

Die oben erwähnten 0.85 g eines ungelösten Rückstands werden mit 4 g Pyridin-Schwefeltrioxyd in 12 ccn absol. Pyridin 5 Stdn. auf 85° erwärmt. Die heiß abgesaugte Masse wird wie das Präparat aus Holz aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt gibt an kaltes Wasser nichts ab. In heißem Wasser bleiben 0.37 g ungelöst (9.9% OCH<sub>3</sub>). Diese Substanz ändert sich nicht bei weiterer Behandlung mit Pyridin-Schwefeltrioxyd. Sie ist methoxylreicher als das oben beschriebene Produkt aus Cuproxamlin. Die mit warmem Wasser gewonnenen Auszüge werden mit Aceton fraktioniert gefällt, wobei zuerst 0.10 g Subst. mit 3% Methoxyl fallen. Die nächste Fraktion (0.1 g) enthält 1.6% Methoxyl.

Die wasserlösliche Fraktion (1.3 g), die 3.4% Methoxyl enthält, wird mit 3-proz. Schwefelsäure 2 Stdn. auf 100° erwärmt. Dabei fallen 0.26 g amorphe Flocken aus, die 11.8% Methoxyl enthalten. Die Lösung reduziert Fehlingsche Lösung. Vor dem Versuch wird Kupfer nicht reduziert, dagegen tritt Reduktionsvermögen auf, wenn die Lösung in 3-proz. Schwefelsäure 12 Stdn. bei 20° stehen bleibt. Die Lösung bleibt unter diesen Umständen zunächst klar.

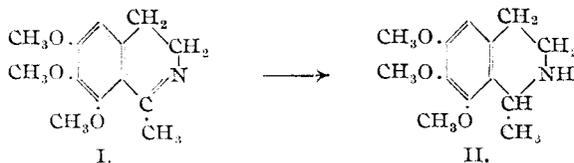
### 61. Ernst Späth und Johann Bruck:

#### Über das *O*-Methyl-*d*-anhalonidin (XX. Mitteil. über Kakteen-Alkaloide).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 19. Januar 1939.)

Aus den nichtphenolischen Basen der Mezcal buttons ließen sich in der im Versuchsteil näher beschriebenen Weise, im wesentlichen durch wiederholte fraktionierte Ausschüttelung der bei der Aufarbeitung anfallenden Mutterlaugen, Fraktionen erhalten, die in Methanol-Lösung in die weinsauren Salze verwandelt wurden. So konnte neben *N*-Methyl-mezcalin eine neue sekundäre Base isoliert werden, die ein charakteristisches 2,4,6-Trinitrobenzoyl-Derivat vom Schmp. 259—260° lieferte. Die Mikromethoxylbestimmung dieser Verbindung ließ darauf schließen, daß in unserer neuen Base möglicherweise das *O*-Methyl-anhalonidin (II) vorliege. Da wir<sup>1)</sup> schon lange das Vorhandensein dieser und ähnlicher Basen in der untersuchten Droge vermutet hatten, haben wir bereits vor der Isolierung des oben genannten Naturstoffes aus dem von E. Späth<sup>2)</sup> seinerzeit erhaltenen 6,7,8-Trimethoxy-



1-methyl-3,4-dihydro-isochinolin (I) durch Reduktion mit Zink und Salzsäure das von dem gleichen Autor beschriebene Tetrahydro-isochinolin der Formel II (*O*-Methyl-anhalonidin) dargestellt. Durch die optische Spaltung der racemischen Verbindung mittels Weinsäure stellten wir nun die beiden optisch aktiven Formen des *O*-Methyl-anhalonidins her und gewannen daraus

<sup>1)</sup> E. Späth u. F. Becke, Monatsh. Chem. **66**, 331 [1935].

<sup>2)</sup> Monatsh. Chem. **42**, 97 [1921].

die 2.4.6-Trinitro-benzoyl-Derivate. Sie schmolzen bei 259—260°, also bei der gleichen Temperatur wie das Naturprodukt in Form seines Trinitrobenzoyl-Abkömmlings. Wir konnten uns zwar überzeugen, daß zufällig auch das 2.4.6-Trinitrobenzoyl-*N*-methyl-mezcalin den gleichen Schmp. aufweist, doch gab es mit den Trinitrobenzoyl-Derivaten der beiden synthetischen optisch aktiven *O*-Methyl-anhalonidine und der neuen natürlichen Base starke Schmp.-Erniedrigung. Hingegen zeigte das 2.4.6-Trinitrobenzoyl-Derivat unseres Naturproduktes mit dem des synthetischen *O*-Methyl-*d*-anhalonidins keine Schmelzpunktsdepression, so daß die Identität dieser beiden Verbindungen anzunehmen war. Dazu kam als weiterer Beweis, daß gleiche Teile der Trinitrobenzoyl-Abkömmlinge der natürlichen Base und des *O*-Methyl-*l*-anhalonidins bei 233—234° schmolzen. Der gleiche Schmp. kommt auch dem synthetischen Racemat des 2.4.6-Trinitrobenzoyl-*O*-methyl-anhalonidins zu. Dieser Schluß wurde noch durch die Mischprobe gestützt. Die aus den Mezcal buttons isolierte neue Base stellt demnach *O*-Methyl-*d*-anhalonidin vor. Die beobachteten Drehungen stimmten auch mit dieser Auffassung überein.

Die bisher isolierten Anhalonium-Alkaloide, welche ein asymmetrisches C-Atom enthalten und Nichtphenolbasen sind, nämlich Anhalonin und Lophophorin, sind optisch aktiv und zeigen in Chloroform und Alkohol Linksdrehung, wie auch die Chlorhydrate in wäßriger Lösung linksdrehend sind. Die Phenolbasen mit asymmetrischem C-Atom, und zwar Anhalonidin und Pellotin, sind wohl inaktiv. Von E. Späth und F. Kesztyer<sup>3)</sup> wurde durch Spaltung des *racem.* Pellotins ein linksdrehendes Pellotin gewonnen, dessen Racemisierungsgeschwindigkeit ungewöhnlich groß ist. Dadurch wird verständlich, daß das natürliche Pellotin nur als Racemat isoliert wurde. Es ist sehr bemerkenswert, daß im vorliegenden Fall *O*-Methyl-*d*-anhalonidin aus den Mezcal buttons erhalten werden konnte, also eine Base, die wegen der ähnlichen Konstitution wahrscheinlich der entgegengesetzten Konfiguration zugehört wie *l*-Anhalonin und *l*-Lophophorin, jedenfalls aber entgegengesetzt dreht. Über die Ursache dieser seltenen Erscheinung könnte man wohl Vermutungen äußern, doch wollen wir vorläufig davon absehen.

### Beschreibung der Versuche.

Die von uns beschriebenen, durch fraktionierte Ausschüttelung mit unzureichenden Mengen Säure erhaltenen Fraktionen I—VII<sup>4)</sup> wurden auf die meist bekannten Kakteen-Alkaloide aufgearbeitet, worüber vielleicht später berichtet werden wird. Die Mutterlaugen der Basen aus den Fraktionen I—VII wurden vereinigt und neuerlich durch fraktionierte Ausschüttelung durch NaCl-haltige Salzsäure zerlegt, und zwar in die Fraktionen 1—5. Auch aus diesen Fraktionen wurden die entsprechenden Basen durch Aufarbeitung erhalten, die dabei anfallenden Mutterlaugen wurden vereinigt, stark alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die gewonnenen basischen Produkte (4.63 g) gingen bei 1 min und 140—160° (Luftbad) über. 2.8 g davon wurden in Äther gelöst und 6-mal mit je 20 ccm gesätt. NaCl-Lösung, welche mit der 75 mg HCl entsprechenden Menge 10-proz. Salzsäure versetzt worden war, kräftig durchgeschüttelt. So entstanden 6 Fraktionen, a—f, eine siebente Aus-

<sup>3)</sup> B. 69, 755 [1936].

<sup>4)</sup> E. Späth u. J. Bruck, B. 70, 2446 [1937].

schüttelung ergab keine Basen mehr. Jede der 6 Fraktionen wurde alkalisch gemacht, mit Äther erschöpft und die anfallenden Basen im Hochvak. bei 140—160° (Luftbad) übergetrieben. Dabei blieben geringe höher siedende Anteile zurück (P). Das Gewicht der Rohbasenfraktionen a—e schwankte zwischen 0.40 und 0.49 g. Sie wurden in je 2 ccm Methanol mit der für die Bildung von *O*-Methyl-anhalonidin-bitartrat berechneten Menge (10% Überschuß) *d*-Weinsäure umgesetzt und so binnen 3 Tagen im Eisschrank aus den Fraktionen a—c kristallisierte Salze abgeschieden. Sie wurden vereinigt und ergaben 0.223 g freie ölige Base. Diese wurde in 4 ccm Methanol wie oben in das weinsaure Salz umgewandelt, wobei dafür Sorge getragen wurde, die Krystallisation nicht zu stören. So schied sich *N*-Methyl-mezcalin in Form des weinsauren Salzes ab, das 0.16 g wog und bei 185—186° scharf schmolz. Es lieferte ohne weitere Reinigung reines *N*-Methyl-mezcalin-pikrat vom Schmp. und Mischschmp. 177—178°. Die weinsaure Mutterlauge wurde auf freie Base aufgearbeitet, in Äther aufgenommen und mit 0.15 g 2.4.6-Trinitro-benzoylchlorid ohne Laugenzusatz 24 Stdn. stehen gelassen, dann verd. Kalilauge zugefügt, längere Zeit geschüttelt und nochmals 24 Stdn. stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden abgesaugt und aus Chloroform-Methanol umgelöst. Der Schmp. der erhaltenen Verbindung, die das 2.4.6-Trinitro-benzoyl-Derivat des *O*-Methyl-*d*-anhalonidins vorstellte, lag bei 259—260° (Vak.-Röhrchen). Im Gemisch mit einem synthetisch bereiteten Produkt der gleichen Konstitution trat keine Erniedrigung des Schmp. ein. Im Gemisch mit der gleichen Menge des optischen Antipoden fanden wir den Schmp. 233—234°, der auch dem synthetischen Racemat zukommt.

4.250 mg Sbst.: 7.895 mg CO<sub>2</sub>, 1.740 mg H<sub>2</sub>O, — 2.402 mg Sbst.: 2.71 ccm  $n_{D}^{30}$ -Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.  
 C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>10</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 50.40, H 4.23, CH<sub>3</sub>O 19.54. Gef. C 50.66, H 4.58, CH<sub>3</sub>O 19.43.  
 $c = 0.0585$  (CHCl<sub>3</sub>, 2-dm-Rohr).  $\alpha_D^{25}$ : + 0.05°,  $[\alpha]_D^{25}$ : + 42.7°.

Da diese Verbindung in den gebräuchlichen Lösungsmitteln, auch im verwendeten Chloroform, sehr schwer löslich ist, ist das spezif. Drehungsvermögen nur in grober Annäherung zu ermitteln und der mitgeteilte Wert so zu verstehen. Das gleiche gilt für die synthetisch hergestellten Verbindungen der *d*- und der *l*-Base.

### Synthese der Trinitrobenzoyl-Derivate von *N*-Methyl-mezcalin und von *d*, *l*-, *d*- und *l*-*O*-Methyl-anhalonidin.

*N*-Methyl-mezcalin wurde in der beschriebenen Weise mit 2.4.6-Trinitrobenzoylchlorid umgesetzt. Das Säureamid schmolz, aus Chloroform umgelöst, bei 259—260° (Vak.-Röhrchen). Im Gemisch mit dem natürlichen und auch mit dem synthetischen *O*-Methyl-*d*-anhalonidin-trinitrobenzoyl-Derivat trat deutliche Erniedrigung des Schmp. ein.

13.4 g synthet. *N*-Acetyl-mezcalin<sup>5)</sup> wurden in 160 ccm absol. Toluol gelöst und unter schwachem Sieden im Verlauf von 20 Min. 50 g Phosphor-pentoxyd eingetragen. Dabei wurde fleißig gerührt. Nun wurde vorsichtig Wasser zugesetzt, nach dem Abklingen der Zersetzung 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, im Scheidetrichter getrennt, das Toluol 2-mal mit verd. HCl ausgeschüttelt, die sauren Lösungen vereinigt, ausgeäthert, schließlich stark alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Das 6.7.8-Trimethoxy-

<sup>5)</sup> E. Späth u. J. Bruck, B. 71, 1275 [1938].

3.4-dihydro-1-methyl-isochinolin (I) ging bei 150—155° (Luftbad) im Hochvak. über, wog 11.4 g und schmolz nach 2-mal. Umlösen aus Petroläther bei 52—53°.

Durch Umsetzen dieser Base mit einem kleinen Überschuß von Pikrinsäure in kochender, wäßriger Lösung wurde das Pikrat erhalten, das bei 181—182° schmolz. Denselben Schmp. für diese Verbindung fand seinerzeit E. Späth<sup>2)</sup>.

Tetrahydrobase II: 10.86 g der Base I wurden in 200 ccm 2-*n*. HCl gelöst, Zinkgranalien zugefügt und nach Zusatz einer geringen Menge von CuSO<sub>4</sub> auf dem Wasserbade erhitzt. Unter weiterem Erhitzen wurde in Abständen von je 30 Min. 4-mal je 40 ccm 12-*n*. HCl zugegeben. Das nach dem Erkalten erhaltene Filtrat wurde stark alkalisiert und mit Äther extrahiert. Das freie *d, l*-*O*-Methyl-anhalonidin (6.7.8-Trimethoxy-1-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin) (II) ging bei 1 mm und 140—150° (Luftbad) über und wog 10.6 g.

Das aus wäßriger Lösung erhaltene Pikrat schmolz im Vak.-Röhrchen bei 175—175.5°, während E. Späth früher im offenen Röhrchen 172—173° bestimmt hatte.

Spaltung der Racembase II: 10.52 g derselben wurden in einer heißen Lösung von 7.3 g *d*-Weinsäure in 200 ccm Wasser gelöst, 20 Stdn. im Eisschrank stehen gelassen und die ausgeschiedene Krystallmasse abgesaugt. Das erhaltene weinsaure Salz wurde in 100 ccm kochenden Wassers gelöst, 5 Stdn. bei 0° stehen gelassen und dann aus 60 ccm Wasser umgelöst. Nun wurde auf die freie Base verarbeitet, die bei 0.05 mm und 140° (Luftbad) übergang.

$c = 11.565$  (CH<sub>3</sub>OH, 0.5-dm-Röhr).  $\alpha_D^{25}$ : + 1.20°,  $[\alpha]_D^{25}$ : + 20.7°.

Die Mutterlaugen wurden vereinigt, im Vak. auf 100 ccm eingengt und 12 Stdn. bei Zimmertemperatur krystallisieren gelassen. Das weinsaure Salz wurde 3-mal aus Wasser umgelöst und so eine weitere Menge der Rechtsform erhalten, welche als freie Base die schon ermittelte Drehung zeigte. Sie wurde mit dem ersten Anteil vereinigt und 1 g davon in Methanol zum weinsauren Salz umgesetzt, das aus diesem neuen Lösungsmittel 2-mal umkrystallisiert wurde. Da die Drehung der Base hierbei ungeändert blieb, muß man annehmen, daß der erhaltene Wert das spezif. Drehungsvermögen der reinen *d*-Base vorstellt.

Aus den Mutterlaugen der *d*-Base wurde das freie *O*-Methyl-anhalonidin dargestellt (7.47 g) und mit *l*-Weinsäure in heißer Methanol-Lösung umgesetzt, das weinsaure Salz noch einmal aus Methanol, dann 2-mal aus Wasser umkrystallisiert. Die in Freiheit gesetzte *l*-Base wurde im Hochvak. destilliert.

7.806 mg Sbst.: 18.740 mg CO<sub>2</sub>, 5.590 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 65.78, H 8.07. Gef. C 65.47, H 8.01.

$c = 13.915$  (CH<sub>3</sub>OH, 0.5-dm-Röhr).  $\alpha_D^{25}$ : — 1.40°,  $[\alpha]_D^{25}$ : — 20.1°.

Das 2.4.6-Trinitro-benzoyl-Derivat der *d*-Base schmolz bei 259—260° (Vak.-Röhrchen).

$c = 0.151$  (CHCl<sub>3</sub>, 2-dm-Röhr).  $\alpha_D^{25}$ : + 0.12°,  $[\alpha]_D^{25}$ : + 39.7°.

Das 2.4.6-Trinitro-benzoyl-Produkt der *l*-Base schmolz gleichfalls bei 259—260° (Vak.-Röhrchen).

$c = 0.1715$  (CHCl<sub>3</sub>, 2-dm-Röhr).  $\alpha_D^{25}$ : — 0.15°,  $[\alpha]_D^{25}$ : — 43.7°.

Durch Auflösen gewogener gleicher Mengen der beiden optisch aktiven Formen der Trinitrobenzoyl-Derivate in Chloroform und Einengen unter Zugabe von Methylalkohol wurde das 2.4.6-Trinitro-benzoyl-Produkt des *racem.* *O*-Methyl-anhalonidins dargestellt, das bei 233—234° schmolz.

Das 4-Nitro-benzoyl-Derivat der *d*-Base schmolz bei 180—180.5°, das der *racem.* Base bei 148.5—149°.

## 62. Burckhardt Helferich und Erich Günther: Darstellung von Jodverbindungen der Sterine aus Sterin-alkoholen.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Leipzig.]

(Eingegangen am 24. Januar 1939.)

Gelegentlich sind im Schrifttum Versuche erwähnt, die auf eine Gewinnung von Cholesteryl-jodid hinielten<sup>1)</sup>. Während aber die Herstellung des Chlorids und Bromids gelingt, ist das Cholesteryl-jodid nicht beschrieben.

Die vorliegende Arbeit bringt eine Methode, diese Lücke auszufüllen. Diese Methode ist nicht nur für Cholesterin brauchbar, sondern führt auch bei anderen Sterinalkoholen und bei verwandten Verbindungen zu dem Ziel, die Hydroxylgruppe durch Jod zu ersetzen.

Leicht und in guter Ausbeute zugänglich sind die Ester der Sterin-alkohole mit Sulfonsäuren, also z. B. mit *p*-Toluolsulfonsäure<sup>2)</sup> und mit Methansulfonsäure. Sehr glatt gewinnt man sie durch Umsetzung der Alkohole in Pyridin mit dem Chlorid der betreffenden Sulfonsäure.

Die Ester sind schön krystallisierende Substanzen, die aber, auch in reinem Zustand, meist nicht beliebig lange beständig sind, sondern sich, vermutlich unter Abspaltung der Sulfonsäure, in Tagen oder Wochen zersetzen.

Diese Sulfonsäure-ester lassen sich in Aceton mit Jodnatrium bei nicht zu hoher Temperatur recht glatt in die Steryl-jodide umsetzen unter Entstehung des betreffenden Natriumsulfonats<sup>3)</sup>.

Manche dieser Steryljodide sind ziemlich empfindliche Substanzen. Um die Zeitdauer der Umsetzung bei ihrer Herstellung möglichst abzukürzen, empfiehlt sich ein großer Überschuß von Jodnatrium. Andererseits ist z. B. das Sitosteryl-jodid so haltbar, daß man hier mit weniger Jodnatrium auskommt, dafür aber die Dauer der Umsetzung länger bemessen kann. Als Umsetzungstemperatur haben wir in den in dieser Arbeit beschriebenen Fällen etwa 60° (siedendes Methanol) für ausreichend gefunden.

Bisher unbekannte Jodide der Steringruppe und verwandter Substanzen sind damit leicht zugänglich geworden.

Über die Stereochemie der nach dem neuen Verfahren dieser Arbeit gewonnenen Jodide kann zunächst nichts Sicheres ausgesagt werden, da die

1) R. Kolm, Monatsh. Chem. **33**, 447 [1912]; Th. Wagner-Jauregg u. L. Werner, Ztschr. physiol. Chem. **213**, 119 [1932].

2) K. Freudenberg u. H. Hess, A. **448**, 128 [1926]; W. Stoll, Ztschr. physiol. Chem. **207**, 149 [1932].

3) Die Reaktion ist auf einem ganz anderen Gebiet, nämlich für manche Hydroxyle von Substanzen der Zuckergruppe bekannt. S. z. B. Freudenberg u. Raschig, B. **60**, 1634 [1927].