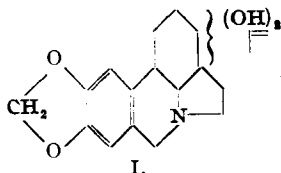


255. Heisaburo Kondo, Hirotaro Katsura und Shojiro Uyeo: Zur Kenntnis der *N*-Isomerie des Lycorin-jodmethylates. (XIII. Mit- teil.¹⁾ über Lycoris-Alkaloide.)

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokio u. d. Chem. Laborat. „Itsuu“ Tokio.]
(Eingegangen am 24. Juni 1938.)

Lycorin-jodmethylat wurde zuerst von Ewins²⁾ im amorphen Zustand und dann von Kondo und Tomimura³⁾ als Krystalle vom Schmp. 247° (Zers.) erhalten. Bei weiterer Untersuchung haben Kondo und Katsura⁴⁾ gezeigt, daß Lycorin, bei der Einwirkung von Jodmethyl bei 100°, außer dem oben angegebenen Jodmethylat vom Schmp. 247° noch ein Isomeres vom Schmp. 281° (Zers.) im Mengenverhältnis von etwa 3:2 gibt. Die beiden Isomeren ließen sich durch ihre verschiedene Löslichkeit in Alkohol bzw. in Wasser trennen. Sie nahmen seinerzeit an, daß ersteres ein normales und letzteres ein Pseudo-Jodmethylat vorstelle, das durch Wanderung des Jod-Atoms vom Stickstoff zu einem benachbarten C-Atom entstanden sein müsse.

Im Laufe unserer Abbau- und Syntheserversuche⁵⁾ wurde die Konstitution des Lycorins in seinem Grundskelett vollständig aufgeklärt, und wir sind jetzt in der Lage, ihm die Teilformel I zuzuerteilen.



Im Lichte dieser neuen Formulierung wollten wir nun die frühere Angabe über Lycorin-jodmethylat nochmals nachprüfen und dazu einige neuere Erkenntnisse nachtragen. Wir ließen aufs neue Jodmethyl auf Lycorin einwirken und konnten die oben genannte Angabe von Kondo und Katsura bestätigen, indem wir zwei krystalline Verbindungen vom Schmp. 247° und 281° isolierten. Dabei ist nachzutragen, daß das letztere beim Umlösen aus Wasser in ein Monohydrat vom Schmp. 198° (Zers.) übergeführt wird; durch nochmaliges Umkrystallisieren aus absol. Alkohol wird aber die höher schmelzende Form vom Schmp. 281° wiedergewonnen.

Beim Jodmethylat vom Schmp. 247° verlief dieser Vorgang ganz anders. Dessen Überführung in die Verbindung vom Schmp. 281° sowie die umgekehrte Veränderung durch Umkrystallisieren sind uns trotz mehrmaliger Impfung und sorgfältiger Auswahl des Lösungsmittels niemals gelungen. Daß es sich hierbei um keine Polymorphie-Erscheinung handelt, geht nicht nur aus den verschiedenen Schmelzpunkten, Krystallformen, Löslichkeiten und der Nicht-Überführbarkeit ineinander hervor, sondern noch ausgeprägter aus ihren optischen Eigenschaften. Das Jodmethylat vom Schmp. 247° dreht das polarisierte Licht nach links ($[\alpha]_D^{20}$: -46.1°), während das andere vom Schmp. 281° stärker nach rechts ($[\alpha]_D^{20}$: $+128.1^\circ$) dreht.

¹⁾ XII. Mittel.: S. Ishiwata, „Die Konstitution des Lycoramins (III)“ (Journ. pharmac. Soc. Japan 58, 13 [1938], japanisch). Sie enthält einige Ergänzungen für die XI. Mittel. von Kondo u. Ishiwata (B. 70, 2427 [1937]).

²⁾ Journ. chem. Soc. London 97, 2406 [1910].

³⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan 48, 36 [1928] (C. 1928 II, 157).

⁴⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan 54, 194 [1934] (C. 1935 II, 1181).

⁵⁾ B. 68, 1756 [1935]; 70, 1087 [1937].

Im Gegensatz zu ihren deutlich verschiedenen physikalischen Eigenschaften sind sie chemisch sehr ähnlich: 1) Die beiden Jodmethylate besitzen die gemeinsame Zusammensetzung $C_{16}H_{17}O_4N \cdot CH_3J$ und ein ionisierbares Jod-Atom. 2) Von besonderer Bedeutung ist das Verhalten der beiden Ammoniumbasen beim Hofmannschen Abbau: Wenn man die beiden von ihnen abgeleiteten quartären Hydroxyde einzeln im Vakuum erhitzt, gewinnt man die gleiche Methinbase vom Schmp. 98.5° . 3) Die beiden Chlormethylate, welche zwar verschiedene physikalische Eigenschaften aufweisen⁶⁾, ergeben beim Emdeschen Abbau nur eine und dieselbe Methinbase⁷⁾ vom Schmp. 71.5° . Die Identität der beiden wurde durch die Mischproben der freien Basen und ihrer Pikrate vom Schmp. $197\text{--}198^\circ$ (Zers.) bewiesen.

Auf Grund der oben erwähnten Ergebnisse müssen wir schließen, daß die beiden isomeren Jodmethyl-Addukte echte Jodmethylate sind und die gleiche Konstitution besitzen. Wir bezeichnen daher das Jodmethylat vom Schmp. 247° als α - und das vom Schmp. 281° als β -Jodmethylat. Das Auftreten von zwei isomeren Jodmethylaten aus einer einheitlichen Base wie dem Lycorin können wir, unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Isomerie nur bei quartären Ammoniumsalzen gefunden wird, aufs beste so erklären, daß es sich hierbei um Stereoisomerie koordinativ vierwertigen Stickstoffs handelt. Da das Stickstoff-Atom des Lycorins, wie Formel I zeigt, an der Verknüpfungsstelle zweier Ringe steht und sich mit drei verschiedenen Resten verbindet, ist es ohne weiteres verständlich, daß bei der Anlagerung von Jodmethyl ein neues Asymmetrie-Zentrum entsteht. Außerdem ist noch ein asymmetrisches Kohlenstoffatom vorhanden, weshalb sich in Kombination mit dem asymmetrischen Stickstoff zwei isomere Salze (α - und β -Form) bilden können.

Seitdem optisch aktive Ammoniumsalze erstmalig von Le Bel⁸⁾ gefunden und von Pope und Peachey⁹⁾ auf rein chemischem Wege gewonnen worden sind, sind durch eine Reihe von Arbeiten vieler Autoren zahlreiche Verbindungen von ähnlichem Typus gespalten und charakterisiert worden. Von besonderem Interesse ist für uns indessen das Auftreten solcher Erscheinungen auf dem Alkaloidgebiet. Da Alkaloide im allgemeinen ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, und die Stickstoffatome öfters tertiär gebunden sind, so wäre bei der Einwirkung von Alkylhaloid das Auftreten zweier diastereomerer Verbindungen zu erwarten, was bis jetzt auffälligerweise nur in sehr wenigen Fällen beobachtet worden ist.

Scholtz¹⁰⁾ konnte vor Jahren aus den tertiären Derivaten des Coniins und des Conhydrins bei der Anlagerung von Alkylhaloiden zwei aktive Diastereomere isolieren, wenn das cyclische N-Atom dabei asymmetrisch wurde. Er suchte ferner vergeblich nach diesem Isomerie-Fall bei den Ammoniumsalzen von bekannten Alkaloiden, wie Strychnin, Brucin, Cinchonin, Nicotin,

⁶⁾ s. Versuchsteil.

⁷⁾ Diese Methin-Base hat die Zusammensetzung $C_{17}H_{17}O_2N$, ist aber nicht identisch mit dem Dihydro-methin vom Schmp. 87.5° (vergl. B. **70**, 1087 [1937]), sondern stellt ein Isomeres dar. Seine Konstitution werden wir an anderer Stelle besprechen.

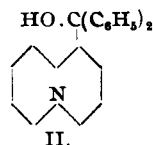
⁸⁾ Compt. rend. Acad. Sciences **112**, 724 [1891].

⁹⁾ Journ. chem. Soc. London **75**, 1127 [1899].

¹⁰⁾ B. **37**, 3627 [1904]; **38**, 595, 1289 [1905]; **40**, 685 [1907]; **41**, 2005 [1908].

Tropin und Atropin¹¹⁾. Seither wurde die *N*-Isomerie von Voss und Gadammer¹²⁾, Jowett und Pyman¹³⁾ sowie Mc David, Perkin und Robinson¹⁴⁾ bei den quartären Salzen vom Hydroberberin und seinen beiden aktiven Formen (*d*- und *l*-Canadin) beobachtet und näher beschrieben. C. Schöpf, E. Schmidt und W. Braun¹⁵⁾ haben vor einiger Zeit bei der Einwirkung von Jodmethyl auf die Verbindung II zwei isomere Jodmethyلاتe in verschiedenen Mengenverhältnissen erhalten und diese Erscheinung mit Recht dem vierwertigen Stickstoff-Atom zugeschrieben.

Nach ihnen ist auch die Isomerie des Spartein-jodmethyلاتes, die schon vor langem von Moureu und Valeur¹⁶⁾ beschrieben wurde, entsprechend zu erklären.



Die Isomerie, die wir beim Lycorin-Derivat gefunden haben, ist nicht nur als Beispiel eines asymmetrischen Ammoniumsalzes auf dem Alkaloidgebiet von Bedeutung, sondern sie ist auch eine wichtige Stütze für unser Formelbild.

Beschreibung der Versuche.

Trennung von Lycorin- α - und - β -jodmethylat.

Die Reaktionslösung, die durch Einwirkung von Jodmethyl auf Lycorin entweder am Rückflußkühler auf dem Wasserbade oder im Schmelzrohr bei 100° gewonnen worden war, wurde zur Trockne gedampft und aus Wasser umgelöst, wobei sich das β -Jodmethylat-hydrat in Prismen ausschied. Die Mutterlauge wurde im Vak. eingengt und mittels Alkohols das α -Jodmethylat zur Krystallisation gebracht. Umgekehrt kann man auch die α -Form zuerst gewinnen, wenn man das getrocknete Reaktionsprodukt mit Alkohol einigemal digeriert, bis schließlich nur die α -Verbindung ungelöst bleibt. Aus der Alkohol-Lösung wurde dann die β -Verbindung zurückerhalten. Wir gewannen so die α - und β -Form im Mengenverhältnis von etwa 4 : 3.

α -Jodmethylat: Aus Alkohol umgelöst, bildet es farblose polyederische Krystalle vom Schmp. 247° (Zers.). Es löst sich in Wasser sehr leicht, in heißem Alkohol dagegen ziemlich schwer.

3.040 mg Subst. (keine Gewichtsabnahme beim Trocknen im Vak. bei 100°): 5.310 mg CO₂, 1.295 mg H₂O. — 3.360 mg Subst.: 3.90 ccm *n*₁₆₀₀-AgNO₃ (Eosin als Adsorptionsindicator¹⁷⁾).

C₁₆H₁₇O₄N·CH₃J (429.09). Ber. C 47.54, H 4.70, J 29.58. Gef. C 47.64, H 4.77, J 29.47.

$[\alpha]_D^{20} = (-0.70^\circ \times 100) : (1.518 \times 1) = -46.11^\circ$ (Wasser).

¹¹⁾ Arch. Pharmaz. **242**, 568 [1904].

¹²⁾ Arch. Pharmaz. **248**, 43 [1910].

¹³⁾ Journ. chem. Soc. London **103**, 290 [1913].

¹⁴⁾ Journ. chem. Soc. London **101**, 1218 [1912].

¹⁵⁾ B. **64**, 683 [1931].

¹⁶⁾ Compt. rend. Acad. Sciences **154**, 309 [1912].

¹⁷⁾ Über eine einfache und exakte argentometrische Mikrotitrierung der ionisierbaren organischen Halogenverbindungen mit Adsorptionsindicator wird im Journ. pharmac. Soc. Japan ausführlich berichtet werden.

β -Jodmethylat-hydrat: Aus Wasser umkrystallisiert, bildet es Prismen vom Schmp. 198° (Zers.). Leicht löslich in Wasser und Alkohol in der Hitze.

3.850 mg Sbst. (lufttrocken): 6.435 mg CO₂, 1.720 mg H₂O. — 5.415 mg Sbst.: 6.03 ccm $n_{D, 1500}$ -AgNO₃ (Eosin). — 15.907 mg Sbst.: 0.630 mg Verlust (125°, 2 mm, 7 Stdn.).

C₁₆H₁₇O₄N·CH₃J + H₂O (447.11). Ber. C 45.63, H 4.96, J 28.39, H₂O 4.03.

Gef. „ 45.59, „ 5.00, „ 28.27, „ 3.95.

$[\alpha]_D^{20} = (+3.000 \times 100) : (2.440 \times 1) = +122.9^\circ$ (Wasser).

Die Umrechnung dieses Wertes auf wasserfreie Subst. ergibt: $[\alpha]_D^{20} = +128.1^\circ$.

Krystallisiert man das Hydrat einmal aus absol. Alkohol um, so erhält man Nadeln vom Schmp. 281° (Zers.).

Hofmannscher Abbau des α - bzw. β -Jodmethylates.

Die beiden Oxymethylate, die je aus reinem α - und β -Jodmethylat durch Umsetzung mit Silberoxyd bereitet worden waren, wurden einzeln im Vak. auf 100° erhitzt und in üblicher Weise aufgearbeitet. Die beiden Isomeren gaben dabei dieselbe Methinbase vom Schmp. 98.5°, und die Mischprobe beider Herkünfte zeigte keine Schmp.-Depression.

Chlorhydrat: Aus Methanol umgelöst, bildet das Salz rhombische Platten vom Schmp. 214—215° (Zers.). Schwer löslich in Wasser.

3.445 mg Sbst. (luftgetrocknet): 8.560 mg CO₂, 1.685 mg H₂O.

C₁₇H₁₈O₂N·HCl (301.59). Ber. C 67.64, H 5.35. Gef. C 67.77, H 5.47.

Lycorin- β -oxycarboxymethylat: Die wäßrige Lösung des Lycorin- β -oxymethylates wurde in einer Schale auf dem Wasserbade stark eingedampft; beim Erkalten schieden sich farblose Prismen aus, die, aus wenig Wasser umkrystallisiert, bei 219° (Zers. und Rotfärbung) schmolzen¹⁸⁾. Sie lösen sich sehr leicht in Wasser, mäßig in Alkohol und Methanol und sind in Äther, Chloroform und Aceton schwer bis unlöslich. Ihre wäßrige Lösung reagiert gegen Lackmus-Papier schwach basisch und gibt beim Versetzen mit Barytwasser eine weiße Fällung. In verd. Salzsäure lösen sie sich leicht unter Gas-Entwicklung, bald scheiden sich Nadeln vom Schmp. 305° (Zers.) aus. (Keine Schmp.-Depr. in der Mischprobe mit Lycorin- β -chlormethylat.) Beim Versetzen ihrer essigsäuren Lösung mit einer Jodkali-Lösung wurden Prismen abgeschieden, die im Gemisch mit Lycorin- β -jodmethylat-hydrat keine Schmp.-Depression gaben¹⁹⁾.

4.190 mg Sbst. (lufttrocken): 9.210 mg CO₂, 2.225 mg H₂O.

C₁₆H₁₇O₄N·CH₃·CO₂H (363.17). Ber. C 59.48, H 5.83. Gef. C 59.95, H 5.94.

3.145 mg Sbst. (5 Stdn. bei 120° im Vak. getrockn.): 7.065 mg CO₂, 1.690 mg H₂O. (C₁₆H₁₇O₄N·CH₃·CO₂)₂O (708.33). Ber. C 60.99, H 5.69. Gef. C 61.27, H 6.01.

Thermische Zersetzung des Lycorin- β -oxycarboxymethylates.

0.05 g β -Oxycarboxymethylat wurden in einem Destillationskölbchen im Metallbade unter 1 mm vorsichtig erhitzt; bis 180° wurde nur das Entweichen des Krystallwassers bemerkt. Bei 200—220° zersetzte sich

¹⁸⁾ Diese Substanz wurde früher von Kondo und Tomimura (s. Fußnote 3) sowie von Kondo u. Katsura (s. Fußnote 4) gewonnen und vorläufig als Lycorin-pseudo-oxymethylat bezeichnet.

¹⁹⁾ Aus diesen Ergebnissen geht ohne weiteres hervor, daß diese Verbindung ein kohlenstoffsaures Salz des Lycorin- β -oxymethylates vorstellt. Die Bezeichnung Lycorin-pseudo-oxymethylat ist also zu streichen.

die Masse unter starkem Aufschäumen und Rotfärbung. Das dabei überdestillierte Öl wurde in Äther aufgenommen, filtriert, abgedampft und mit wenig Methanol versetzt. Die bald auskrystallisierten Würfel wurden auf Ton getrocknet und mit einem Tröpfchen Methanol nachgespült. Sie schmolzen dann bei 93—94° und zeigten in der Mischprobe mit dem *Lycorin-anhydromethin* (Schmp. 98.5°) keine Depression.

Emdescher Abbau der beiden *Lycorin-chlormethyلاتe*.

Lycorin-α-chlormethylat: Die wäßrige Lösung des *Lycorin-α-jodmethyلاتes* wurde mit frisch gefälltem Silberchlorid kräftig geschüttelt, vom umgesetzten Silbersalz abfiltriert und im Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand erstarrte beim Anreiben mit Chloroform-Methanol zu Nadelbüscheln, die beim Erhitzen auf etwa 100° halbflüssig wurden. Sie sind in Wasser spielend, in Alkohol und Methanol leicht und in Chloroform schwer löslich. Nach der Analyse enthält die lufttrockne Probe viel Krystall-Lösungsmittel, das sich durch Erhitzen im Vak. bei 120° nicht vollkommen entfernen läßt.

3.735 mg Sbst. (lufttrocken): 0.350 mg, d. h. 9.37% Verlust (8 Stdn. bei 115—120° im Vak. getrockn.).

3.385 mg Sbst. (getrockn.): 6.730 mg CO₂, 1.770 mg H₂O.

C₁₆H₁₇O₄N·CH₃Cl + 2H₂O (373.65). Ber. C 54.60, H 6.47. Gef. C 54.22, H 5.85.

Emdescher Abbau des *α-Chlormethyلاتes*: Das aus 1.5 g *α-Jodmethylat* erhaltene *Chlormethylat* wurde in 50 ccm Wasser gelöst, mit 30 g 5-proz. Natriumamalgam versetzt und auf dem Wasserbade erwärmt. Bald begann sich ein Öl abzuscheiden, das nach 3 Stdn. mit Äther aufgenommen wurde. Die Äther-Lösung wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet, abgedampft, und das hinterbliebene Öl (0.9 g) bei 170° (Bad-Temp.) unter 0.02 mm destilliert. Das Destillat erstarrte bald und bildete, aus Methanol umgelöst, flache Prismen vom Schmp. 71—71.5°. Ausb. 0.7 g.

3.545 mg Sbst.: 9.880 mg CO₂, 2.102 mg H₂O. — 4.495 mg Sbst.: 0.207 ccm N (15°, 763 mm).

C₁₇H₁₇O₃N (267.14). Ber. C 76.37, H 6.41, N 5.24. Gef. C 76.01, H 6.63, N 5.48.

Pikrat: Gelbe Nadeln aus Methanol-Aceton. Schmp. 197—198° (Zers.).

3.225 mg Sbst.: 6.580 mg CO₂, 1.115 mg H₂O.

C₁₇H₁₇O₃N, C₈H₇O₂N₃ (496.19). Ber. C 55.63, H 4.06. Gef. C 55.64, H 3.87.

Lycorin-β-chlormethylat und sein Abbau nach Emde: Das *Lycorin-β-chlormethylat* wurde aus *β-Jodmethylat* in analoger Weise wie oben dargestellt. Es ist nicht so leicht löslich in Wasser und krystallisiert aus Wasser oder Methanol-Aceton in wohl ausgebildeten Prismen vom Schmp. 305° (Zers.).

3.265 mg Sbst.: 7.195 mg CO₂, 1.695 mg H₂O. — 7.476 mg Sbst.: 2.20 ccm n₁₀₀-AgNO₃ (Fluorescein).

C₁₆H₁₇O₄N·CH₃Cl (337.62). Ber. C 60.42, H 5.97, Cl 10.48. Gef. C 60.10, H 5.81, Cl 10.43.

Der Emdesche Abbau wurde in ähnlicher Weise wie beim *α-Chlormethylat* durchgeführt und eine *Methinbase* vom Schmp. 71—71.5° erhalten. Die Mischprobe mit der *Methinbase* aus *α-Chlormethylat* zeigte die Identität beider Stoffe.

Die Mikroanalysen wurden von Hrn. Sakamoto durchgeführt.