

182. G. Menschikoff: Über die Alkaloide von Heliotropium lasiocarpum, II. Mitteil.: Abbau des Heliotridins zum Heliotridan.

[Aus d. Alkaloid-Abteil. d. Staatl. Chem.-Pharmazeut. Forschungs-Instituts, Moskau.
(Eingegangen am 11. Mai 1933.)

In meiner ersten Mitteilung über diesen Gegenstand¹⁾ habe ich gezeigt, daß das Hauptalkaloid von *Heliotropium lasiocarpum*, das Heliotrin, $C_{16}H_{27}NO_5$ bei der Hydrolyse in eine tertiäre ungesättigte Base — das Heliotridin, $C_8H_{13}NO_2$ — und eine einbasische Säure — die Heliotridinsäure, $C_8H_{16}O_4$ — zerfällt. Aus der Tatsache, daß das Heliotrin zwei und die Heliotridinsäure eine Hydroxylgruppe enthält, wurde geschlossen, daß die Spaltbase $C_8H_{13}NO_2$ zwei Hydroxyle enthalten muß, von denen die eine im Alkaloid präformiert ist, während die zweite bei der Hydrolyse entsteht. Ein direkter Nachweis der Hydroxylgruppen im Heliotridin nach Zerewitinoff konnte damals, wegen der Schwerlöslichkeit dieser Base in den dazu geeigneten Lösungsmitteln, nicht erbracht werden. Zur Ausfüllung dieser Lücke studierte ich die Einwirkung von Benzoylchlorid auf Heliotridin, wobei ein Di-benzoylderivat, in Form seines schön krystallisierten Chlorhydrats, ohne Schwierigkeit zu erhalten war. Andererseits gab die Bestimmung der Methylimidgruppen nach Herzig und Meyer ein negatives Resultat, wodurch der anfangs vermutete Zusammenhang des Heliotridins mit den Basen der Tropan-Gruppen hinfällig wurde.

Der nächste, zur Konstitutions-Aufklärung des Heliotridins führende Schritt mußte naturgemäß in der Darstellung des ihm zugrunde liegenden sauerstoff-freien gesättigten Körpers — des Heliotridans, $C_8H_{15}N$ — bestehen. Die ersten, in dieser Richtung unternommenen Versuche, das Heliotridin durch Erhitzen mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor auf 200–210° direkt zum Heliotridan zu reduzieren, ergaben kein günstiges Resultat, da starke Verharzung eintrat und das Produkt nicht einheitlich war. Außerdem waren die Ausbeuten sehr gering, so daß dieser Weg verlassen werden mußte.

Es wurde dann versucht, das Ziel durch Ersatz der Hydroxylgruppen durch Chlor und Reduktion des erhaltenen Körpers zu erreichen. Obwohl ich auch auf diesem Wege auf unerwartete Komplikationen stieß, gelang es schließlich doch, so zum reinen Heliotridan, $C_8H_{15}N$, zu gelangen.

Bei vorsichtiger Einwirkung von Thionylchlorid auf Heliotridin ließen sich beide Hydroxylgruppen durch Chlor ersetzen. Das entstehende Dichlorderivat erwies sich als sehr unbeständig; es wurde als solches nicht isoliert, sondern direkt der katalytischen Reduktion mit Hilfe des Adamschen Platinoxid-Katalysators unterworfen. Die Reaktion verlief nicht ganz den Erwartungen gemäß: die Doppelbindung des Heliotridins wurde zwar hydriert, aber von den zwei Chloratomen nur eines durch Wasserstoff ersetzt. Das so gewonnene Chlor-heliotridan, $C_8H_{14}NCl$, ist zwar relativ beständig, erleidet aber beim Erhitzen und auch bei längerem Stehen in der Kälte eine interessante Umwandlung, bei welcher sich aus dem klaren Öl farblose Krystalle abscheiden, die, im Gegensatz zum äther-löslichen Chlor-heliotridan, äther-unlöslich und wasser-löslich geworden sind. Die wäßrige Lösung gibt mit Silbernitrat einen Niederschlag von Chlorsilber. Das Chlor des Chlor-heliotridans ist also in ionisierbare Form übergegangen. Worauf diese Umwandlung beruht, bedarf noch der näheren Untersuchung.

¹⁾ B. 65, 974 [1932].

Die weitere Reduktion des Chlor-heliotridans zum Heliotridan hat mir ebenfalls einige Schwierigkeiten gemacht. Weder durch längeres Kochen mit Jodwasserstoff und Zinkstaub, noch durch katalytische Hydrierung mit Palladium-Calciumcarbonat nach Busch und Stowe, gelang es, das Chlor zu eliminieren; das Chlor-heliotridan wurde bei allen diesen Reduktionsversuchen unverändert zurückgewonnen. Dagegen gelingt es verhältnismäßig leicht, das Chlor durch Erhitzen mit Natriumäthylat-Lösung abzuspalten. Dabei entsteht eine ungesättigte Base $C_8H_{13}N$ — das Heliotriden, — das isoliert und charakterisiert werden konnte. Unterwirft man das Chlor-heliotridan der Reduktion mit Natrium und Alkohol, so wird das Chlor ebenfalls abgespalten, die Reaktion verläuft aber nicht einheitlich, und man erhält ein Gemisch von Heliotridan, $C_8H_{15}N$, und Heliotriden, $C_8H_{13}N$. Durch Nachhydrieren dieses Gemisches mit dem Adamschen Katalysator kommt man schließlich zum reinen Heliotridan, das in Form eines farblosen, vollständig permanganat-beständigen Öles erhalten und durch die Darstellung einiger Salze charakterisiert werden konnte.

Über die Konstitution des Heliotridans kann zurzeit folgendes ausgesagt werden: Da diese Base $C_8H_{15}N$ vollständig gesättigt ist und keine Methylimid-Gruppe enthält, muß sie ein System von zwei Ringen darstellen, und zwar muß das Stickstoffatom gleichzeitig an der Bildung beider Ringe beteiligt sein. Da das Heliotridan ferner mit keinem der bisher beschriebenen Körper von der Formel $C_8H_{15}N$ identisch zu sein scheint, so haben wir es wahrscheinlich mit einer neuartigen bicyclischen Ringkombination zu tun. Dasselbe gilt natürlich auch für das Heliotrin, welches sich vom Heliotridan durch Einführung einer Doppelbindung und zweier Hydroxylgruppen ableitet.

Es wird meine nächste Aufgabe sein, die Natur des im Heliotridan enthaltenen Ringsystems aufzuklären und wenn dieses Problem gelöst ist, wird man zur Aufklärung der Stellung der Hydroxylgruppen und der Doppelbindung schreiten können.

Zum Schluß möchte ich dem Leiter der Alkaloid-Abteilung, Hrn. Dr. A. Orechoff, für das rege Interesse an dieser Arbeit, sowie für seine wertvollen Ratschläge meinen besten Dank aussprechen.

Beschreibung der Versuche.

Einwirkung von Benzoylchlorid auf Heliotridin.

1 g Heliotridin wurde in 6 ccm wasser-freiem Pyridin gelöst, unter Kühlung tropfenweise mit 4 g Benzoylchlorid versetzt und über Nacht bei Zimmer-Temperatur stehen gelassen. Der Kolben-Inhalt wurde in kaltes Wasser gegossen, die Lösung bis zur alkalischen Reaktion mit *z-n.* NaOH versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther entfernt und die Pyridinreste im Vakuum auf dem Wasserbade vertrieben. Der ölige Rückstand wurde in absol. Äther gelöst und in die Lösung ein Strom getrockneten Chlorwasserstoffs eingeleitet. Das Chlorhydrat fiel als beim Verreiben krystallisierendes Öl aus. Nach 3-maligem Umkrystallisieren aus absol. Alkohol stellte es große, weiße, in Wasser leicht lösliche Prismen vom Schmp. 180° dar.

0,3035 g Sbst.: 7,55 ccm n_{D}^{20} -AgNO₃-Lösung.

$C_8H_{11}NO_2(C_6H_5CO)_2$, HCl. Ber. Cl 8,87. Gef. Cl 8,82.

Darstellung des Chlor-Heliotridans.

15 g zerkleinertes und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknetes Heliotridin wurden langsam, unter Kühlung mit Eiswasser, mit 40 g Thionylchlorid versetzt, wobei eine stürmische Reaktion unter starker Wärmeentwicklung eintrat. Nach 1-stdg. Stehen bei Zimmer-Temperatur wurde 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt, wobei der Kolben-Inhalt homogen und bedeutend dunkler wurde. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt in kaltes Wasser gegossen, die entstandene Trübung abfiltriert, bis zum deutlich wahrnehmbaren Geruch mit konz. Ammoniak versetzt und das ausgeschiedene Öl mit Äther ausgeschüttelt. Die Base wurde der ätherischen Lösung durch Ausschütteln mit 2-n. Salzsäure wieder entzogen und nach dem Neutralisieren der freien Salzsäure (auf Kongo) mit 2-n. Natronlauge der Hydrierung unterworfen. Der Katalysator wurde aus 1 g Platinchlorid hergestellt. Die Wasserstoff-Absorption dauerte ca. 7 Stdn. Nach dem Abfiltrieren von Platinschwarz wurde die gelbliche, freie HCl enthaltende Lösung bis zur stark alkalischen Reaktion mit 2-n. Natronlauge versetzt und das ausgeschiedene Öl mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde der Äther vermittels eines Dephlegmators abgetrieben und der Rückstand im Vakuum überdestilliert. Bei 84–85° (10 mm) ging ein farbloses, in Wasser schwer lösliches, gegen Permanganat beständiges Öl über. Ausbeute 11 g.

$[\alpha]_D^{20} = -133.5^{\circ}$ (ohne Lösungsmittel).

0.2201 g Sbst.: 0.4844 g CO₂, 0.1733 g H₂O. — 0.1336 g Sbst.: 10.65 ccm N (17°, 742 mm). — 0.1426 g Sbst.: 0.1260 g AgCl.

C₈H₁₄NCl. Ber. C 60.16, H 8.84, N 8.78, Cl 22.22.

Gef. „ 60.02, „ 8.81, „ 8.98, „ 21.86.

Im Destillationskolben bleiben kleine Mengen einer langsam krystallisierenden, äther-unlöslichen, in Wasser jedoch leicht löslichen Substanz zurück, deren wäßrige Lösung mit Silbernitrat eine Reaktion auf Halogen gibt.

Pikrat des Chlor-heliotridans: Wird nach Vermischen von alkohol. Lösungen der Base und Pikrinsäure durch Umkrystallisieren aus viel Wasser in Form von feinen, gelblichen Nadeln erhalten: Schmp. 242° unt. Zers.

0.1222 g Sbst.: 15.4 ccm N (15°, 754 mm).

C₈H₁₄NCl.C₆H₂(OH)(NO₂)₃. Ber. N 14.42. Gef. N 14.56.

Darstellung des Heliotridens.

12 g Natrium wurden in 150 ccm absol. Alkohol gelöst, zu der Lösung 8 g Chlor-heliotridan gegeben und auf dem Wasserbade unter Rückfluß 5 Stdn. gekocht, wobei sich Kochsalz ausschied. Nach dem Erkalten wurde der Kolben-Inhalt bis zur sauren Reaktion mit 2-n. Salzsäure versetzt, der Alkohol mit Wasserdampf abgetrieben und die wäßrige Lösung mit 30-proz. Natronlauge stark alkalisch gemacht. Das mit Wasserdampf übergetriebene Öl wurde mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers mit Hilfe eines Dephlegmators wurde der Rückstand im Vakuum überdestilliert; hierbei ging nahezu alles bei 54–55° (12 mm) über. Ausbeute 4.6 g. Farbloses, in Wasser schwer lösliches, Permanganat in verd. Schwefelsäure intensiv reduzierendes Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -10.5^{\circ}$ (ohne Lösungsmittel).

0.1410, 0.1312 g Sbst.: 0.4016, 0.3760 g CO₂, 0.1341, 0.1260 g H₂O. — 0.1190 g Sbst.: 12 ccm N (17°, 750 mm).

C₈H₁₃N. Ber. C 78.00. H 10.64. N 11.38.

Gef. „ 77.60, 78.14, „ 10.64, 10.74, „ 11.49.

Darstellung des Heliotridans.

Eine Lösung von 10 g Chlor-heliotridan in 400 ccm absol. Alkohol wurde allmählich mit 30 g Natrium versetzt. Nach Auflösung des Natriums wurde der Kolben-Inhalt mit 300 ccm Wasser verdünnt, mit 10-proz. Salzsäure kongosauer gemacht und der Alkohol mit Wasserdampf abdestilliert. Die wäßrige Lösung wurde mit 30-proz. Natronlauge alkalisch gemacht, das ausgeschiedene Öl mit Wasserdampf abgetrieben und das Destillat mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Ätzkali wurde der Äther mittels eines Dephlegmators abgetrieben und der Rückstand im Vakuum destilliert, wobei fast alles bei 53–54° (10 mm) überging. Ausbeute 6.5 g. Da das erhaltene Produkt gegen Permanganat ausgesprochen ungesättigt war, wurde es einer Nachhydrierung nach Adams unterworfen. Zu diesem Zwecke wurden 5 g in 50 ccm Methylalkohol gelöst, mit dem aus 0.5 g Platinchlorid hergestellten Katalysator versetzt und mit Wasserstoff geschüttelt. Die Reduktion verlief äußerst rasch: Im Verlauf von 15 Min. wurden ca. 300 ccm Wasserstoff aufgenommen, worauf die Absorption zum Stillstand kam. Nach dem Abfiltrieren des Platinschwarzes wurde der Methylalkohol mit Hilfe eines Dephlegmators abgetrieben und der Rückstand unter gewöhnlichem Druck destilliert, wobei er bei 169–170° überging. Das Produkt stellte ein farbloses, im Alkohol und Äther leicht lösliches, in Wasser schwer lösliches Öl dar; die wäßrige Lösung trübte sich beim Erwärmen. Gegen Permanganat ist der Stoff vollkommen beständig.

$[\alpha]_D = -68^\circ$ (ohne Lösungsmittel).

0.1495, 0.1331 g Sbst.: 0.3940, 0.3734 g CO₂, 0.1536, 0.1467 g H₂O. — 0.1050 g Sbst.: 10.3 ccm N (20°, 756 mm).

C ₈ H ₁₅ N.	Ber. C 76.72,	H 12.08,	N 11.20.
	Gef. „ 76.47, 76.50, „	12.23, 12.33, „	11.10.

Jodmethylat: 2.5 g Heliotridan wurden in 20 ccm Methylalkohol gelöst und mit 5 g Jodmethyl versetzt. Die Reaktion verläuft unter starker Wärme-Entwicklung und ist nach 30 Min. beendet, da die Lösung dann auf Lackmus keine alkalische Reaktion mehr zeigt. Von ihr wurden etwa 15 ccm Methylalkohol abdestilliert und zu dem mit Eiswasser gekühlten Rest sehr langsam absol. Äther hinzugesetzt. Das Jodmethylat fiel in Form gelblicher, in Wasser und Alkohol sehr leicht löslicher Nadeln aus, die, ohne zu schmelzen, bei 240–250° verkohlen.

0.3061 g Sbst.: 11.4 ccm n_{10}^2 -AgNO₃-Lösung. — C₈H₁₅N·CH₃J. Ber. J 47.52. Gef. J 47.26.

Pikrat. Wird durch Mischen von alkohol. Lösungen des Heliotridans und Pikrinsäure erhalten. Aus Wasser gelbe, in Wasser und Alkohol schwer lösliche Nadeln; Schmp. 236° unt. Zers.

0.1218 g Sbst.: 17 ccm N (16°, 750 mm).

C₈H₁₅N, C₆H₂(OH)(NO₂)₃. Ber. N 15.82. Gef. N 15.98.