehend annimmt, ferner konstatiert hatten, daß bei der Oxydation von aufgeklärten, ähnlich gebauten 6.7-Dimethoxy-tetrahydro-isochinolin im besten Fall 30–40% der erwarteten Menge *m*-Hemipinsäure gewonnen werden konnten, durften wir schließen, daß das Emetin neben dem nachgewiesenen 6.7-Dimethoxy-tetrahydro-isochinolin-Komplex noch einen zweiten Rest besitzen müsse, der bei der Oxydation in *m*-Hemipinsäure übergehen könne. Diese Ansicht wurde durch die nähere Untersuchung des Cephaleins strenger bewiesen. Hierzu haben wir vorerst das Cephalein, welches bekanntlich das Emetin in größeren Mengen begleitet und bei sonst gleichem Aufbau eine Methoxylgruppe dieses Alkaloids als phenolischen Hydroxylrest besitzt, einer besonderen Reinigung unterzogen und dann die Oxydation unter verschiedenen Bedingungen geprüft.

8 g reines, zweimal aus Äther umkrystallisiertes Cephalein wurden in 1 $\frac{1}{2}$  l Äther gelöst, die zur Neutralisierung der gesamten Base berechnete Menge Salzsäure in 10 gleiche Teile geteilt, jeder Teil mit Wasser auf 100 ccm verdünnt und nacheinander mit der ätherischen Cephalein-Lösung je 10 Min. lang fest geschüttelt. Durch Ammoniak wurde nun aus jeder Fraktion separat das Cephalein regeneriert und aus Äther umkrystallisiert. Mit Ausnahme der ersten Fraktion, die um 4° früher zu sintern begann, zeigten alle auf diese Weise aufgearbeiteten Fraktionen den gleichen Schmelzvorgang im Vakuum. Bei 105° beginnt das Präparat zu sintern, schmilzt bei 106–107° klar durch, ist aber noch zähflüssig. Erst bei 112–114° wird es dünnflüssig. Dieser Schmelzvorgang blieb auch bei nochmaligem Umkrystallisieren der nunmehr mit Ausnahme der ersten und letzten Fraktion vereinigten Auszüge aus Äther genau gleich.

Nun wurde die Oxydation mit  $\text{KMnO}_4$  durchgeführt. Erfahrungsgemäß werden hierbei Benzolkkerne, welche freie phenolische Hydroxylgruppen tragen, völlig zerstört.

1 g des auf die eben beschriebene Weise sorgfältigst gereinigten Cephaleins wurden in 300 ccm 0.7-proz. wäßriger Kalilauge klar gelöst und dann, ähnlich wie beim Emetin, bei Zimmer-Temperatur mit  $\text{KMnO}_4$  oxydiert, bis die Rosafärbung 1 Stde. bestehen blieb. Hierzu waren 4.52 g  $\text{KMnO}_4$ , entsprechend 20 Atomen Sauerstoff auf 1 Mol. Cephalein, nötig. Sodann wurde wie früher mit Chloroform extrahiert und der nach dem Vertreiben des Chloroforms verbleibende Rückstand mit wenig heißem Wasser ausgezogen. Der im Vakuum zur Trockne gebrachte Wasser-Auszug wog 0.05 g und schmolz nach 1-maligem Umlösen aus Äther scharf bei 174°. Beim Vermischen mit dem synthetischen 6.7-Dimethoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (Späth und Dobrowsky) trat keine Depression des Schmelzpunktes ein. Es lag also unzweifelhaft Corydaldin vor.

Das mit Chloroform extrahierte Oxydationsgemisch wurde nun genau wie beim Emetin bis zur 8-stdg. Beständigkeit der Rosafärbung am Wasserbade mit  $\text{KMnO}_4$  oxydiert und dann in gleicher Weise auf eventuell gebildete *m*-Hemipinsäure geprüft. Tatsächlich konnte 0.1 g *m*-Hemipinsäure in Form des charakteristischen Äthylimids herausgearbeitet werden. Schmp. und Misch-Schmp. 232°. Unter Einrechnung des Corydaldins berechnet sich die Ausbeute an *m*-Hemipinsäure zu 30%, wenn man im Cephalein einen zur Bildung dieser Säure befähigten Benzolkern annimmt.

Durch die Auffindung des Corydaldins unter den Oxydationsprodukten des Cephaleins war die Anwesenheit eines 6.7-Dimethoxy-tetrahydro-iso-

chinolin-Komplexes in diesem Alkaloid sicher erwiesen. Zum Nachweis eines zweiten derartigen Restes schien das an der phenolischen Hydroxylgruppe äthylerte Cephalein, das *O*-Äthyl-cephalein, besonders geeignet. Im Falle der Anwesenheit eines solchen Restes mußte bei der Oxydation des *O*-Äthyl-cephaleins neben Corydaldin ein corydaldin-ähnlicher Stoff auftreten, in dem eine Methoxylgruppe des Corydaldins durch die Äthoxylgruppe ersetzt ist; ferner mußte neben der *m*-Hemipinsäure auch die Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure aufgefunden werden können.

1 g reinstes Cephalein wurde nach Karrer in Äthyläther-cephalein umgewandelt. Die hierbei erhaltenen 1.08 g Base wurden genau wie beim Emetin der gelinden Oxydation mit  $\text{KMnO}_4$  unterworfen. Der Chloroform-Extrakt gab beim Destillieren bei 10 mm und 210–240° ein fast farbloses, bald krystallinisch erstarrendes Produkt, das 0.09 g wog. Die durch Umlösen aus Äther erhaltenen Krystalle schmolzen bei 162–163° und waren durch neuerliches Umkrystallisieren auf keinen höheren Schmelzpunkt zu bringen. Die Darstellung dieser Verbindung wurde in einer Weise vorgenommen, wie sie beim Emetin sogleich zum reinen Corydaldin geführt hatte. Zum Vergleich mit dem hier erhaltenen Stoff kamen nur in Betracht Corydaldin, das bei 175° schmilzt, und 7-Methoxy-6-äthoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin, vom Schmp. 174–175°, während das bei 195° schmelzende 6-Methoxy-7-äthoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin ausgeschaltet werden konnte. Zur näheren Charakterisierung der bei der Oxydation des *O*-Äthyl-cephaleins erhaltenen corydaldin-artigen Verbindung wurde eine Reihe von Derivaten von Corydaldin und 7-Methoxy-6-äthoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin dargestellt und mit den entsprechenden Abkömmlingen des aus dem *O*-Äthyl-cephalein gewonnenen Produktes verglichen. Gold-, Platin- und  $\text{HgCl}_2$ -Salze des Corydaldins wurden bereits vorstehend beschrieben. Die des äthylierten Corydaldins vom Schmp. 174–175° haben wir nachstehend dargestellt.

Au-Salz, Schmp. 173–174°. 3.798 mg Sbst.: 0.967 mg Au (Pregl).

( $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ )<sub>2</sub>,  $\text{HAuCl}_4$ <sup>17)</sup>. Ber. Au 25.21. Gef. Au 25.46.

Platinchlorid-Doppelsalz: Schmp. 175° unt. Zers. 3.463 mg Sbst.: 0.786 mg Pt (Pregl).

( $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ )<sub>2</sub>,  $\text{H}_2\text{PtCl}_6$ . Ber. Pt 22.90. Gef. Pt 22.70.

$\text{HgCl}_2$ -Verbindung: Schmp. 175–176°. Nicht analysiert.

Der Vergleich der untersuchten Stoffe ist durch die nachfolgende Tabelle ermöglicht:

	Base (°)	Au-Salze (°)	$\text{HgCl}_2$ -Salze (°)
I. Corydaldin .....	175	194	176–177
II. 6-Äthoxy-7-methoxy-tetrahydro-isochinolin .....	175	173–174	175–176
III. Oxydationsprodukt aus <i>O</i> -Äthyl-cephalein .....	162–163	178–182	168–170
Misch-Schmp. von I und III .....	165–169	190–192	173–176
Misch-Schmp. von II und III .....	164–168	173–175	168–173

Das bei der Oxydation von *O*-Äthyl-cephalein auftretende corydaldin-artige Produkt muß mit Rücksicht auf unsere Ergebnisse bei der Oxydation

<sup>17)</sup> siehe auch Feist, Ar. 245, 613 [1907].

des Cephaleins auf jeden Fall Corydaldin enthalten. Reines Corydaldin konnte aber nicht vorliegen, weil eine Erhöhung des Schmelzpunktes auf den richtigen Wert nicht gelang, obwohl bei Durchführung desselben Versuches mit Cephalein leicht reines Corydaldin gewonnen werden konnte. Wie man aus der Tabelle der Schmelzpunkte ersieht, liegen die Misch-Schmelzpunkte der bei der Oxydation von *O*-Äthyl-cephalein auftretenden corydaldin-artigen Verbindung und ihrer Derivate mit den Verbindungen I und II zwischen den Schmelzpunkten der zur Vermischung gebrachten Stoffe, so daß man mit Wahrscheinlichkeit annehmen kann, daß das aus *O*-Äthyl-cephalein erhaltene Abbauprodukt ein Gemisch von I und II, also von Corydaldin und 6-Äthoxy-7-methoxy-1-keto-tetrahydro-isochinolin vorstellt. Unter Zugrundelegung dieses Ergebnisses kann man annehmen, daß im Cephalein neben einem 6.7-Dimethoxy-tetrahydro-isochinolin-Rest noch ein 6-Oxy-7-methoxy-tetrahydro-isochinolin-Komplex vorhanden ist.

Waren die ausgesprochenen Vorstellungen richtig, so mußte bei der Oxydation des Gemisches der Corydaldine, das bei der Oxydation des *O*-Äthyl-cephaleins gewonnen worden war, neben *m*-Hemipinsäure noch Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure auftreten. Der Versuch bestätigte unsere Annahmen.

0.089 g des Corydaldin Gemisches vom Schmp. 158–163° wurden nach dem Lösen in 100 ccm Wasser und Versetzen mit wenig Ätzkali mit 0.23 g  $\text{KMnO}_4$  in kleinen Portionen am Wasserbade oxydiert. Nachdem das Oxydationsmittel verbraucht war, wurde auf ein kleines Volumen eingeeengt, der Braunstein durch Einleiten von  $\text{SO}_2$  in Lösung gebracht und nach dem Versetzen mit Salzsäure mit Äther extrahiert. Die Lösung des ätherischen Extraktes in 3 ccm heißen Wassers gab nach 24-stdg. Stehen bei Zimmer-Temperatur kompakte, warzen-ähnliche Krystalle, die bei 170–172° unter Aufschäumen schmolzen, dann wieder fest wurden, um bei 190–192° neuerdings zu schmelzen. Nach 1-maligem Umlösen aus ganz wenig Wasser wurde der zweite Schmelzpunkt bei 195° gefunden. Der Misch-Schmp. mit dem von Späth und Duschinsky synthetisch erhaltenen Äthyl-methyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure-anhydrid vom Schmp. 197° lag bei 196°. Auch das bei 204° schmelzende Äthylimid der Abbausäure war in jeder Hinsicht mit dem Äthylimid der Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure identisch. Aus den Mutterlaugen der Säure wurde durch Einengen ein Säuregemisch erhalten, das in das noch unreine, bei 226° unscharf schmelzende *m*-Hemipinsäure-äthylimid zerlegt werden konnte. Der Misch-Schmp. dieser Verbindung mit dem synthetischen reinen Äthylimid (Schmp. 232°) lag bei 228°, so daß schon dieser Versuch Identität wahrscheinlich macht.

Diese Ergebnisse wurden noch durch weitere Oxydation der Lösung, die von der gelinden Oxydation des *O*-Äthyl-cephaleins und der nachfolgenden Extraktion mit Chloroform zurückgeblieben war, schärfer bestätigt. In diesem Falle konnten die beiden Säuren völlig rein (auch als Äthylimide) gewonnen und eindeutig identifiziert werden.

Schließlich wurde noch die Oxydation des Dibenzoyl-cephaleins in Angriff genommen. Diese Verbindung war bisher nur amorph erhalten worden. Wir erhielten dieselbe aus Cephalein in ähnlicher Weise, wie wir die Darstellung des *N*-Benzoyl-cephaleins vorgenommen hatten, durch Ausschneiden aus Äther als Krystalle vom scharfen Schmp. 169–170°. Das Auf-

finden dieser reinen Verbindung bestätigte uns, daß das verwendete Cephalein kein Gemisch vorstellte.

2.970 mg Subst.: 3.105 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{42}H_{46}O_6N_2$ . Ber.  $CH_3O$  13.80. Gef.  $CH_3O$  13.81.

Die Oxydation dieses Stoffes mit  $KMnO_4$  lieferte eine bei 173–175° unt. Zers. schmelzende Verbindung, die nach der Methoxylbestimmung möglicherweise ein Corydaldin vorstellt, das an Stelle einer Methoxylgruppe den Rest  $C_6H_5.CO.O-$  trägt. Über diese Frage werden wir demnächst Genaueres berichten.

#### Abbau des Emetins nach Emde.

1.8 g Methyl-emetin-Dijodmethylat wurden zunächst in wäßriger Lösung mit frisch gefälltem AgCl erwärmt, bis die Jod-Ionen aus der Lösung verschwunden waren. Das eingeeengte Filtrat wurde dann mit 5-proz. Na-Amalgam, von dem im Laufe von 8 Stdn. 100 g in kleinen Portionen eingetragen wurden, am Wasserbad erhitzt. Durch Ausziehen des Reaktionsproduktes mit Äther wurden 0.15 g Base erhalten. Die Einwirkung von Na-Amalgam wurde so lange fortgesetzt, bis durch Ausziehen mit Benzol nichts mehr erhalten werden konnte. Insgesamt wurden 0.92 g einer harzartigen Base gewonnen.

Dieses Produkt wurde quaternär methyliert und als Chlormethylat der neuerlichen Einwirkung von Natrium-amalgam unterworfen. Das Auftreten von Trimethylamin, das in Salzsäure aufgefangen wurde, war bald erkennbar. An Trimethylamin wurde 40% der für das Austreten eines Stickstoffatoms berechneten Menge gefunden. Von der hochmolekularen Abbau-Base wurden 0.792 g erhalten. Das Auftreten von Trimethylamin bei der zweiten Stufe des Emdeschen Abbaues stimmt mit den sonstigen Ergebnissen völlig überein.

Das Chlormethylat der Base, die nach der zweiten Stufe des Emdeschen Abbaues aufgetreten war, wurde nun mit 100 g 5-proz. Na-Amalgam 5 Stdn. gekocht. Durch Behandeln des Reaktionsproduktes mit Benzol wurden 0.1 g einer harzigen Masse erhalten, die aus 0.025 g Kohlenwasserstoff und 0.075 g Base bestand. Durch weitere Umsetzung mit Natrium-amalgam wurden neuerliche Mengen des benzol-löslichen Harzes erhalten, das ungefähr zu 25% aus Kohlenwasserstoff und zu 75% aus Base zusammengesetzt war.

### 121. Ernst Späth: Zur Kenntnis einiger Reaktionen der Alkyl-magnesiumhaloide. (Bemerkungen zu Arbeiten von K. Kafuku und Reynold C. Fuson.)

[Aus d. II. Chem. Institut d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 29. Januar 1927.)

Kinzô Kafuku und Mitarbeiter<sup>1)</sup> haben im letzten und vorletzten Jahr in zwei Abhandlungen über die Aufspaltung der Methylendioxygruppe durch Methyl-magnesiumjodid berichtet, wobei sie eine Umwandlung des Komplexes  $CH_2 \begin{array}{c} \diagup O \\ \diagdown O \end{array}$  in den Phenol-äthyläther  $C_2H_5O \begin{array}{c} HO- \\ \diagdown \end{array}$

<sup>1)</sup> Kinzô Kafuku, Journ. Pharm. Soc. Japan, **1925**, Nr. 521, 1; Kafuku, Itikawa und R. Katô, Journ. Pharm. Soc. Japan, **1926**, Nr. 533, 56.