

Kleine Beiträge zur Konstitution des Isochondodendrins und des Thebains

Von

Franz Faltis und Theodor Heczko

Aus dem Chemischen Institut der Universität Graz

(Vorgelegt in der Sitzung am 4. Mai 1922)

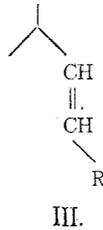
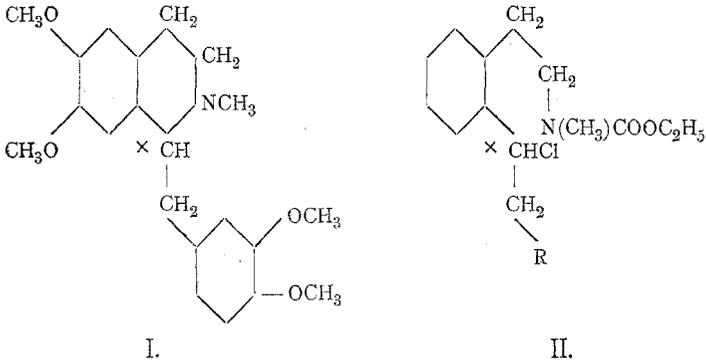
1. Einwirkung von Chlorkohlensäureester auf Isochondodendrin.

Nach Gadamer's schöner Untersuchung¹ kann der Chlorkohlensäureäthylester als Gruppenreagens auf Tetrahydroisochinolin-alkaloide bezeichnet werden, indem er mit diesen bei tiefer Temperatur glatt unter Aufspaltung des Ringes sich umsetzt. Der Reaktionsverlauf ist in seinem Wesen sehr nahe mit dem bei der Einwirkung von Bromcyan zu beobachtenden verwandt. So liefert Laudanosin I das Reaktionsprodukt II, das als Urethan die basischen Eigenschaften vollständig verloren hat. Dieser zuerst entstehende Körper ist aber, soweit Gadamer's Untersuchungen reichen, nie faßbar, sondern isoliert wurde immer das durch HCl-Abspaltung entstandene Produkt III, das durch Verlust des Asymmetriezentrums inaktiv geworden ist. Doch zeigt sich beim Laudanosin das Durchlaufen dieser Zwischenstufe dadurch, daß die Lösung, die das Reaktionsprodukt enthält, optische Aktivität aufweist, die das entgegengesetzte Vorzeichen besitzt wie die der Ausgangsbasis und rasch abnimmt. Am Bulbocapnin IV hingegen wird HCl so rasch abgespalten, daß die Lösung von Anfang an inaktiv ist; die Möglichkeit des Entstehens eines neuen aromatischen Systems im mittleren Ring begünstigt also die Abspaltung von HCl.

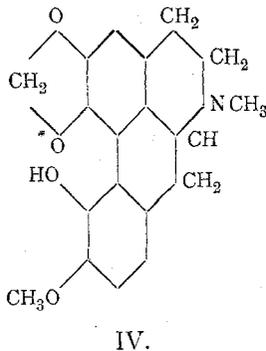
Bemerkenswert ist, daß im Fall des Vorhandenseins von freien phenolischen Hydroxylgruppen, z. B. beim Bulbocapnin, dieselben höchstens teilweise durch die Carbäthoxygruppe geschlossen werden.

¹ J. Gadamer und F. Knoch, *Ar.*, 259, 135 (1921).

Die Inaktivität des entstehenden Körpers beweist, daß bei dieser Reaktion ähnlich wie bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid die Loslösung des Stickstoffes nur in einem Sinn verläuft und nie die beim Hofmann'schen Abbau zu beobachtende zweite Art der Abspaltung auftritt, die zum aktiven β -Methin führt.



Da nach den Ergebnissen des einen von uns¹ im Isochondodendrin $C_{18}H_{19}NO_3$ ein Tetrahydroisochinolinalkaloid vorliegt, untersuchten wir die Einwirkung des neuen Gruppenreagens auf diese Pflanzenbase. Der Erwartung entsprechend resultierte fast ausschließlich ein nicht basisches Produkt. Das phenolische Hydroxyl

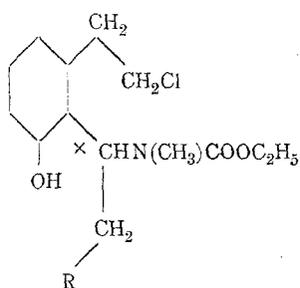


¹ Faltis und Neumann, M. 42, 311 (1921).

war auch hier nur zum Teil carbäthoxyliert worden. Hingegen trat eine abweichende Erscheinung auf: Der isolierte Körper erwies sich als optisch aktiv, und zwar von entgegengesetztem Drehvermögen wie das Isochondodendrin: $[\alpha]_D = -20^\circ$ in 96prozentigem Alkohol.

Dies ist nicht auf die oben besprochene Art der Spaltung in der zweiten möglichen Richtung zurückzuführen, da der Körper V in Analogie zum β -Methin positives Drehvermögen erwarten ließe.

Die Ursache der Aktivität wurde daher darin gesucht, daß das primäre Einwirkungsprodukt II in diesem Falle erhalten blieb oder höchstens teilweise HCl abgespalten hatte. In der Tat erwiesen



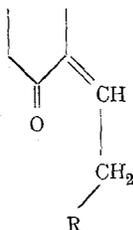
V.

sich alle Fraktionen bei der Halogenprobe nach Beilstein stark chlorhältig. Leider gestattete die Kostbarkeit des Ausgangsmaterials und die mangelhafte Krystallisationsfähigkeit der Reaktionsprodukte es nicht, chemische Individuen herauszuarbeiten. Auch die reinste scheinbar einheitliche Fraktion von scharfem Zersetzungspunkt ergab bei der Mikrohalogenbestimmung nach Carius ein Minus an Cl; es lag, wie auch die Verbrennung zeigte, ein Gemisch von Dicarbäthoxyhydrochlorisochondodendrin und etwas daraus durch HCl-Abspaltung entstandenem Dicarbäthoxyisochondodendrin vor.

Das Halogen war so beweglich, daß es schon durch viertelstündiges Kochen mit alkoholischer Silbernitratlösung vollständig als AgCl ausgefällt wurde.¹ Eine derart an einer aus allen Fraktionen gemischten Probe vorgenommene Chlorbestimmung ergab einen Wert, der nur etwas kleiner war als der früher erwähnte nach Carius erhaltene. Diese leichte Abspaltbarkeit spricht, wie aus der Fußnote hervorgeht, für das Vorliegen eines Benzylichloratoms, wie es Formel II verlangt.

¹ Methode von K. E. Schulze, B., 17, 1675 (1884), ausgearbeitet für die Wertbestimmung von Benzyl- und Benzalchloriden. Diesbezüglich vgl. die Ergebnisse von G. Errera, G., 16, 322 (1887), der zeigte, daß $C_6H_5 \cdot CHCl \cdot CH_2 \cdot CH_3$ durch Silberacetat unter AgCl-Abscheidung und Bildung des Acetats zersetzt wird, dagegen die beiden Isomeren $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CHCl \cdot CH_3$ und $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2Cl$ nicht angegriffen werden.

Wenn eine alkoholische Lösung des Reaktionsproduktes der Verdunstung überlassen wird, färbt sie sich immer intensiver rot und es hinterbleibt ein schön karmoisinroter Körper, dessen Färbung wahrscheinlich auf Austritt des H aus dem phenolischen Hydroxyl mit dem Cl unter Bildung einer *o*-chinoiden Beimengung von der Atomgruppierung



zurückzuführen ist.

Das Isochondodendrin reiht sich also in den Stabilitätsverhältnissen seines Heterocykels vollständig in die Gruppe der Benzyltetrahydroisochinolinalkaloide ein, wie der Verlauf der Spaltung nach Hofmann, nach Emde, mit Essigsäureanhydrid und mit Chlorkohlensäureester, der in seiner Wirkung dem BrCN an die Seite zu stellen ist, zeigt. Mit der eigentümlichen Atomgruppierung des Alkaloids (l. c. 352), welche die Verknüpfung beider Benzolkerne durch den Äthersauerstoff im Gefolge hat, und der dadurch herabgesetzten Beweglichkeit der $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Brücke hängt jedenfalls die auffallende relative Haftfestigkeit des Chlors am Benzylkohlenstoff, die hier zutage trat, und die der OCOCH_3 -Gruppe, wie sie bei der Essigsäureanhydridabspaltung zu beobachten ist (vgl. l. c. 326), zusammen.

5 g Bebeerinum sulf. crist. mit 17·3% Krystallwasser, entsprechend 3·55 g Isochondodendrin, wurden in Kalilauge (enthaltend 2·68 g KOH = 4 Mol.) gelöst, bei Gegenwart von CHCl_3 mit 2·60 g $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$ (2 Mol) im Scheidetrichter geschüttelt, bis der stechende Geruch des Chlorkohlensäureesters verschwunden war, hierauf nochmals dieselbe Menge KOH und Chlorkohlensäureester zugesetzt und 2 Stunden lang geschüttelt. Hierauf wurde die abgetrennte tiefbraun gefärbte Chloroformschicht mit verdünnter Salzsäure zur Entfernung von basisch gebliebenen Anteilen, dann mit verdünnter Sodalösung zur Entsäuerung geschüttelt.

Die alkalisch-wässrige Schichte ergab nach dem Ansäuern nur minimale Fällung mit J_2JK ; auch in der zum Ausschütteln verwendeten Salzsäure waren nur Spuren basischer Substanzen nachzuweisen durch das Eintreten einer schwachen Ausflockung beim Zusatz von Ammoniak. Das Filtrat hiervon angesäuert gab nur sehr geringe Fällung mit J_2JK . Die Überführung in die nicht basischen Carbäthoxylderivate war also fast quantitativ verlaufen.

Von der mit Na_2SO_4 getrockneten Chloroformlösung wurde CHCl_3 zum größten Teil abdestilliert und im Rückstand der gesuchte Körper mit tiefsiedendem Petroläther fraktioniert gefällt.

Die erste Fällung war dunkelbraun und verharzt, die nächsten drei heller. Die letzte Fraktion wurde durch Abdunsten der Lösung erhalten, die das Dreifache an Petroläther enthielt. Sie war hellgelb glasig mit weißem Bruch und zeigte Spuren einer Krystallisation. Die Ausbeute dieser Fraktion betrug 1.6 g. Die Polarisation in Alkohol ergab den früher angegebenen Wert. Aus einer Lösung dieser Substanz in 20 cm^3 Alkohol wurden beim teilweisen Abdunsten des Lösungsmittels Krusten einer krystallinischen, etwas rötlich gefärbten Fraktion *a* (0.05 g) erhalten. Der Zersetzungspunkt lag scharf bei 180° (lebhaft Gasentwicklung). Von den Krystallen abgegossen und mit Wasser versetzt, lieferte die alkoholische Mutterlauge eine hellrote amorphe Ausflockung *b*; beim Ausgießen des Filtrates in viel Wasser zeigte sich Opaleszenz; erst auf Zusatz von Salzsäure wurde die kolloidale Lösung ausgeflockt (*c*, 0.5 g). Durch Zusatz von viel konzentrierter Salzsäure zum Filtrat wird noch eine letzte grünlichweiße Ausfällung erhalten, die sich in Alkohol nur trüb mit tiefgrüner Farbe löst.

Die krystallinische Fraktion *a* erwies sich durch die Analysen als ein Gemisch von $\frac{6}{7}$ Dicarbäthoxyhydrochlorisochondodendrin und $\frac{1}{7}$ Dicarbäthoxyisochondodendrin:

1. 4.420 mg Substanz bei 110° getrocknet gaben 9.900 mg CO₂ und 2.330 mg H₂O (Dr. Rollett).
2. 4.155 mg Substanz gaben 9.310 mg CO₂ und 2.320 mg H₂O (Dr. Rollett).
3. 4.838 mg » » bei der Mikrohalogenbestimmung nach Carius
1.27 mg AgCl.
4. 2.991 mg Substanz gaben ebenso 0.75 mg AgCl.

Gef.: 1. 61.24% C, 5.91% H; 2. 61.13% C, 6.25% H; 3. 6.49% O,
4. 6.38% Cl.

Ber.: für C₂₄H₂₃NO₇Cl: 60.30% C, 5.90% H, 7.42% Cl;

für C₂₄H₂₇NO₇: 65.28% C, 6.17% H, 0% Cl.

Von der amorphen Fraktion *b* wurde eine kombinierte Methoxyl- und Methylimidbestimmung durchgeführt, die zeigte, daß im wesentlichen *N*-Carbäthoxyhydrochlorisochondodendrin vorlag:

0.1987 g Substanz bei 110° getrocknet gaben bei der Methoxylbestimmung 0.2293 g AgJ, bei der Methylimidbestimmung 0.0860 g, bei der Wiederholung derselben 0.0238 g AgJ.

Gef.: 7.39% CH₃ an O, 3.54% CH₃ an N.

Ber.: für C₂₁H₂₄NO₅Cl 7.41% CH₃ an O (einschließlich des Aethoxyls),
3.70% CH₃ an N.

Eine zweite Methoxylbestimmung (ebenfalls wegen starker Verharzung mit einem Gemisch von 6 cm^3 Jodwasserstoffsäure und 4 cm^3 Essigsäureanhydrid vorgenommen) ergab einen etwas höheren Wert, was darauf hindeutet, daß auch eine geringe Menge Dicarbäthoxyprodukt beigemischt war:

0·1992 g Substanz gaben 0·2692 g AgJ.

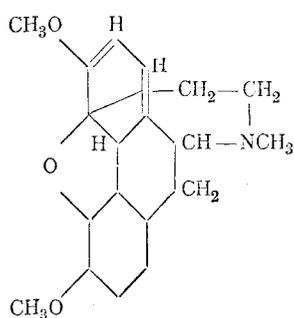
Gef.: 8·63%.

Ber.: für $C_{24}H_{28}NO_7Cl$ 9·43% CH_3 an O.

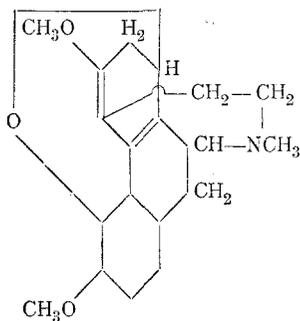
Dafür spricht auch das Ergebnis der von Gadamer (l. c.) angeführten Probe, die zeigen soll, ob das phenolische Hydroxyl frei geblieben, oder carbäthoxyliert ist. 0·01 g in Alkohol gelöst und mit 1 Tropfen konzentrierter Lauge versetzt, gab beim Verdünnen mit Wasser eine minimale Opaleszenz, auf Zusatz von Kochsalz eine deutliche Ausflockung, die aber viel geringer war, als eine Kontrollprobe ohne Laugenzusatz ergab.

2. Verhalten des Thebaizons gegen das Aldehydreagens von Angeli und Rimini.

Dem Thebain kommt nach Knorr¹ die Formel I, nach der Auffassung des einen von uns² hingegen die Formel II zu. Unter anderem wurde damals ausgeführt, daß die Einwirkung von Ozon auf Thebain nach Knorr's Formulierung zur Hauptsache ein



I.



II.

Produkt ergeben sollte, in dem beide Doppelbindungen oxydativ aufgesprengt waren und das daher um 2 Kohlenstoffatome ärmer war als der Ausgangskörper. Pschorr³ fand aber beim Studium dieser Reaktion, daß zu 60% ein einheitlicher Körper entstand, der sich vom Thebain durch ein Plus von 2 Sauerstoffen unterschied. Es war also nur eine Doppelbindung der Oxydation zugänglich gewesen, und zwar diejenige, welche die enolische Methoxylgruppe trug, da das α -Thebaizon die Eigenschaften eines Carbonsäureesters besitzt, wie seine leichte Verseifbarkeit zu einer Carbonsäure unter Methylalkoholabspaltung zeigt. Dies steht in bester Übereinstimmung mit Formel II, da die Doppelbindung im mittleren Kern aus sterischen Gründen kaum imstande sein dürfte, ein Ozonmolekel zu addieren.

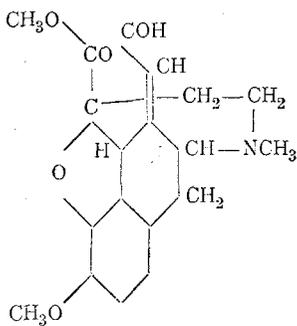
¹ B., 40, 3341 (1907).

² Faltis, Ar., 255, 85 (1917).

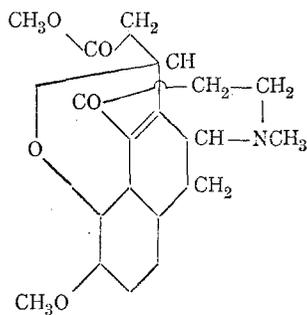
³ B., 40, 3652 (1907).

Doch hiervon abgesehen, muß das Thebaizon die Entscheidung zwischen beiden in Frage stehenden Formeln einwandfrei zugunsten der von Knorr treffen lassen, wenn sich zeigen läßt, daß es die Eigenschaften eines Aldehyds entsprechend Formel III besitzt (Pschorr, der die Substanz dargestellt und untersucht hat, erwähnt hiervon nichts). Fällt der Nachweis hierfür negativ aus, so ist Formel II zum mindesten sehr wahrscheinlich geworden, die ja für das Thebaizon die Ketonformulierung IV verlangt.

Herr Prof. Pschorr hatte die Güte, etwas von diesem Körper für unsere Versuche zu überlassen, wofür ihm auch an dieser Stelle bestens gedankt sei. Die Substanz wies den angegebenen Schmelzpunkt auf, nur ein Erweichen, einige Grade unter dem Schmelzpunkt beginnend, zeigte vielleicht eine geringe Veränderung durch das lange Liegen an.

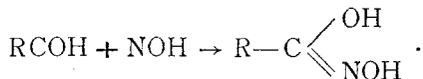


III.



IV.

Da nur 0.12 g Substanz zur Verfügung standen, mußten wir uns auf die Vornahme einer zwischen Aldehyd und Keton unterscheidenden Reaktion beschränken, wozu wir die von Angeli und Rimini (Nitroxylreaktion)¹ wählten. Sie besteht darin, daß die von O. Piloty² aufgefundene Benzsulhydroxamsäure $C_6H_5SO_2HNOH$ in alkalischer Lösung nach Rimini³ unter Bildung von Benzolsulfinsäure $C_6H_5SO_2H$ Nitroxyl NOH abspaltet, das von Aldehyden quantitativ unter Bildung von Hydroxamsäure addiert wird:



Die Hydroxamsäuren nun bilden mit Kupferacetat charakteristische schwer lösliche komplexe Kupfersalze, die daher für den empfind-

¹ H. Meyer, Analyse und Konstitutionsermittlung organischer Verbindungen, 1916, p. 691.

² B., 29, 1560 (1896).

³ G. 31, II, 84; C 1901, II, 99.

lichen qualitativen Nachweis und unter Umständen für die quantitative Bestimmung von Aldehyden verwendet werden können. Über Ausnahmen der Reaktion, die sich hauptsächlich auf zuckerartige Aldehyde, die in der Cykloform vorliegen (hierher gehört auch die Opiansäure) und auf stark enolisierte Aldehyde mit der Atomgruppierung $R = \text{CHOH}$ (Formylacetophenon) erstrecken, vergleiche Angeli und Angelico, G. 33, II, 245; C. 1904, I, 24 und R. Ciusa, C. 1907, II, 1238.

Besonders von G. Ciamician wurde diese Reaktion sehr weitgehend für den Nachweis von durch photochemische Umlagerung aus cyklischen Ketonen entstandenen ungesättigten Aldehyden benützt und nach seiner Vorschrift¹ handhabten wir die Durchführung dieser Reaktion beim Thebaizon. Als Vergleichssubstanz wurde Citral $(\text{CH}_3)_2\text{C}:\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{CH}_3):\text{CH} \cdot \text{COH}$ verwendet, und zwar im Hinblick auf die Beobachtung G. Velardi's,² daß ungesättigte Aldehyde sich mit dem Reagens von Rimini nicht quantitativ zu Hydroxamsäure umsetzen, da daneben unter Addition des Nitroxyls an die Doppelbindung sich Ketoxime bilden. Die Ausbeute an Hydroxamsäure ist um so geringer, je mehr Doppelbindungen im Molekül vorhanden sind. Das Citral enthält nun wie das Thebaizon nach Knorr's Formulierung eine Doppelbindung in $\alpha\beta$ -Stellung zur Carbonylgruppe, was für das Eintreten der Nebenreaktion die günstigste Voraussetzung darstellt; da aber das Citral auch eine zweite Doppelbindung enthält, war für das Thebaizon eine bessere Ausbeute an Hydroxamsäure zu erwarten.

0.06 g Citral wurden mit 0.5 g Piloty-Reagens, in 1 cm^3 Alkohol gelöst, versetzt; hierauf wurden 4 cm^3 Alkohol, in dem 0.07 g Natrium gelöst waren, zugegeben und das ganze 5 Minuten lang am siedenden Wasserbad erwärmt, in Wasser ausgegossen, mit verdünnter Essigsäure neutralisiert und mit Kupferacetatlösung versetzt. Augenblicklich fiel ein dichter grasgrüner Niederschlag des Kupfersalzes der Geranylhydroxamsäure aus, das schon von Velardi so dargestellt worden ist. Abfiltriert, bei 105° getrocknet, waren es 0.0178 g = 29.7%.

0.09 g Santonin, ebenso behandelt, gaben nach dem Versetzen mit Kupferacetatlösung ein vollständig negatives Resultat. Die blaue Färbung des Kupferacetats blieb unverändert.

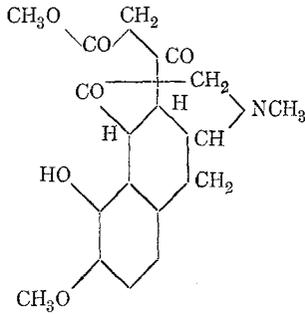
0.12 g Thebaizon gaben nach derselben Vorbehandlung bloß eine grasgrüne Verfärbung der Lösung, ohne daß ein Niederschlag ausfiel. Erst nach 24 Stunden war eine geringe schmutzgrüne Ausflockung eingetreten, die am Filter gesammelt und bei 105° getrocknet bloß 0.002 g = 1.66% betrug.

Die Aldehydprobe hat also ein negatives Ergebnis gezeitigt. Die Verfärbung und geringe Fällung ist vielleicht auf eine spurenweise Umlagerung des Thebaizons IV in ein Isomeres von der

¹ G. Ciamician und P. Silber, B., 40, 2422 (1907).

² G. 34, II, 66; C. 1904, II 733.

Atomgruppierung V zurückzuführen. Ein Körper solcher Konstitution ist als Acetessigesterabkömmling gleichfalls imstande, unter Enolisierung ein komplexes Kupfersalz zu liefern.



V.

Unter diesen Umständen ist es lohnend, den systematischen Abbau des Thebaizons zur sicheren Entscheidung dieser Frage in Angriff zu nehmen und es soll geschehen, sobald es möglich sein wird, das kostbare Ausgangsmaterial zu verschaffen.
