

**328. Heisaburo Kondo, Masao Tomita und Shojiro Uyeo:
Über das Methyl-isochondodendrin (XLVI. Mitteil. über Sinomenium-
und Cocculus-Alkaloide).**

[Aus d. Pharmazeut.-chem. Institut d. Universität Tokio und d. chem. Laborat. „Itsuu“,
Tokio.]

(Eingegangen am 12. August 1937.)

Vor etwa zehn Jahren hatten H. Kondo und K. Yano¹⁾ aus den Wurzeln der in SüdJapan in sehr begrenztem Gebiet (Kagosima-Provinz) wild wachsenden *Cissampelos insularis* Makino²⁾ zwei neue Alkaloide isoliert; nämlich das in Äther leicht lösliche, überwiegend enthaltene Insularin und eine andere noch unbenannte, in Äther schwerer lösliche Base vom Schmp. 240°.

Nach langer Unterbrechung konnten wir die Untersuchung vor kurzem wieder aufnehmen. Zuerst versuchten wir, das Insularin mit Hilfe der chromatographischen Adsorptionsmethode mit Aluminiumoxyd zu reinigen, kamen aber nicht wie früher zu einem krystallisierten Stoff. Dagegen glückte es uns, die zweite Base krystallinisch zu erhalten. Beim Auswaschen der Säule wanderte sie rasch nach unten, so daß sie sich leicht vom Hauptalkaloid abtrennen ließ. Diese Base bildet flache Prismen oder vierseitige Tafeln und schmilzt scharf bei 272—273°. Die Ausbeute betrug 4% des Rohalkaloides.

Das gleiche Alkaloid wurde unverhofft bei der von uns erneut durchgeführten systematischen Trennung³⁾ der Rohalkaloide von *Stephania cepharantha* Hayata⁴⁾ als Nebenbase des Isotetrandrins und des Cepharanthins in einer Ausbeute von etwa 2% gefunden. Die Identität beider Basen wurde durch ihre übereinstimmenden Krystallformen, Löslichkeiten, Schmelzpunkte und Drehungen sowie durch die Mischprobe mit Sicherheit erwiesen. Ihre Elementaranalyse stimmt mit der Formel $C_{38}H_{42}O_6N_2$ gut überein; sie enthält 4 Methoxylgruppen, aber kein phenolisches Hydroxyl.

Daß es sich um ein Alkaloid des Biscoclaurin-Typus handelte, schien uns von Anfang an in Analogie zu anderen Menispermaceen-Alkaloiden kaum zweifelhaft. Zur Aufklärung der Konstitution haben wir das Chlormethylat in üblicher Weise dem Hofmannschen Abbau unterworfen; als Hauptprodukt konnten wir eine bei 210° schmelzende Methinbase isolieren. Bei ihrer katalytischen Hydrierung wurde ein Hydroderivat vom Schmp. 217° erhalten, welches sich identisch erwies mit der Hydromethinbase, die durch Abbau des Chlormethylates nach Emde gewonnen worden war.

Bei der Gegenüberstellung der Eigenschaften unserer Base mit denen der vielen Alkaloide aus den gleichen Familien zeigte sich, ungeachtet einiger kleiner Schmelzpunkts-Abweichungen, so große Ähnlichkeit mit dem Methylisochondodendrin von Faltis und Mitarbeitern⁵⁾, daß der direkte Vergleich

¹⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan **47**, 107 [1927] (C. **1928** I, 357).

²⁾ Hr. Prof. I. Diels, Berlin-Dahlem, hat durch Hrn. Prof. E. Ochiai brieflich vorgeschlagen, diesen Namen aus morphologischen Gründen in „*Cyclea insularis* (Makino) Diels“ zu berichtigen. ³⁾ noch nicht veröffentlicht.

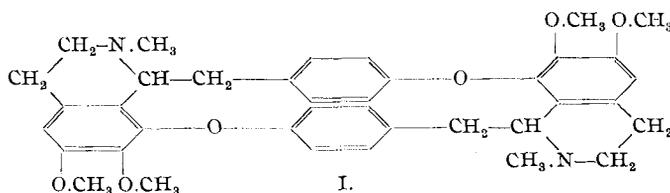
⁴⁾ H. Kondo, Y. Yamashita u. I. Keimatsu, Journ. pharmac. Soc. Japan **54**, 108 [1934] (C. **1934** II, 3256); H. Kondo u. I. Keimatsu, ebenda **55**, 25, 63 [1935] (C. **1935** II, 2674).

⁵⁾ Monatsh. Chem. **33**, 873 [1912]; **42**, 311 [1921]; B. **61**, 345 [1928]; **62**, 1034 [1929]; **63**, 806 [1930]; A. **497**, 69 [1932]; B. **67**, 231 [1934].

wünschenswert war. Hr. Prof. F. Faltis hatte die Freundlichkeit, uns zu diesem Zweck seine kostbaren Originalpräparate (Methyl-isochondodendrin, α -Methinbase und α -Hydromethinbase) zur Verfügung zu stellen, wofür wir ihm auch an dieser Stelle bestens danken.

| | | Präparat von F. Faltis | | Mischprobe | unser Präparat |
|------|---------------------------|--------------------------------------|--|-------------------------------|--|
| | | Original-Angabe | unsere Messung | | |
| Base | Schmp. | von 250° ab sintern, Schmp. 256—257° | von 250° ab sintern, bei 255° bis 260° halb flüssig werdend, schmilzt bei etwa 266° vollkommen | Schmp. etwa 268° nach Sintern | Schmp. 272—273° |
| | [α] _D | —36.8° in Alkohol (19°) | — | — | —28.7° in Alkohol (31°). —15.1° in Chloroform (24°) |
| | α -Methinbase | Schmp. 204—205° | Schmp. 207° | Schmp. 207.5° | Schmp. 209—210° |
| | α -Hydromethinbase | Schmp. 211.5—212° | Schmp. 214° | Schmp. 215° | Schmp. 215—217° |

Wie die Tabelle zeigt, erwies sich unser Alkaloid als identisch mit Methyl-isochondodendrin, dem nach Faltis Formel I zukommt.



Das Methyl-isochondodendrin wurde so zuerst von uns in reinstem Zustand in der Natur gefunden. Es ist auch der erste und einzige in Japan gefundene Vertreter der Alkaloide, welche dem Isochondodendrin-Typus [im Sinne von King⁶⁾] angehören.

Die Tatsache, daß in derselben Pflanze (*Stephania cepharantha*) Alkaloide einerseits vom Tetrandrin-Typus (d. h. Isotetrandrin und Cepharanthin) und andererseits vom Isochondodendrin-Typus vorkommen, ist von phylogenetischem Interesse.

Beschreibung der Versuche.

Chromatographische Trennung der Rohbase aus *Cissampelos insularis* Makino.

2 g der durch Ausschütteln mit Natronlauge von phenolartigen Stoffen befreiten Rohbase aus *Cissampelos insularis* wurden in 50 ccm Benzol gelöst. Die Benzol-Lösung wurde tropfenweise durch eine etwa 20 cm lange

⁶⁾ Journ. chem. Soc. London 1935, 1382.

Säule von Aluminiumoxyd nach Brockmann geschickt. Das erste Filtrat enthielt nur Spuren einer Schmiere. Beim Entwickeln mit Benzol ging langsam eine Alkaloid-Fraktion ins Filtrat, die nach Verdampfen des Lösungsmittels krystallinisch erstarrte. Man setzte die Entwicklung so lange fort, bis sich beim Einengen des Filtrates und darauffolgenden Impfen keine Krystalle mehr ausschieden. Die vereinigten Filtrate wurden eingedampft, in wenig Aceton gelöst und die ausgeschiedenen Krystalle nach einigem Stehenlassen abgesaugt. Ausb. 0.15 g. Zur Reinigung wurde aus Aceton umkrystallisiert: Farblose lange, flache Prismen, Schmp. 272—273° unter Rotfärbung. Die Base löst sich sehr leicht in Chloroform, ziemlich leicht in Alkohol, Methanol, Essigester und Benzol, schwerer in Aceton und Äther, in Petroläther und Wasser ist sie fast unlöslich.

3.335 mg Sbst.: 8.924 mg CO₂, 2.096 mg H₂O. — 2.533 mg Sbst.: 0.111 ccm N (21°, 762 mm). — 3.088 mg Sbst.: 4.675 mg AgJ.

C₃₈H₄₂O₆N₂ (622.34). Ber. C 73.27, H 6.80, N 4.51, OCH₃ 19.94.

Gef. „ 72.98, „ 7.03, „ 5.10, „ 20.00.

$[\alpha]_D^{20} = (-0.44^\circ \times 100) : (1.460 \times 1) = -30.14^\circ$ (in Alkohol).

Im Gemisch mit dem Methyl-isochondodendrin von Faltis trat keine Schmelzpunkts-Depression ein.

Isolierung der Base aus *Stephania cepharantha* Hayata.

10 g des phenolfreien Basengemisches von *Stephania cepharantha*, aus dem das Isotetrandrin möglichst vollständig abgetrennt worden war, wurden in 20 ccm Aceton gelöst und im Eisschrank stehengelassen. Nach einigen Stunden schieden sich fast farblose Krystalle aus, die, aus Aceton umgelöst, schneeweiße lange Prismen vom Schmp. 272—273° bildeten. Der Mischschmelzpunkt mit dem oben beschriebenen Präparat ergab keine Depression.

3.580 mg Sbst.: 9.634 mg CO₂, 2.140 mg H₂O. — 3.862 mg Sbst.: 0.162 ccm N (20°, 753 mm).

C₃₈H₄₂O₆N₂ (622.34). Ber. C 73.27, H 6.80, N 4.51. Gef. C 73.39, H 6.69, N 4.84.

$[\alpha]_D^{21} = (-1.05^\circ \times 100) : (6.964 \times 1) = -15.08^\circ$ (in Chloroform);

$[\alpha]_D^{20} = (-0.48^\circ \times 100) : (1.671 \times 1) = -28.72^\circ$ (in Alkohol).

Hofmannscher Abbau der Base.

Das Jodmethylat des Alkaloides wurde durch Erwärmen mit überschüss. Jodmethyl in Methanol-Lösung auf dem Wasserbade dargestellt. Es krystallisierte aus verd. Methanol in Nadelbüscheln, die bei 300—301° unter lebhaftem Aufschäumen schmolzen. Trotz 5-stdg. Trocknens bei 140° im Vak. erhielten wir Analysenzahlen, die einer 1 Mol. Krystallwasser enthaltenden Formel entsprechen.

3.983, 3.713 mg Sbst.: 7.593, 7.082 mg CO₂, 1.935, 1.741 mg H₂O.

C₄₀H₄₆O₆N₂J₂ + H₂O (924.27). Ber. C 51.93, H 5.45. Gef. C 51.99, 52.02, H 5.45, 5.25.

C₄₀H₄₈O₆N₂J₂ (906.25). „ „ 52.97, „ 5.34.

1.0 g des Jodmethylates wurde in 200 ccm verd. Methanol gelöst und durch Schütteln mit frischem Silberchlorid ins Chlormethylat verwandelt. Die Lösung wurde dann auf 100 ccm eingengt, mit 25 g Ätznatron versetzt und 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Die ausgeschiedene krystallinische Masse wurde in Benzol aufgenommen, mit Natriumsulfat getrocknet

und eingedampft. Die so erhaltene rohe Methinbase wog 0.5 g. Zur Reinigung wurde sie aus Aceton umgelöst, wobei 0.38 g Prismen erhalten wurden. Die Base zeigte ein deutliches Erweichen⁷⁾ bei 186—187°, während das eigentliche klare Schmelzen ziemlich scharf bei 209—210° eintrat. Diese eigentümliche Erscheinung konnten wir nach vielmaligem Umlösen aus demselben Lösungsmittel und sogar durch die chromatographische Reinigung mit Al₂O₃, wobei die Base in sehr enger Schicht adsorbiert geblieben war, nicht entfernen. Wurde sie noch einmal aus Methanol umgelöst, so zeigte sie die Erweichung bei 187° nicht mehr, sondern schmolz scharf bei 209—210°. Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Aceton wurde sie bei 186—187° wieder weich. Wir halten es daher für unzutreffend, diese Erscheinung einer schwer entfernbaren Verunreinigung zuzuschreiben. Ob eine Polymorphie-Erscheinung in Frage kommt, erscheint uns noch unsicher.

Der Mischschmelzpunkt mit dem Methyl-isochondodendrin- α -methin von Faltis, das ebenfalls bei 187° weich wurde, lag bei 207.5°.

Weder das Aceton noch das aus Methanol umgelöste, luftgetrocknete Präparat zeigte beim Erhitzen auf 110—120° im Vak. eine nennenswerte Gewichtsabnahme.

3.508 mg Sbst.: 9.487 mg CO₂, 2.263 mg H₂O.

C₄₀H₄₆O₆N₂ (650.37). Ber. C 73.80, H 7.13. Gef. C 73.76, H 7.22.

Darstellung der α -Hydromethinbase.

1) Aus α -Methinbase: 0.3 g der α -Methinbase wurden in 30 ccm Alkohol gelöst und in Gegenwart von 0.1 g Platinoxid mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme wurde das Reaktionsprodukt vom PtO₂ abfiltriert, mit etwas Chloroform gewaschen und das Filtrat eingedampft. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden aus Chloroform-Methanol umgelöst, wobei farblose prismatische Nadeln erhalten wurden. Schmp. 215—217°. Die Mischprobe mit dem Methyl-isochondodendrin- α -hydromethin von Faltis gab keine Depression.

4.025 mg Sbst. (3½ Stdn. bei 130° im Vak. getrocknet): 10.825 mg CO₂, 2.680 mg H₂O.

C₄₀H₅₀O₆N₂ (654.41). Ber. C 73.35, H 7.70. Gef. C 73.35, H 7.45.

2) Durch Abbau des Chlormethylats nach Emde: 0.5 g Base wurden wie üblich ins Chlormethylat übergeführt und mit Wasser auf 100 ccm verdünnt. Diese Lösung wurde mit 50 g 4-proz. Natriumamalgam versetzt und auf dem Wasserbade erhitzt. Nach etwa 3 Stdn. wurde die ausgeschiedene Masse mit Benzol ausgeschüttelt und die Benzol-Lösung nach dem Trocknen mit Natriumsulfat bis zur Krystallabscheidung eingengt. Beim Umlösen aus Chloroform-Methanol wurden 0.3 g α -Hydromethin von demselben Schmp. wie oben gewonnen; eine Mischprobe der beiden zeigte keine Depression.

Die Mikroanalysen wurden von Hrn. Sakamoto durchgeführt.

⁷⁾ vergl. Monatsh. Chem. **42**, 311 [1921].