

Über das Echinopsin

Von

Ernst Späth und Alfred Kolbe

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 11. Mai 1922)

Allgemeines.

Den Niederländern Greshoff, Boorsma und Gorter verdankt man eine größere Anzahl von Arbeiten, welche die Ermittlung der Inhaltsstoffe von javanischen und ostindischen Pflanzen zum Gegenstande hatten. Einige der hierbei aufgefundenen Substanzen wurden von diesen Autoren genauer untersucht und unter diesen Stoffen befindet sich das in dieser Abhandlung bearbeitete Echinopsin.

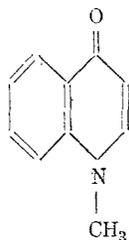
Dieses giftige Alkaloid wurde von M. Greshoff¹ in der zur Familie der Compositen gehörigen blauen Kugeldistel (*Echinops Ritro* L.) gefunden und weiter noch in 15 verschiedenen Pflanzen der Art *Echinops* beobachtet. Greshoff ermittelte die Formel dieser Verbindung zu $C_{11}H_9NO$, stellte fest, daß sie nur schwach basische Eigenschaften besitzt und charakterisierte sie durch Darstellung einiger Salze. Die Aufklärung dieses Alkaloids ist Greshoff nicht gelungen.

Das für die Untersuchung notwendige Echinopsin erhielten wir in einer Menge von 6 g durch Vermittlung des Herrn Professors Hollemann (Amsterdam) aus dem niederländischen Kolonialmuseum in Amsterdam, wofür wir auch an dieser Stelle bestens danken. Dieses Präparat stammte noch von Greshoff. Eine kleine Menge gewannen wir durch Extraktion der Samen von *Echinops Ritro*.

Zunächst stellten wir fest, daß dem Echinopsin nicht die von Greshoff angenommene Formel $C_{11}H_9NO$ zukommt, sondern daß es die Zusammensetzung $C_{10}H_9NO$ besitzt. Nach einigen ergebnislosen Vorversuchen gelang die Aufklärung dieser Base.

¹ M. Greshoff, Rev. trav. chim., 19: 360 (1900).

Behandelt man das mit Wasserdämpfen nicht flüchtige Alkaloid mit Natrium und Äthylalkohol, so erhält man eine leicht flüchtige Base, die auch bei der elektrolytischen Reduktion des Echinopsins an einer Bleikathode entsteht. Die Zusammensetzung des charakteristischen Platinsalzes wies auf die Formel $C_{10}H_{13}N$. Durch Erhitzen von Echinopsin mit einer äquimolekularen Menge Phosphorpentachlorid und überschüssigem Phosphoroxychlorid auf 150° erhielten wir eine chlorhaltige mit Wasserdämpfen destillierende Verbindung, welche durch Behandeln mit Wasserstoff bei Anwesenheit von Palladium-Bariumsulfat unter Ersatz des Chlors durch Wasserstoff in eine Base C_9H_7N überging, die mit Chinolin identisch war. Damit war das dem Echinopsin zugrunde liegende Ringsystem ermittelt und es war noch die Frage, in welcher Weise der Sauerstoff und das zehnte Kohlenstoffatom im Echinopsin eingefügt seien. Nach der Methode von J. Herzig und Hans Meyer konnten wir feststellen, daß am Stickstoff eine Methylgruppe sitzt und daher die durch Reduktion erhaltene Base $C_{10}H_{13}N$ N-Methyltetrahydrochinolin vorstellt, was durch direkten Vergleich bewiesen werden konnte. Die Stellung des Sauerstoffatoms im Echinopsin ergab sich aus der näheren Untersuchung des durch Einwirkung der Phosphorhalogenide auf das Alkaloid erhaltenen chlorhaltigen Produktes. Dasselbe erwies sich nämlich identisch mit dem 4-Chlorchinolin, so daß man die Stellung 4 des Chinolinringes als Haftstelle für den Sauerstoff annehmen konnte. Auf Grund der angenommenen Reaktionen war für das Echinopsin die Konstitution eines 1-Methyl-4-Chinolon



wahrscheinlich geworden und diese Annahme wurde bestätigt durch direkten Vergleich mit der synthetisch leicht zugänglichen Substanz. Die Kenntnis der 1-Methyl-4-Chinolone wurde durch die Arbeiten von Conrad und Limpach¹ vermittelt, welche diese Verbindungen durch Erhitzen der 4-Methoxychinoline dargestellt hatten. Nach diesem Verfahren gewann H. Meyer² das 1-Methyl-4-Chinolon, allerdings nicht ganz rein, da seine Substanz 9° tiefer schmolz als das reine Produkt. Wir erhielten das 1-Methyl-4-Chinolon aus dem leicht darstellbaren 4-Oxychinolin durch Erhitzen mit Jodmethyl und Natriummethylat als eine Verbindung, die, wie die

¹ Conrad und Limpach, Ber. der Deutschen chem. Ges., 20, 956 (1887).

² H. Meyer, Monatshefte für Chemie, 27, 259 (1906).

folgende Tabelle der Schmelzpunkte zeigt, mit dem natürlichen Echinopsin identisch ist.

	Echinopsin	1-Methyl-4-Chinolon	Gemisch
Base.....	152°	152°	152°
Chlorhydrat.....	185 bis 186°	185 bis 186°	185 bis 186°
Platinsalz.....	210 » 212	211 » 212	210 » 212
Pikrat.....	223 » 224	223 » 224	223 » 224

In dieser Verbindung liegt also ebenso wie in dem von E. Späth untersuchten Cytisin¹ und wie auch im Ricinin² das Derivat eines N-Alkylpyridons vor. Die Bildung des Echinopsins könnte man sich aus einer N-Methylantranilsäure durch Kondensation mit Acetaldehyd oder durch Einwirkung von Methylamin auf Benzo- γ -pyron entstanden, denken. Sichere Beweise lassen sich wohl nur durch eine genaue Untersuchung der Pflanze erbringen.

Experimentelles.

Das zur Verfügung stehende Echinopsin bildete gelblichweiße Krystalle, die nach dem Trocknen bei 152° schmolzen. Zur Vor- nahme der Analyse wurde die Base eben durchgeschmolzen und dann im Vakuum erkalten gelassen.

0·1028 g gaben 0·2835 g CO₂ und 0·0548 g H₂O.

Gef.: C 75·21, H 5·96 %.

Ber. für C₁₀H₉NO: C 75·43 %, H 5·70 %; ber. für C₁₁H₉NO: C 77·16 %, H 5·30 %.

Die von Greshoff ermittelte Formel konnte nach diesem Ergebnis kaum zu Recht bestehen. Die weiteren Versuche ergaben eine sichere Entscheidung.

Durch Einwirkung von Natrium und Äthylalkohol auf Echinopsin wurde ein sauerstofffreies Amin erhalten.

3 g Echinopsin wurden in 100 cm³ absolutem Äthylalkohol am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt und allmählich 10 g Natrium unter weiterem Kochen eingetragen. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasserdampf übergetrieben und das Destillat mit Salzsäure schwach sauer gemacht. Die von ungelösten harzigen Produkten abgetrennte Flüssigkeit wurde zur Entfernung schwach basischer Verbindungen mit Äther ausgeschüttelt und dann im Vakuum eingengt. Hierauf wurde mit Ätznatron stark alkalisch gemacht und

¹ Monatshefte für Chemie, 40, 15 (1919).

² E. Späth und Tschelnitz, Monatshefte für Chemie, 42, 251 (1921).

mit Äther ausgeschüttelt. Beim Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein Öl, das im Vakuum zum Teil zwischen 100 und 150° und 12 mm Druck destillierte, teilweise jedoch als schwerer flüchtiges Harz im Kölbchen zurückblieb. Die übergegangene Flüssigkeit siedete bei nochmaliger Destillation in der Hauptsache bei 123 bis 126° und 14 mm. Die Ausbeute betrug nur 0·5 g. Der Geruch des erhaltenen Amins ähnelte dem des Dimethylanilins, doch war er bedeutend schärfer. Die Verbindung gab deutliche Malachitgrünreaktion und färbte sich noch in sehr verdünnter salzsaurer Lösung mit Natriumnitrit rot, Eigenschaften, die auf eine Verbindung hinwiesen, in welcher der Stickstoff an einem Benzolkern sitzen und tertiären Charakter haben mußte.

Zur Festlegung der Bruttoformel stellten wir das Platinsalz dar, welches als orangefarbiger, krystallinischer Niederschlag erhalten werden konnte.

0·19005 g des bei 100° getrockneten Platinsalzes gaben beim Verglühen 0·0530 g Platin;

Gef.: 27·88 0/0 Pt.

Ber. für $(C_{10}H_{13}N)_2H_2PtCl_6$: 27·72 0/0 Pt; ber. für $(C_{11}H_{15}N)_2H_2PtCl_6$: 26·66 0/0 Pt.

Auch dieses Analysenergebnis bestätigt die durch unsere Verbrennung erhaltene Formel $C_{10}H_9NO$ und nicht die von Greshoff ermittelte $C_{11}H_9NO$.

Da bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol die Ausbeute an dem flüchtigen Amin ziemlich gering war, versuchten wir eine elektrolytische Reduktion.

0·5 g Echinopsin wurde in 100 cm³ 60 prozentiger Schwefelsäure gelöst und 7 Stunden durch einen Strom von 42 Ampère und 110 Volt in einem Bleibecker mit Diaphragma und Bleianode elektrolysiert. Das durch Lauge in Freiheit gesetzte Reaktionsprodukt wurde mit Wasserdampf übergetrieben. Die in einer Ausbeute von 0·3 g erhaltene Base war mit dem durch Natrium und Alkohol erhaltenen Körper völlig gleich. Auch das Platinsalz hatte dieselbe Zusammensetzung.

0·1168 g gaben 0·0324 g Pt

Gef.: 27·74 0/0 Pt.

Ber. für $(C_{10}H_{13}N)_2H_2PtCl_6$ 27·72 0/0 Pt.

Zur Überprüfung der Frage, ob das Platinsalz die normale Zusammensetzung besitzt, wurde auch eine Chlorbestimmung durchgeführt.

0·0513 g wurden in heißem Wasser gelöst und nach dem Eintragen von reinem Zink so lange erwärmt, bis die Flüssigkeit infolge Abscheidung des Platins vollkommen farblos geworden war. Im Filtrat wurde wie gewöhnlich das Cl-Ion abgeschieden und das erhaltene Silberchlorid durch Lösen in wenig Ammoniak und Ausfällen gereinigt. Gefunden AgCl 0·0618 g, während sich für $(C_{10}H_{13}N)_2H_2PtCl_6$ 0·0627 g AgCl berechnen.

Erhitzt man Echinopsin durch $2\frac{1}{2}$ Stunden mit konzentrierter Salzsäure im evakuierten Rohr auf 240° , so bleibt es unverändert. Beim Einwirken von Phosphorpen- und Phosphoroxychlorid auf Echinopsin wurde der Sauerstoff durch Chlor ersetzt.

1 g Echinopsin wurde mit 1.4 g Phosphorpentachlorid und 6 g Phosphoroxychlorid im evakuierten Rohr 2 Stunden auf 130° und dann weitere 2 Stunden auf 150° erhitzt. Der Bombeninhalte wurde unter Eiskühlung mit Wasser verdünnt, mit Soda alkalisch gemacht und dann mit Wasserdampf übergetrieben. Hierbei erhielt man ein stark riechendes, farbloses Öl, welches durch Ausschütteln mit Äther dem wässerigen Destillat entzogen wurde. Es wog 0.64 g. Aus dem nicht flüchtigen Teil konnte durch Versetzen mit Natronlauge und Ausschütteln mit Chloroform 0.2 g Echinopsin zurückgewonnen werden. Das flüchtige Öl wurde durch Abpressen, Schmelzen, Erstarrenlassen und wieder Abpressen gereinigt und schmolz dann bei 26 bis 28° .

Die Analyse dieser Verbindung, die nach den qualitativen Reaktionen chlorhältig war, haben wir nicht durchgeführt, da es vor allem von Interesse war, mit der kleinen zur Verfügung stehenden Menge die Stammsubstanz dieses Körpers zu ermitteln. Zu diesem Behufe entfernten wir das Chlor durch katalytische Reduktion.

0.45 g wurden in 5 cm^3 verdünnter Essigsäure gelöst, mit etwas Palladium-Bariumsulfat und Natriumacetat versetzt und in einer gewöhnlichen Hydrierente mit gereinigtem Wasserstoff bei 16° und 745 mm behandelt. Es wurden 64 cm^3 Wasserstoff aufgenommen, während der Ersatz von einem Cl-Atom durch Wasserstoff 67 cm^3 verlangt. Das mit Lauge versetzte Reaktionsprodukt wurde mit Wasserdampf übergetrieben und das Destillat mit Äther ausgezogen. Nach dem Vertreiben des Äthers hinterblieb ein schwach gelbliches Öl, das deutlich nach Chinolin roch. Auf Grund des direkten Vergleiches der Pikrate und Quecksilberchloriddoppelsalze konnte es als Chinolin angesprochen werden.

Das Pikrat des Reduktionsproduktes schmolz bei 202° , das bereits bekannte Pikrat des synthetischen Chinolins schmolz gleichfalls bei 202° und dieselben Schmelzpunkte zeigte auch das Gemisch beider Verbindungen.

Auch die Merkurichloriddoppelsalze vom synthetischen Chinolin, vom Reduktionsprodukt und vom Gemisch beider Stoffe schmolzen übereinstimmend bei 203 bis 205° .

Um Aufschluß zu erhalten über die Funktion des zehnten Kohlenstoffatoms im Echinopsin, haben wir eine Methyimidbestimmung an diesem Alkaloid vorgenommen.

0.1785 g gaben nach Herzig und Meyer 0.3017 g AgJ.

Gef.: CH_3 10.81 %.

Ber. für $\text{C}_9\text{H}_9\text{ON}-\text{CH}_3$: 9.44 % CH_3 am Stickstoff.

Wenn auch die Übereinstimmung keine vollkommene ist, so ist nicht zu zweifeln, daß im Echinopsin am Stickstoff eine Methylgruppe sitzt. Daher war zu erwarten, daß das vorher beschriebene Reduktionsprodukt des Echinopsins 1-Methyl-1, 2, 3, 4-Tetrahydrochinolin sein mußte.

Diese bekannte Verbindung erhielten wir aus reinem Chinolinchloromethylat durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure. Das Pikrat dieser Base schmolz bei 122°. Da auch das Pikrat der Base, die durch Reduktion von Echinopsin erhalten worden war und das Gemisch beider Verbindungen bei 122° schmolz, kann man sicher sein, daß 1-Methyl-1, 2, 3, 4-Tetrahydrochinolin vorliegt.

Das durch Einwirkung der Phosphorhalogenide auf Echinopsin erhaltene, bei 26 bis 28° schmelzende Produkt mußte demnach ein Chlorchinolin sein. Da α - und γ -Chlorchinolin bei naheliegenden Temperaturen flüssig werden, haben wir unser Reaktionsprodukt mit diesen beiden Körpern verglichen. Das 2-Chlorchinolin gab im Gemisch eine starke Depression, während das 4-Chlorchinolin ebenso wie das Gemenge beider Stoffe bei 26 bis 28° schmolz.

Somit war klar, daß im Echinopsin 1-Methyl-4-Chinolon vorliegen mußte. Wir stellten diese Verbindung durch Methylieren von 4-Oxychinolin, das leicht nach mehreren Methoden synthetisch zugänglich ist, dar.

2.5 g 4-Oxychinolin wurde mit einer in einem Einschlußrohr befindlichen Lösung von 0.4 g Natrium in 8 cm³ reinem Methylalkohol erwärmt, bis Lösung eingetreten war, 6 cm³ Jodmethyl hinzugegeben und eingeschmolzen 20 Stunden auf 100° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde vom Methylalkohol und Jodmethyl befreit, in Wasser eingetragen, stark alkalisch gemacht und mit Chloroform erschöpfend ausgezogen. Beim Abdestillieren des Chloroforms hinterblieben 1.6 g einer schwach gefärbten Krystallmasse, die nach dem Destillieren im Vakuum, Umlösen aus Benzol und Trocknen bei 152° schmolz und alle Eigenschaften des natürlichen Echinopsins zeigte. Das Gemisch beider Verbindungen schmolz bei 152°. H. Meyer gibt den Schmelzpunkt des 1-Methyl-4-Chinolons, das er durch Erhitzen von 4-Methoxychinolin darstellte, zu 143° an. Zur weiteren Charakterisierung stellten wir einige Derivate des Echinopsins und des 1-Methyl-4-Chinolons dar und fanden in allen Fällen Identität.

Die Chlorhydrate beider Verbindungen bekamen wir durch Eindampfen mit konzentrierter Salzsäure. Trocknen bei 100° und Umlösen aus einem Gemisch von Methylalkohol und Aceton als eine bei 185 bis 186° schmelzende Verbindung. Auch das Gemisch beider Salze zeigte denselben Schmelzpunkt. Die Analyse stimmt auf die erwartete Verbindung.

0·0895 g der bei 100° getrockneten Substanz gaben 0·0644 g AgCl.

Gef.: Cl 17·81 %.

Ber. für $C_{10}H_9ON \cdot HCl$: 18·13 % Cl.

Die Platinsalze beider Verbindungen schmolzen bei 211 bis 212° unter Zersetzung in Übereinstimmung mit den Angaben von H. Meyer.

Die Pikrate beider Basen sind in Alkohol schwer löslich und schmolzen wie das Gemisch im evakuierten Röhrchen bei 223 bis 224°.

0·0999 g Substanz gaben 0·1826 g CO_2 und 0·0301 g H_2O .

Gef. C 49·86, H 3·37 %.

Ber. für $C_{16}H_{12}O_8N_4$: C 49·47 % H 3·12 %.
