

Wasser zugesetzt, $\frac{1}{2}$ Stde. gerührt, 20 ccm HCl (1:1) zugefügt und wieder $\frac{1}{2}$ Stde. gerührt. Nach dem Stehen über Nacht wurde abgesaugt, mit heißer verd. HCl nachgewaschen, alkalisch gemacht und ausgeäthert (0.875 g). Im Hochvakuum destilliert und eingeschmolzen. Schmp. 101—102°. Keine Depression mit der aus VIII dargestellten Base VI (Schmp. 99—100°).

0.298 g dieser Verbindung (aus Chlor-desoxypeganin) wurden in 35 ccm absol. Äthylalkohol gelöst, 2 g fein zerschnittenes Na eingetragen und unter Rückfluß bis zur Auflösung des Metalles erhitzt. Mit verd. Salzsäure angesäuert, im Vakuum vom Alkohol befreit, alkalisch gemacht, mit NaCl gesättigt und mit Äther extrahiert. Rückstand bei 0.02 mm Druck destilliert (0.273 g). Schmp. nach Umlösen aus Petroläther und neuerlicher Destillation im Hochvakuum: 71—72° im Vakuum-Röhrchen. Keine Depression mit der aus Peganin durch Reduktion mit Na und Amylalkohol erhaltenen Verbindung IX¹⁾.

0.033 g der aus VIII gewonnenen Base VI wurden ebenfalls mit Na und Äthylalkohol reduziert. Schmp. 71—73°, keine Depression mit Base IX aus Chlor-desoxypeganin.

Identität von Peganin mit Vasicin (Krishna).

Eine kleine Probe des Originalpräparates von Prof. Krishna (Lahore), welches im Vakuum-Röhrchen bei 201—203° schmolz, wurde im Hochvakuum sublimiert. Schmp. im evakuierten Röhrchen: 211—212° nach Sintern bei 210°. Mischprobe mit Peganin, das gleichfalls im Hochvakuum sublimiert worden war: 211—212° nach Sintern bei 210°.

103. Ernst Späth und Friedrich Becke: Über ein neues Kakteen-Alkaloid, das Anhalinin, und zur Konstitution des Anhalonins (XIII. Mitteil. über Kakteen-Alkaloide).

(Eingegangen am 7. Februar 1935.)

Obwohl Anhalonium Lewinii^{1) 2) 3)} schon mehrfach auf seine basischen Inhaltsstoffe untersucht worden war, schien es uns doch von Wert, nochmals eine Bearbeitung dieser Droge vorzunehmen, da wir vermuteten, noch andere ähnlich gebaute Alkaloide darin auffinden zu können. Leider standen uns nur 1330 g einer getrockneten und ziemlich alten Droge zur Verfügung, die wir dem Entgegenkommen des Herrn Generalkonsuls Schwarz (Mexico) verdanken.

Wir waren bestrebt, die Isolierung der einzelnen Basen auf möglichst einwandfreie Weise zu bewerkstelligen, namentlich aber das Alkaloid-Gemisch, wie wir es durch Extraktion mit reinem Alkohol bei Raum-Temperatur erhalten hatten, gleich in zwei chemisch charakterisierte Anteile zu zerlegen: in einen in Lauge löslichen Anteil (Phenol-Basen) und in einen lauge-unlöslichen Anteil (Nicht-Phenol-Basen). Dadurch konnten wir auf die verlust-bringende Trennungs-Methode mittels Quecksilberchlorids, wie sie Heffter²⁾ anwandte, sowie auf das Trennungs-Verfahren, das auf der

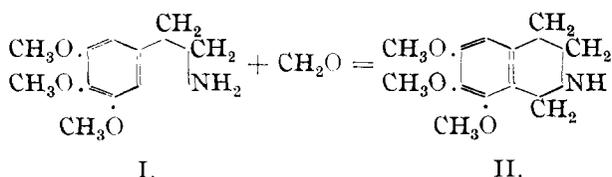
¹⁾ L. Lewin, Arch. exper. Pathol. u. Pharmakol. **24**, 401 [1888], **34**, 374 [1894].

²⁾ A. Heffter, B. **27**, 2975 [1894], **29**, 225 [1896].

³⁾ E. Kauder, Arch. d. Pharmaz. **237**, 190 [1899].

verschiedenen Löslichkeit der einzelnen Basen in Äther (Kauder)³⁾ beruht, verzichten.

So wurde aus den Nicht-Phenol-Basen nach Abtrennung des Mezcalins und des Anhalonins in geringer Menge (0.096 g) ein in glänzenden Blättchen krystallisierendes Chlorhydrat einer Base gewonnen, die bis jetzt noch nicht als Naturprodukt aufgefunden worden war. Eine Alkoxy-Bestimmung lieferte einen Wert, der auf das Vorliegen des chlorwasserstoffsäuren Salzes des *O*-Methyl-anhalamins schließen ließ. Diese Vermutung bestätigte sich, als wir aus dem Chlorhydrat die Base in Freiheit setzten und sie mit der von E. Späth aus Mezcalin (I) und Formaldehyd durch Ringschluß erhaltenen synthet. Verbindung⁴⁾ II verglichen. Diese Base, die als 6.7.8-Trimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochchinolin bezeichnet werden kann, schmolz bei 61—63° und gab mit dem bei der gleichen Temperatur schmelzenden natürlichen Alkaloid keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.



Damit ist für das von uns aufgefundene Alkaloid die Konstitutions-Formel II bewiesen. Wir schlagen für diese Base den Namen Anhalinin vor.

Es wäre zu wünschen gewesen, daß uns bei der Untersuchung von Anhalonium *Lewinii* eine nicht sehr lang gelagerte Droge zur Verfügung gestanden hätte. Wir wollen aber nach Beschaffung von frischem Pflanzen-Material, das unter natürlichen Bedingungen gewachsen ist, die neuerliche Bearbeitung der Kakteen-Art *Anhalonium Lewinii* aufnehmen und wir werden demnächst über die schwierigere Trennung der darin enthaltenen Phenol-Basen berichten.

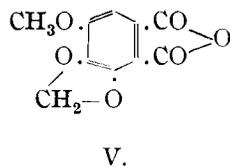
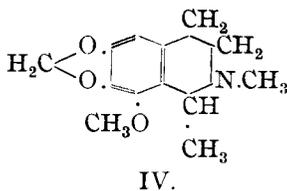
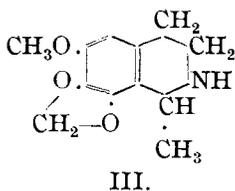
Das Anhalonin wurde zuerst von Lewin¹⁾ und Heffter²⁾ aus der Kaktee *Echinocactus Lewinii* Schumann isoliert und als sekundäre Base mit der Bruttoformel $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ charakterisiert. Weiterhin konnten diese Forscher eine Methoxylgruppe nachweisen und feststellen, daß in dieser optisch aktiven Base kein Phenol-hydroxyl vorhanden ist.

Etwas 35 Jahre später haben E. Späth und J. Gangl⁵⁾ auf synthet. Wege die Konstitution dieses Alkaloids geklärt. Der Ringschluß des *N*-Acetyl-homo-myristicyl-amins mit Phosphorpentoxyd und die darauffolgende Reduktion gab eine Verbindung, der man das Formelbild III zuschreiben mußte, da ihr quartäres Jodmethylat sich als verschieden erwies von dem Jodmethylat des α -Methyl-dihydrokotarnins⁶⁾ IV; dagegen trat in der Mischprobe mit dem racemisierten Methyl-anhalonin-Jodmethylat keine Schmelzpunkts-Erniedrigung ein.

1) E. Späth, Monatsh. Chem. **42**, 97 [1921].

2) E. Späth u. J. Gangl, Monatsh. Chem. **44**, 103 [1923].

3) M. Freund u. H. H. Reitz, B. **39**, 2219 [1906].



Daraus folgte, daß für das Anhalonin die Konstitutions-Formel III anzunehmen war.

Durch die Überlassung von 0.5 g Anhalonin-Chlorhydrat von der Firma E. Merck, wofür wir ihr auch an dieser Stelle verbindlichst danken, war es uns möglich, diesen Befund analytisch zu überprüfen. In zwei früheren Arbeiten haben wir gezeigt, daß bei der energischen Oxydation des *O*-Äthylpeltotins⁷⁾ und der quartären Base des *O*-Äthyl-anhalamins⁸⁾ mit Kaliumpermanganat die über die Konstitution dieser Alkaloide aufschlußgebende 4.5-Dimethoxy-3-äthoxy-phthalsäure entsteht. Es war daher im Falle des Anhalonins zu hoffen, bei der Oxydation die bis jetzt noch nicht als Abbauprodukt eines Naturstoffes isolierte 3.4-Methylenedioxy-5-methoxy-benzol-1.2-dicarbonsäure (Iso-kotarnsäure), entsprechend Formelbild III des Anhalonins, erhalten zu können. Durch Einwirkung von Methyljodid auf Anhalonin in einer Methyolat-Lösung erhielten wir das Jodmethyolat des Methyl-anhalonins, das erst mit Silberoxyd in die quartäre Base übergeführt und dann mit einer 3-proz. KMnO₄-Lösung oxydiert wurde. Aus dem Reaktionsgemisch konnten wir die Iso-kotarnsäure in Form ihres charakteristischen Anhydrids V isolieren. Die Konstitution dieser Säure ergibt sich aus ihrer Synthese⁹⁾, die vor kurzem von E. Späth, L. Schmid und H. Sternberg ausgeführt worden war. Damit wird die von E. Späth und J. Gangl⁵⁾ für das Anhalonin ermittelte Konstitution als richtig bestätigt.

Im Zusammenhang mit unseren Versuchen zur Synthese des Salsolins¹⁰⁾ weisen wir darauf hin, daß die jetzt sehr häufig durchgeführte und allgemein bekannte Reduktion von Nitro-styrolen zu Oximen von substituierten Phenyl-acetaldehyden erstmalig von Bouveault und Wahl¹¹⁾ durchgeführt worden ist.

Beschreibung der Versuche.

Anhalinin.

1330 g der getrockneten und fein pulverisierten Droge Anhalonium Lewinii wurden mit über Kalk destilliertem Alkohol bei 15–20° mehrmals ausgezogen. Der Alkohol wurde im Vakuum abdestilliert, der zurückbleibende Syrup mit Wasser aufgenommen, in dem er sich größtenteils löste, und filtriert. Der in Wasser unlösliche Rückstand wurde mit 200 ccm 2-proz. Salzsäure behandelt, wodurch eine weitere Menge von diesem in Lösung ging, und filtriert. Nun wurden die Filtrate vereinigt, mit 50 g KOH (in wenig Wasser gelöst) alkalisch gemacht und mit Äther im Schlifffextraktor ausge-

⁷⁾ E. Späth, B. **65**, 1778 [1932].

⁸⁾ E. Späth u. F. Becke, B. **67**, 2100 [1934].

⁹⁾ E. Späth, L. Schmid u. H. Sternberg, B. **67**, 2095 [1934].

¹⁰⁾ E. Späth, A. Orechhoff u. F. Kuffner, B. **67**, 1214 [1934].

¹¹⁾ L. Bouveault u. A. Wahl, Compt. rend. Acad. Sciences **134**, 1147 [1902].

zogen. Der Extraktions-Rückstand wurde in etwa 200 ccm Äther aufgenommen und mit etwa 50-proz. wäßriger Kalilauge ausgeschüttelt, bis keine Abscheidung eines braunen öligen Produktes (Phenolbasen) mehr erfolgte, dann der Äther mit festem KOH getrocknet und vertrieben. Der Äther-Rückstand wurde dann bei 0.03 mm Druck destilliert, wobei zwischen 130 bis 200° (Luftbad) 2.83 g eines Öles erhalten wurden. Dieses wurde mit 0.723 g Schwefelsäure (Dichte = 1.84) in 20 ccm Wasser versetzt, wodurch sofort Abscheidung des krystallisierten Mezcalin-Sulfates eintrat.

Dieses wurde nach längerem Stehen abgesaugt, mit eiskalter Natriumsulfat-Lösung gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 0.97 g. Das Salz wurde dann in Wasser gelöst, mit KOH stark alkalisch gemacht, mit NaCl gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde mit festem KOH getrocknet und vertrieben. Der Rückstand ging zwischen 125—130° (Luftbad) und 0.02 mm Druck als farbloses Öl über. Davon wurden 0.011 g in das Pikrat übergeführt, das zwischen 216—218° schmolz. Die Mischprobe mit Mezcalin-Pikrat zeigte den gleichen Schmelzpunkt.

Das Filtrat wurde nun mit Wasser verdünnt, mit KOH alkalisch gemacht und mit Äther im Extraktor ausgezogen. Der Extraktions-Rückstand wurde bei 0.01 mm Druck destilliert. Zwischen 115—135° gingen 1.93 g farbloses Öl über. Dieses wurde mit Äther in einen Schliffkolben gespült und nach Verdampfen des Lösungsmittels mit 12 ccm Salzsäure (1:6) versetzt, wodurch sich sofort nadelförmige Krystalle bildeten. Nach einiger Zeit wurde das ausgeschiedene Chlorhydrat abgesaugt, mit eiskalter 5-proz. HCl gewaschen, in heißem Wasser gelöst, mit KOH stark alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther-Rückstand wurde bei 0.01 mm Druck destilliert. Zwischen 120—130° (Luftbad) gingen 0.40 g einer Substanz über, die zwischen 83—85° schmolz und im Gemisch mit Anhalonin bei der gleichen Temperatur sich verflüssigte. Als das Filtrat vom Chlorhydrat dieser Base im Vakuum über Schwefelsäure und KOH eingedunstet wurde, erfolgte neuerliche Abscheidung eines krystallisierten Salzes. Der krystallisierte Rückstand, der mit wenig Syrup vermischt war, wurde mit 6 ccm 5-proz. Salzsäure bei 15—20° behandelt. Dadurch ging der größere Anteil der ausgeschiedenen Masse wieder in Lösung, während ein kleiner Teil als fast weißes Krystallpulver zurückblieb, das abgesaugt und mit 4 ccm 5-proz. HCl gewaschen wurde. Nun wurde dieses aus 2 ccm Salzsäure (1:6) umgelöst, abgesaugt und im H.V. bei 60° getrocknet.

2.035 mg Sbst.: 4.24 ccm $n_{D_{30}}^{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$, HCl. Ber. CH_3O 35.85. Gef. CH_3O 35.91.

Das Chlorhydrat wurde nun in Wasser gelöst, mit KOH alkalisiert und mit Äther ausgezogen. Der Äther-Rückstand gab bei 0.01 mm Druck und 130—140° (Luftbad) ein farbloses Öl, das nach einiger Zeit krystallisierte. Der Schmelzpunkt des gereinigten Anhalinins lag bei 61—63° und gab in der Mischprobe mit dem synthet. Produkt II (Schmp. 61—63°) keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

Iso-kotarnsäure aus Anhalonin.

0.213 g Anhalonin wurden in 4 ccm Methylalkohol gelöst und mit 2 ccm Jodmethyl, sowie in 4 gleichen Portionen mit je 1.1 ccm einer 11-proz. Na-Methylat-Lösung versetzt. Nach 6 Stdn. wurden Jodmethyl und Methylalkohol bei 15—20° vertrieben, der krystallisierte Rückstand in Wasser

aufgenommen und mit frisch gefälltem Silberoxyd digeriert. Die filtrierte Lösung wurde erst mit 2 g KOH und dann mit einer 3-proz. KMnO_4 -Lösung in Portionen zu je 5 ccm erst bei 15—20°, dann bei 50° versetzt, bis innerhalb von $1\frac{1}{2}$ Stdn. keine Entfärbung eintrat. Durch Einleiten von Schwefeldioxyd wurde der Braunstein in Lösung gebracht, konz. HCl zugefügt und mit Äther im Extraktor ausgezogen. Der Äther-Rückstand wurde mit CaCl_2 von Oxal-säure befreit und dann nach dem Ansäuern neuerdings mit Äther ausgezogen.

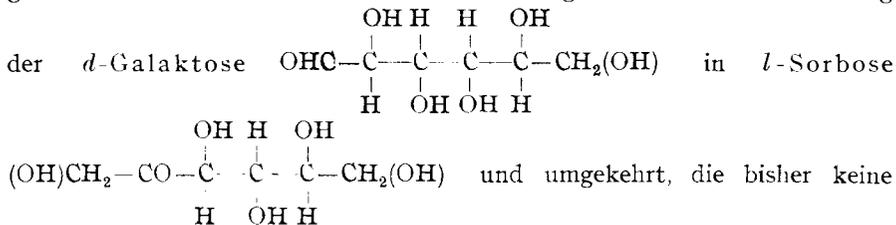
Der so erhaltene Extrakt wurde bei 0.01 mm Druck destilliert. Zwischen 170—190° ging wenig (0.0083 g) einer bald zu Krystallen erstarrenden Verbindung über. Diese schmolz nach mehrfachem Umlösen aus absolutem Äther und darauffolgender Sublimation zwischen 190—193° und gab im Gemisch mit dem Anhydrid der synthet. Iso-kotarnsäure (3.4-Methy-lendioxy-5-methoxy-phthalsäure) keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

104. C. Neuberg: Über die Anwendung der Doppelbindungs-Regel auf Fragen der Zucker-Chemie.

[Aus d. Kaiser Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen am 15. Februar 1935.)

Jüngst hat O. Schmidt¹⁾ wichtige und lehrreiche Betrachtungen über die experimentellen Unterlagen der Doppelbindungs-Regel angestellt und dafür auch die Umlagerungserscheinungen in der Reihe der 6-Kohlenstoffzucker herangezogen. Die Frage soll nicht erörtert werden, ob die von ihm erwähnten biochemischen Umsetzungen, die sich zumeist an den Zucker-phosphorsäure-estern abspielen, unter denselben Gesichtspunkten beurteilt werden können; denn gerade durch die Phosphorylierung werden im Molekül-gefüge Zustände geschaffen, die bei den unveresterten Kohlenhydraten nicht vorhanden sind. In dem vom Verfasser zitierten Schema der Zucker-Spaltung war, soweit unsere eigenen Ausführungen in Betracht kommen, die Beteiligung der Phosphorsäure mit voller Absicht nicht skizziert, um das Bild zu vereinfachen²⁾. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß die von Schmidt abgelehnte intermediäre Verlagerung von Doppelbindungen zwischen das zweite und dritte Kohlenstoffatom der Zucker, d. h. die Ausbildung von 2.3-Dienolen, in einem besonders ausgeprägten Falle experimentell begründet ist. Es handelt sich um die seit langem bekannte Umwandlung



¹⁾ B. 68, 60 [1935].

²⁾ s. C. Neuberg, in Oppenheimers Handb. d. Biochemie, 2. Aufl., II, 442 [1924].