

JOACHIM KNABE

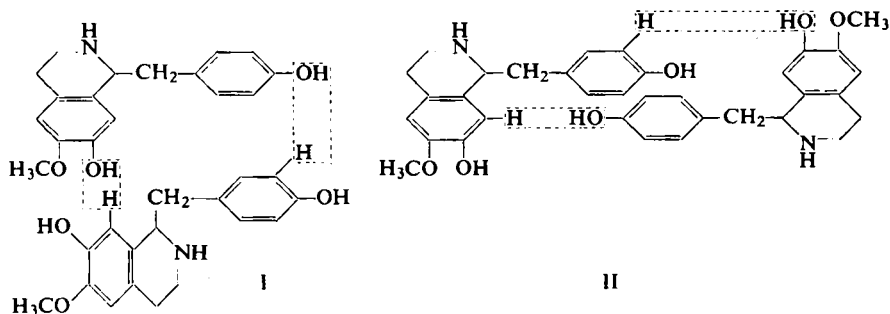
Zur Konstitution des Phaeantharins

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie
der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 16. April 1958)

Durch Hofmann-Abbau des Oktahydro-phaeantharin-bis-jodmethylats wird die Konstitution III des Phaeantharins gesichert. Das Alkaloid kann somit der Berbamin-Reihe zugeordnet werden.

Nach den Vorstellungen von FALTIS¹⁾ entstehen bestimmte Typen von Diphenyl-ätheralkaloiden in der Pflanze durch dehydrierende Verknüpfung von zwei Molekülen Coclaurin, weswegen diese Alkaloide auch als „Biscoclaurinbasen“ bezeichnet werden. Beim Zusammenschluß von zwei Coclaurin-Molekülen durch zwei Ätherbrücken gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten der Verknüpfung, und zwar entweder zu Alkaloiden der Berbamin/Oxyacanthin-Reihe (I) oder, wenn der eine Coclaurinrest um 180° gedreht ist, zu Alkaloiden der Curin-Reihe (II).



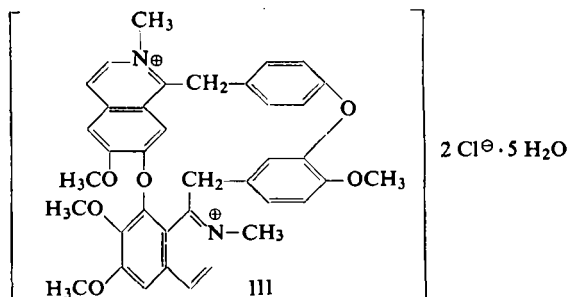
Die Konstitution des von A. C. SANTOS²⁾ aufgefundenen Phaeantharins konnte von uns³⁾ geklärt werden. Nach Festlegung der Stickstoffringe als *N*-Methyl-isoquinoliniumgruppierungen gelang durch Einwirkung von metallischem Natrium in flüssigem Ammoniak auf das in eine ditertiäre Base verwandelte Phaeantharin die Spaltung des Moleküls an den Ätherbrücken in eine Phenol- und eine Nichtphenol-Base und Identifizierung der Spaltstücke durch weiteren Abbau. Die Frage, ob das Phaeantharin zur Berbamin-Reihe (I) oder zur Curin-Reihe (II) gehört, konnte durch diese Untersuchungen noch nicht beantwortet werden. Aus phylogenetischen Gründen war jedoch die Zugehörigkeit zur Reihe I äußerst wahrscheinlich, da in der gleichen Pflanze das zur Berbamin-Reihe gehörende Phaeanthin vorkommt. Im folgenden wird der Beweis

¹⁾ F. FALTIS und H. FRAUENDORFER, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 806 [1930].

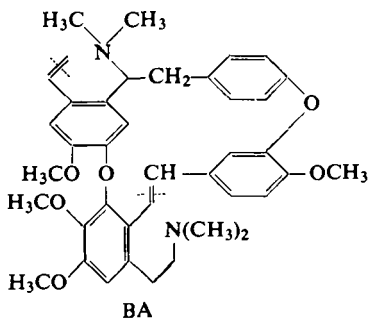
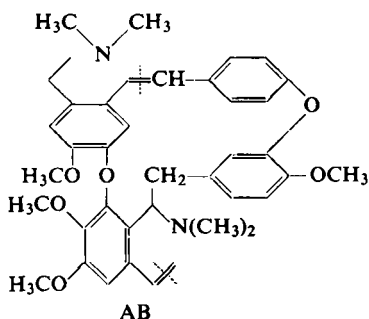
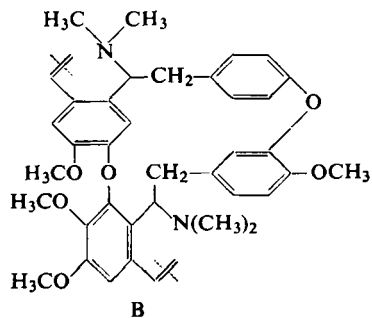
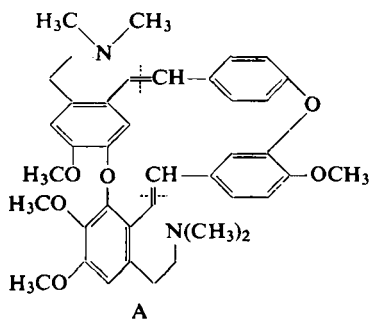
²⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 284, 360 [1951].

³⁾ F. v. BRUCHHAUSEN, A. C. SANTOS, J. KNABE und G. A. SANTOS, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 290, 232 [1957].

erbracht, daß das Phaeantharin zur Alkaloidgruppe I gehört und für das Chlorid die von uns³⁾ ermittelte Formel III zutrifft.



Phaeantharinjodid wurde durch Reduktion mit amalgamiertem Zink/Cadmium-Gemisch nach W. AWE und H. UNGER⁴⁾ in eine ditertiäre Base übergeführt, daraus mit Methyljodid das Bisjodmethylat gewonnen und die durch einen stark basischen Anionenaustauscher in Freiheit gesetzte quartäre Base nach Hofmann abgebaut. Bei Zugehörigkeit zur Reihe I können hierbei theoretisch nebeneinander vier verschiedene Methinbasen, nämlich A, B, AB und BA entstehen:

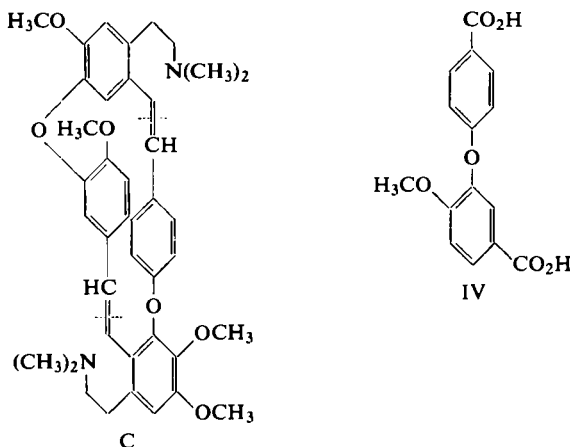


Von Interesse für den weiteren Abbau durch Ozonisation ist nur die eine Bis-stilben-Konstitution aufweisende Methinbase A, die beim Berbamin allerdings nur

⁴⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 475 [1937].

in Ausbeuten von maximal 10% erhalten wird, so daß auch beim Phaeantharin-Abbau mit schlechten Ausbeuten zu rechnen war.

Auf eine Trennung der verschiedenen Methinbasen kann man verzichten, da die Methinbasen B, AB und BA bei der Ozonisation als neutrale Spaltstücke lediglich Formaldehyd liefern.



Nur wenn Phaeantharin zur Berbamin-Reihe (I) gehört, kann bei der Ozonisation aus der Bis-Stilben-Methinbase A ein neutraler Diphenyläther-dialdehyd als Spaltstück entstehen; bei Zugehörigkeit zur Curin-Reihe (II) würde die A entsprechende Bis-Stilben-Methinbase C bei der Ozonspaltung zwei basische Spaltstücke liefern.

Das Methinbasengemisch wurde in mineralaurer Lösung ozonisiert, wobei als neutrales Spaltstück der nicht isolierte 6-Methoxy-diphenyläther-dialdehyd-(3,4') entstand. Wie schon F. v. BRUCHHAUSEN und H. SCHULTZE⁵⁾ beim entsprechenden Abbau von Berbaminmethyläther feststellten, erhält man hieraus durch Oxydation mit Kaliumpermanganat die von E. SPÄTH und J. PICKEL⁶⁾ sowie von A. C. SANTOS⁷⁾ unabhängig voneinander synthetisierte 6-Methoxy-diphenyläther-dicarbonsäure-(3,4') (IV).

Dieser Befund wurde gesichert durch Überführung der Dicarbonsäure mit Diazomethan in den entsprechenden Dimethylester, der, den Angaben von H. SCHULTZE⁸⁾ entsprechend, bei 96° (Kofler) schmolz. Damit ist bewiesen, daß Phaeantharin zur Berbamin-Reihe gehört.

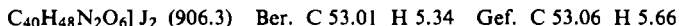
⁵⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **267**, 617 [1929].

⁶⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 2251 [1929].

⁷⁾ Dissertat. Univ. Münster 1929. ⁸⁾ Dissertat. Univ. Münster 1929.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

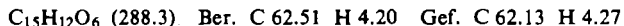
Oktahydro-phaeantharin-bis-jodmethylat: 2.1 g *Phaeantharinchlorid* (III) wurden, wie früher³⁾ beschrieben, in *Phaeantharinjodid* verwandelt und mit amalgamiertem Zink/Cadmium-Gemisch zur tertiären Base reduziert; deren Lösung in 50 ccm Aceton wurde mit 2 ccm *Methyljodid* versetzt und unter Rückfluß gekocht. Sehr bald erfolgte die Abscheidung des krist. *Jodmethylates*. Farblose Kristallwarzen vom Schmp. 193–194° (Kofler) (aus Methanol). Ausb. ca. 2.4 g.



Hofmann-Abbau der diquartären Base: Die wäbr. Lösung von 2.4 g des vorstehenden *Bisjodmethylats* wurde auf eine hydroxybeladene Säule von 100 ccm stark basischem Anionenaustauscher „Merck III“ gegeben. Die Säule wurde mit Wasser eluiert, bis das Eluat mit Mayers Reagenz keine Fällung mehr ergab, danach die schwach gelbe Lösung auf ein kleines Volumen eingengt, mit 80 ccm 30-proz. Kalilauge versetzt und verkocht. Das Verkochen wurde mehrmals unterbrochen und die trübe gewordene Lösung ausgeäthert. Den vereinigten Ätherextrakten wurden die Methinbasen mit 2-proz. Salzsäure entzogen und nach erneutem Freisetzen mit Ammoniak in Äther aufgenommen. Die Ausbeute an Rohmethinbasengemisch betrug ca. 1.5 g. Auf eine Trennung des Methinbasengemisches wurde verzichtet; es wurde ohne weitere Reinigung zur Ozonisation verwendet.

Ozonisation des Methinbasengemisches: 1.5 g Rohmethinbasengemisch wurden in 30 ccm $\frac{1}{10}$ m H_3PO_4 und 60 ccm Wasser gelöst und unter Eiskühlung ozonisiert. Während der Ozonisation wurde die saure Lösung mehrmals ausgeäthert. Nach Zufuhr eines 10-proz. Überschusses an Ozon wurde die Ozonisation beendet.

Oxydation des neutralen Spaltstückes zu 6-Methoxy-diphenyläther-dicarbonsäure-(3.4') (IV): Die vereinigten Ätherextrakte der sauren Ozonisationslösung wurden vom Äther befreit, der Rückstand in trockenem Aceton gelöst und unter leichtem Erwärmen mit 1-proz. Kaliumpermanganatlösung versetzt, bis die Violettfärbung längere Zeit bestehen blieb. Das Mangandioxyd wurde mehrmals mit 2-proz. Natronlauge ausgekocht, die Lösung sauer ausgeäthert, die Äther- mit der Acetonlösung vereinigt und die Lösungsmittel entfernt. Da der Rückstand nicht scharf schmolz, wurde er in Natronlauge gelöst und mit Kaliumpermanganat nachoxydiert. Dann wurde weiter verfahren wie oben. Der Rückstand wurde 2 mal aus Eisessig umkristallisiert. Nach Trocknen i. Hochvak. bei 100° über Diphosphorpentoxyd und Kaliumhydroxyd zeigte er den Schmp. 303° (Kofler). Ausb. ca. 100 mg.



6-Methoxy-diphenyläther-dicarbonsäure-(3.4')-dimethylester: 50 mg IV wurden mit äther. *Diazomethan*-Lösung übergossen. Es trat sofort starke Stickstoffentwicklung ein, und die Dicarbonsäure ging in Lösung. Nach Vertreiben des Äthers und des überschüss. Diazomethans erstarrte der Rückstand kristallin. Farblose, in Büscheln angeordnete Nadeln vom Schmp. 96° (Kofler) (aus Petroläther) (Lit.⁸⁾: 96°).