

416. Ernst Späth und Alfred Kolbe: Zur Kenntnis des Oxy-acanthins.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]
(Eingegangen am 27. Juli 1925.)

In *Berberis vulgaris*, der häufig vorkommenden Berberitze, sowie in *Berberis aquifolium* finden sich neben dem quaternären Berberin auch tertiäre Basen, unter denen das Oxy-acanthin der Menge nach überwiegt. Dieses Alkaloid ist bereits lange bekannt und auch mehrfach untersucht¹⁾. Namentlich O. Hesse und Pommerehne haben sich mit der Bearbeitung dieser Pflanzenbase beschäftigt. Hesse stellte für diese Verbindung die Formel $C_{19}H_{21}O_3N$ auf, änderte sie aber später in $C_{18}H_{19}O_3N$ um. Pommerehne kommt dann auf Grund seiner Analysenergebnisse auf die erstere Formel $C_{19}H_{21}O_3N$ zurück. Betreffs der Konstitution dieser Base wurde bisher nicht viel Bemerkenswertes mitgeteilt. Hesse fand, daß das Oxy-acanthin in verd. Alkalien löslich ist, und verglich diese Eigenschaft mit dem Verhalten des Narkotins. Auffällig ist das Ergebnis der von Pommerehne durchgeführten Methoxyl-Bestimmung, wobei ein Wert erhalten wird, der unter Annahme der Formel $C_{19}H_{21}O_3N$ ziemlich genau auf 1.5 Methoxylgruppen stimmt. Dieser Befund veranlaßte aber diesen Autor nicht, die Formel des Oxy-acanthins zu ändern.

Im Folgenden teilen wir einige vorläufige Ergebnisse über das Oxy-acanthin mit. Zunächst haben wir eine bessere Darstellungsweise des Roh-Oxyacanthins ausgearbeitet. Sodann haben wir uns bemüht, diese Base vollkommen rein zu erhalten. Denn die früheren Autoren, z. B. Pommerehne, hatten besondere Schwierigkeiten, ein krystallisiertes Oxy-acanthin zu erhalten, und wir konnten diese Angaben durchaus bestätigen. Anfangs bekamen wir nur amorphes Oxy-acanthin, selbst als wir von anscheinend reinstem Oxy-acanthin-Chlorhydrat ausgingen. Wir hatten den Eindruck, daß bereits geringe Mengen der begleitenden Verunreinigungen genügen, um das Krystallisieren der freien Base zu verzögern oder ganz zu hemmen. Schließlich erhielten wir unter bestimmten Bedingungen leicht reines, krystallisiertes Alkaloid. Man brauchte nur das gut, aber unrein langsam krystallisierende Oxy-acanthin-Sulfat, das bereits O. Hesse dargestellt hatte, mehrmals aus Wasser umzulösen, das daraus abgeschiedene amorphe Alkaloid mit Äther aufzunehmen und aus der eingeengten Lösung krystallisieren zu lassen. Beim Reiben oder beim Einsäen einer Spur von krystallisiertem Oxy-acanthin schied sich fast die gesamte Base krystallisiert und rein vom Vakuum-Schmelzpunkt $216-217^{\circ}$ ab. O. Hesses Oxy-acanthin zeigte den Schmp. 208 bis 214° . Durch die Reindarstellung des Oxy-acanthins konnte man erst Vertrauen zu den weiteren Ergebnissen erlangen.

Während das freie Oxy-acanthin beim Krystallisieren zunächst Schwierigkeiten bereitet, sind die Salze, wie schon lange bekannt, meist gut krystallisierende Verbindungen und zur genauen Beurteilung der Bruttoformel sehr geeignet. Analysen, die wir mit größeren Mengen Chlorhydrat und Bromhydrat ausführten, stimmten auf Werte, die auf eine Verbindung zwischen

¹⁾ Pollex, Ar. [2] **6**, 271 [1836]; Wacker, J. **1861**, 545; Hesse, B. **19**, 3190 [1886]; Stubbe, Dissertat., Marburg 1890; Rüdel, Ar. **229**, 631 [1891]; Pommerehne, Ar. **233**, 127 [1895].

den bisher aufgestellten Formeln $C_{18}H_{19}O_3N$ und $C_{19}H_{21}O_3N$ scharf hinwiesen. Nun konnten wir nach der Methode von Rast leicht entscheiden, daß dem Oxy-acanthin nicht eine der genannten Formeln zukomme, sondern daß es etwa das doppelte Molekulargewicht besitzen müsse. Die durchgeführten Salz-Analysen stimmen gut auf die Formel $C_{37}H_{40}O_6N_2$, die wir für den richtigen Ausdruck der Zusammensetzung des Oxy-acanthins ansehen möchten. Mit Rücksicht auf die Größe des Molekulargewichtes wird es aber notwendig sein, durch die Ergebnisse des Abbaues weitere Schlüsse auf die Bruttoformel zu ziehen.

Im Verlauf der Konstitutionsermittlung haben wir uns zunächst mit den Funktionen der Sauerstoffatome des Oxy-acanthins beschäftigt. Drei Sauerstoffatome dieser Base sind in Form von Methoxygruppen vorhanden. Der Methoxyl-Wert von Pommerehne, der bei Verwendung der Formeln C_{18} oder C_{19} auf 1.5 Methoxygruppen stimmte, wird hiermit völlig erklärt. Das vierte Sauerstoffatom des Oxy-acanthins haben wir als phenolischen Hydroxylrest nachweisen können. Bereits O. Hesse hat die Löslichkeit des Oxy-acanthins in Alkalien beobachtet. Er nimmt an, daß hierbei diese Base unter Aufnahme einer Molekel Wasser in β -Oxy-acanthin übergehe, und spricht die Ähnlichkeit mit dem Verhalten des Narkotins aus. Wir konnten aber leicht feststellen, daß diese Ansicht unrichtig ist und daß beim Lösen des Oxy-acanthins in Alkalien nur Phenolat-Bildung eintritt. Aus der alkalischen Lösung wird das Alkaloid durch Einleiten von Kohlendioxyd wieder ausgefällt. Durch überschüssiges Alkali wird es als amorphes Phenolat abgeschieden. Wenn man Oxy-acanthin in statu nascendi mit Diazo-methan methyliert, so tritt eine Methoxygruppe ein. Die Verbindung wird dann in Alkali unlöslich und hat keine freie phenolische Hydroxylgruppe mehr. Nun war noch die Frage, in welcher Weise die zwei restlichen Sauerstoffatome des Oxy-acanthins gebunden seien. Mit Rücksicht auf den Umstand, daß das Oxy-acanthin das Berberin begleitet, lag die Vermutung nahe, daß dieselben in einer Dioxymethylengruppe vorhanden sein könnten. Zur Entscheidung haben wir die Base auf die Dioxymethylengruppe nach der Methode von Clowes und Tollens, die neuerdings von Gadamer ausgearbeitet worden ist, genauer geprüft und hierbei festgestellt, daß das Oxy-acanthin keine Dioxymethylengruppe enthält. Alle sonstigen Stoffe, die wir zum Vergleich heranzogen, und die nach den bereits sichergestellten Konstitutionsformeln eine Dioxymethylengruppe enthielten, gaben die Reaktion in ausgezeichneter Weise, was unserem negativen Ergebnis beim Oxy-acanthin noch größere Sicherheit verleiht. Da es uns bisher nicht gelang, Carbonyl- oder Hydroxylgruppen im methylierten Oxy-acanthin nachzuweisen, bleibt die Funktion der beiden restlichen Sauerstoffatome vorläufig ungeklärt. Wir neigen zur Annahme, daß dieselben äther-artig gebunden sein dürften.

Die Bindungsweise der beiden Stickstoffatome hat uns der Abbau nach Emde geklärt. Das *O*-Methyl-oxyacanthin-Dijodmethylat wurde hierbei mit $AgCl$ zum entsprechenden Chlormethylat umgesetzt und die wäßrige Lösung dieser Verbindung mit Natrium-amalgam reduziert. Das Dijodmethylat der hierbei gebildeten Abbaubase stellte ein charakteristisches Salz dar und gab als Chlormethylat bei der neuerlichen Reduktion unter Bildung von Trimethylamin eine stickstoff-freie, bei $124-125^0$ schmelzende Verbindung von der Formel $C_{36}H_{40}O_6$. Daher trägt jedes Stickstoffatom eine Methylgruppe und muß monocyclisch gebunden sein.

Aus der Leichtigkeit, mit welcher der Abbau nach Emde vor sich ging, konnte man schließen, daß im Oxy-acanthin zwei Isochinolin-Ringe vorliegen.

Auf Grund der mitgeteilten Ergebnisse sind Spekulationen über den Aufbau dieser komplizierteren Pflanzenbase naheliegend. Wir wollen aber die Bekanntgabe derartiger Überlegungen vorläufig zurückstellen, weil wir hoffen, durch weitere Abbaureaktionen demnächst einen verlässlichen Einblick in die Konstitution des Oxy-acanthins zu gewinnen.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung des Oxy-acanthins.

1130 g frische, trockene Wurzelrinde von *Berberis vulgaris* wurden in einem Soxhlet-Apparat mit Äthylalkohol so lange extrahiert, als noch das Lösungsmittel gelb abließ. Der im Vakuum zur Trockne gebrachte Extrakt wog 253 g. Er wurde mit verd. heißer Salzsäure behandelt, wodurch der größte Teil in Lösung ging. Die in der filtrierten Lösung durch Soda erzeugte dunkle Fällung wurde auf der Nutsche gesammelt und im Vakuum völlig getrocknet. Dieses Produkt wurde nun in einen Soxhlet-Apparat zwischen Lagen von Watte eingefüllt und nun mit Äther erschöpfend extrahiert. Das Berberin, das zum Teil mit ausgefällt worden war, und andere dunkle Produkte blieben hierbei ungelöst, während das Oxy-acanthin allmählich ausgezogen wurde. Der ätherische Extrakt war nur wenig gefärbt. Zur Reinigung kann man nun das rohe Oxy-acanthin in sehr verdünnter Kalilauge lösen und die Nicht-Phenolbasen mit Äther ausschütteln. Da aber die Menge der letztgenannten Basen nur sehr wenig ausmacht, ist es zweckmäßiger, das rohe Oxy-acanthin in heißer verd. Salzsäure zu lösen und aus dieser Lösung durch Bromkalium das schwerer lösliche Bromhydrat zu fällen. Dieses Salz haben wir unter Benützung von Tierkohle aus Wasser umgelöst, wobei 18 g fast farblosere Krystalle erhalten wurden. In einem anderen Fall verfahren wir in der Weise, daß wir aus dem rohen Bromhydrat die freie Base gewannen, dieselbe mit verd. Schwefelsäure lösten und dann mit gesättigtem wäßrigen Natriumsulfat Oxy-acanthin-Sulfat ausfällten. Dieses Salz wurde nun mehrmals aus wenig heißem Wasser krystallisieren gelassen. Da die Ausscheidung des Sulfats langsam verlief, wurde in jedem Fall etwa zwei Tage stehengelassen. Das so erhaltene schwefelsaure Salz des Oxy-acanthins bildete gut ausgebildete, farblose Krystalle. Wenn man dieses Salz in Wasser löst und mit Ammoniak versetzt, so erhält man eine weiße, amorphe Fällung, die uns beim Umlösen aus wäßrigem Alkohol nicht krystallisierte. Nimmt man aber die Fällung mit größeren Mengen reinen Äthers auf und engt diese Lösung auf ein kleineres Volumen ein, so scheiden sich nach mehrfachem Kratzen bei mehr oder weniger langem Stehen, rascher beim Impfen mit einer kleinen Menge von krystallisiertem Oxy-acanthin farblose, kompakte Krystalle aus, die reines Oxy-acanthin vorstellen. Sie schmelzen im evakuierten Röhrchen bei $216-217^{\circ}$ und haben nach neuerlichem Umlösen denselben Schmelzpunkt. Die Analyse stimmt mit den Ergebnissen der früheren Autoren im allgemeinen überein.

0.1717 g Sbst.: 0.4600 g CO_2 , 0.1031 g H_2O . — 0.1507 g Sbst.: 0.1734 g AgJ (nach Zeisel). — 0.0200 g Sbst. gaben in 0.1036 g Campher 12° Depression (nach Rast). — 0.0301 g Sbst. in 0.1013 g Campher: 20° Schmelzpunkts-Depression.

$\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{N}_2$. Ber. C 72.99, H 6.63, CH_3O 15.30, M.-G. 608.3.

Gef. „ 73.07, „ 6.72, „ 15.20, „ 643, 594.

Kontrollbestimmungen des Molekulargewichts von Laudanin in Campher nach Rast ergaben 324 statt 343, während bei Narkotin 427 an Stelle von 413 gefunden wurde. Da diese Basen durchaus richtige Molekulargewichte in Campher zeigen, ist kein Grund, an den mit Oxy-acanthin erhaltenen Ergebnissen zu zweifeln. In Übereinstimmung damit stehen Verdampfungsversuche, die wir mit diesen Basen vornahmen. Während das Laudanin, dem die Formel $C_{20}H_{25}O_4N$ zukommt, im Hochvakuum glatt destillierbar ist, kann das Oxy-acanthin, für welches Hesse und Pommerehne die Zusammensetzung $C_{18}H_{19}O_3N$ oder $C_{19}H_{21}O_3N$ finden, unter den gleichen Bedingungen nicht übergetrieben werden. Aus allen diesen Gründen halten wir die Formel $C_{37}H_{40}O_6N_2$, die wir durch die im Folgenden beschriebenen Salzanalysen rechtfertigen konnten, für den richtigen Ausdruck der Zusammensetzung des Oxy-acanthins.

Salze des Oxy-acanthins.

Das Chlorhydrat wurde bereits von anderen Autoren beschrieben und bildet eine charakteristische Verbindung dieses Alkaloids. Sie ist in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich, sehr schwer in salzsäurehaltigem Wasser. Zur Reinigung wurde das Salz in heißem Wasser gelöst und durch verd. Salzsäure ausgefällt. Die krystallwasserfreie, aus krystallisiertem Oxy-acanthin bereitete Verbindung schmilzt im evakuierten Röhrchen bei $270-271^{\circ}$ zu einer nicht völlig klaren Schmelze. Die Analyse stimmt scharf auf $C_{37}H_{40}O_6N_2, 2HCl$.

0.8086 g des im Vakuum bei 90° bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Chlorhydrats wurden in Wasser gelöst. Nun wurde mit reinstem K_2CO_3 das Oxy-acanthin ausgefällt, der Niederschlag mit heißem Wasser bis zum Verschwinden der Chlorreaktion gewaschen und aus dem Filtrat das Chlor in gewohnter Weise ausgefällt. Gef. 0.3390 g AgCl.

$C_{18}H_{19}O_3N, HCl$. Ber. Cl 10.63. — $C_{19}H_{21}O_3N, HCl$. Ber. Cl 10.20.

$C_{37}H_{40}O_6N_2, 2HCl$. Ber. Cl 10.41. Gef. Cl 10.40.

0.2144 g des wasserfreien Chlorhydrats gaben, auf 10 ccm mit Wasser gelöst, im 1-dm-Rohr $\alpha_D^{20} = +4.04^{\circ}$; daraus $[\alpha]_D^{20} = +188.5^{\circ}$. Dieses Ergebnis steht in guter Übereinstimmung mit den Angaben von Pommerehne, welcher für das krystallwasserhaltige Oxy-acanthin-Chlorhydrat $[\alpha]_D^{20} = +163^{\circ} 49'$ fand.

Das Bromhydrat des Oxy-acanthins, welches bereits von Pommerehne dargestellt worden ist, erweist sich zur Abscheidung dieser Base besonders geeignet. Das aus reinem, krystallisiertem Oxy-acanthin gewonnene Salz schmolz nach der völligen Entwässerung im evakuierten Röhrchen bei $273-275^{\circ}$ unter Bläschenbildung zu einer nur wenig gefärbten Flüssigkeit. Das zur Analyse verwendete Salz wurde im Vakuum bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Bei der ersten Brom-Bestimmung wurde in der gleichen Weise verfahren wie bei der Chlor-Bestimmung des Chlorhydrats, bei den beiden folgenden Bestimmungen wurde das Silberbromid aus den wäßrigen Lösungen des Oxy-acanthin-Bromhydrats durch Silbernitrat direkt gefällt.

1.0750 g Sbst.: 0.5233 g AgBr. — 3.5898 g Sbst.: 1.7475 g AgBr. — 5.2626 g Sbst.: 2.5614 g AgBr.

$C_{36}H_{38}O_6N_2, 2HBr$. Ber. Br 21.27. — $C_{38}H_{42}O_6N_2, 2HBr$. Ber. Br 20.38.

$C_{37}H_{40}O_6N_2, 2HBr$. Ber. Br 20.75. Gef. Br 20.72, 20.72, 20.71.

Phenol-Natur des Oxy-acanthins.

0.101 g getrocknetes Oxy-acanthin-Chlorhydrat wurden in 30 ccm Wasser gelöst und portionenweise verd. Kalilauge (1 ccm = 0.021 g KOH) hinzugegeben. Nach dem Eintragen von 0.7 ccm Kalilauge entstand eine Trübung durch die ausgeschiedene Base, die sich beim Hinzufügen von weiteren 0.7 ccm nicht sichtlich änderte. Erst beim Zugießen von

einer dritten Partie Kalilauge trat völlige Lösung ein. Eine Ausfällung von schwer löslichem Phenolat fand unter diesen Verhältnissen nicht statt, selbst dann nicht, als schon die 14. Portion Ätzkali eingetragen worden war. Löst man aber das Oxy-acanthin in mäßig verdünnter Kalilauge auf und fügt dann konzentrierte Lauge hinzu, so fällt das amorphe harzige Phenolat aus. Dasselbe ist in reinem Wasser leicht löslich, und aus dieser Lösung wird durch Kohlendioxyd das freie Oxy-acanthin wieder abgeschieden.

Das rohe Kaliumsalz, das sich nicht weiter reinigen ließ, enthält Ätzkali eingeschlossen und gibt einen zu hohen Kalium-Gehalt.

0.2433 g Sbst. (trocken) gaben beim Veraschen 0.0391 g K_2SO_4 .

$C_{37}H_{39}O_8N_2K$. Ber. K 6.06. Gef. K 7.22.

Dieses Verhalten des Oxy-acanthins und das Ergebnis der Methylierung lassen die Phenol-Natur dieser Base deutlich erkennen.

Methyläther-oxy-acanthin.

4 g Oxy-acanthin wurden in 64 ccm Methylalkohol eingetragen und dann 4 ccm Nitroso-methylurethan hinzugesetzt. Im Laufe von 2 Stdn. wurde eine Lösung von 2 g Na in 40 ccm Methylalkohol in kleinen Portionen zu der gut gekühlten Alkaloid-Lösung hinzutropfen gelassen, und nach 6-stdg. Stehen wurden nochmals die gleichen Mengen Nitroso-methylurethan und Natriummethylat zugefügt. Am nächsten Tage wurde der Methylalkohol abdestilliert und der verbleibende Rückstand in verd. Salzsäure gelöst. Nun wurde stark alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde so oft mit Lauge behandelt, als noch Oxy-acanthin infolge Phenolat-Bildung herausging. Beim Abdestillieren des Äthers blieben etwa 2 g der methylierten Base in Form einer harzigen Masse zurück. Diese Base gab ein gut kristallisierendes Chlorhydrat, das sich im Wasser etwas leichter löslich erwies als Oxy-acanthin-Chlorhydrat.

0.0499 g Sbst. freie Base (bei 90° im Vakuum getrocknet): 0.0770 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{34}H_{30}O_3N_2(OCH_3)_4$. Ber. OCH_3 19.94. Gef. OCH_3 20.39.

Abbau des Oxy-acanthins.

Zunächst wurde der Abbau nach Hofmann am Oxy-acanthin untersucht. Hierzu wurde vorerst Oxy-acanthin vollständig methyliert. 4.8 g Oxy-acanthin-Chlorhydrat wurden in 20 ccm Methylalkohol gelöst, dann mit 7.5 ccm Jodmethyl und einer Lösung von 0.32 g Natrium in 5 ccm Methylalkohol versetzt. Nach etwa 6 Stdn. wurde wieder dieselbe Menge Natriummethylat eingetragen und dies fortgesetzt, bis insgesamt 5 Portionen des Natriummethylates hinzugefügt waren. Das Lösungsmittel wurde nun im Vakuum vertrieben und der Rückstand aus Wasser umgelöst. Die bei 100° getrockneten Krystalle schmolzen im evakuierten Röhrchen bei 255—260°.

0.1569 g Sbst.: 0.0808 g AgJ. — $C_{40}H_{48}O_6N_2J_2$. Ber. J 28.01. Gef. J 27.84.

2 g dieses Jodmethylates wurden in 20 ccm Wasser gelöst und nach dem Hinzufügen von 8 ccm 10-proz. Natronlauge 1 Stde. gekocht. Durch Ausschütteln mit Chloroform wurden 1.54 g einer amorphen Base erhalten, die von neuem methyliert und dann mit Lauge verkocht wurde. Hierbei entstand Trimethylamin und ein Kohlenwasserstoff, den wir erst später untersuchen werden.

Das so erhaltene Ergebnis, daß die beiden Stickstoffatome des Oxy-acanthins monocyclisch gebunden sind, wird durch den unter gelinderen Bedingungen verlaufenden Emdeschen Abbau bestätigt. 11.6 g des durch Methylieren von Oxy-acanthin erhaltenen *O*-Methyläther-oxy-acanthin-Dijodmethylats wurden in heißem Wasser gelöst und mit überschüssigem Chlorsilber geschüttelt, bis in der Lösung kein Jod mehr nachweisbar war. Das klare Filtrat wurde eingengt und mit 200 g 5-proz. Na-Amalgam 12 Stdn. am lebhaft siedenden Wasserbad mit Rückflußkühler erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther erschöpfend ausgezogen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieb eine gelbliche, zähe, durchsichtige Masse zurück. Dieselbe wurde in wenig Methylalkohol gelöst und mit überschüssigem Jodmethyl versetzt. Die Lösung erwärmte sich und schied ein anfangs amorphes, später krystallinisch werdendes Reaktionsprodukt aus. Dasselbe bildete nach dem Umlösen aus Methylalkohol schneeweiße Krystalle, die im evakuierten Röhrchen bei 230–231° schmolzen. Die Ausbeute war 7.5 g.

0.7017 g Subst. (bei 100° im Vakuum getrocknet): 0.3515 g AgJ.

$C_{42}H_{86}O_6N_2J_2$. Ber. J 27.05. Gef. J 27.08.

Zur Vornahme der zweiten Stufe des Emdeschen Abbaues wurden 4 g des erhaltenen Jodmethylates mittels Chlorsilbers in das Chlormethylat umgewandelt und die eingengte Lösung mit überschüssigem 5-proz. Na-Amalgam 12 Stdn. auf dem siedenden Wasserbade behandelt. Durch Ausschütteln des Reaktionsgemisches mit Äther, Waschen der ätherischen Lösung mit verd. Salzsäure zur Entfernung von basischen Bestandteilen und Abdestillieren des Lösungsmittels erhielten wir ein stickstoff-freies Produkt, das nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol scharf bei 124–124.5° schmolz.

21.095 mg Subst.: 58.970 mg CO₂, 12.795 mg H₂O (nach Pregl). — 0.1392 g Subst. (mit Phenol-Zusatz): 0.2329 g AgJ (nach Zeisel). — 0.0197 g Subst. gaben nach Rast in 0.1618 g Campher 8.7° Schmelzpunkts-Depression.

$C_{36}H_{40}O_6$. Ber. C 76.01, H 7.09, CH₂O 21.85, M.-G. 568.

Gef. „ 76.24, „ 6.79, „ 22.11, „ 560.