

Über die Anhaloniumalkaloide

V. Die Synthese des Anhalonidins und des Pellotins

Von

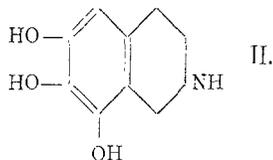
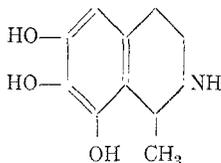
Ernst Späth

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 6. Juli 1922)

Allgemeines.

In einer vor kurzem erschienenen Abhandlung¹ konnte ich nachweisen, daß das in der Kaktsee *Echinocactus Lewinii* Schumann enthaltene Anhalonidin und das in *Anhalonium Williamsi* vorkommende Pellotin dasselbe Ringsystem I besitzen,



während das in der erstgenannten Pflanze außerdem befindliche Anhalamin sich von einer anderen aber ähnlich gebauten Stammsubstanz II ableitet. Die Entscheidung zwischen den drei möglichen Formeln des Anhalamins, das sich als der O-Dimethyläther der Verbindung II erwiesen hatte, wurde nach einer mit Herrn H. Röder² durchgeführten Arbeit durch die Synthese des Anhalamins erbracht. Nachdem durch diese Untersuchung die Schwierigkeiten, die beim Arbeiten mit den hier in Betracht kommenden partiell methylierten Polyoxyisochinolinien auftreten, in der Hauptsache beseitigt waren, konnte ich an die Synthese des Anhalonidins und des Pellotins schreiten, um hierdurch die Stellung der in diesen Verbindungen enthaltenen zwei Methoxygruppen zu be-

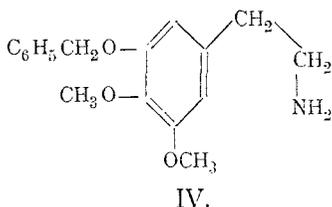
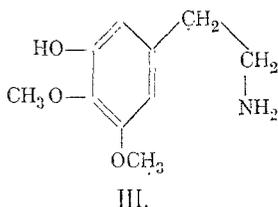
¹ Monatshefte für Chemie, 42, 97 (1921).

² Ernst Späth und H. Röder, Monatshefte für Chemie, 43, 93 (1922).

stimmen und damit die völlige Aufklärung dieser Alkaloide herbeizuführen.

Zunächst wurde ermittelt, das Pellotin und Anhalonidin beim Methylieren unter Bedingungen, bei welchen die phenolische Hydroxylgruppe unangegriffen bleibt, in ein und dasselbe quaternäre Jodid übergeführt werden. Damit war erwiesen, daß beide Alkaloide nicht nur dasselbe Ringsystem besitzen, sondern daß in ihnen auch die beiden Methoxylgruppen an ein und derselben Stelle anzunehmen sind. Demnach war das Pellotin als N-Methylanhalonidin aufzufassen.

Da gemäß der vorgenommenen Synthese das Anhalamin als 7,8-Dimethyläther der Verbindung II sich erwiesen hatte, war auch für das Anhalonidin und das Pellotin eine gleiche Verteilung der O-Methylgruppen zu erwarten. Denn es war sehr wahrscheinlich, daß als Material zur Bildung des Anhalamins in der Pflanze das Amin III



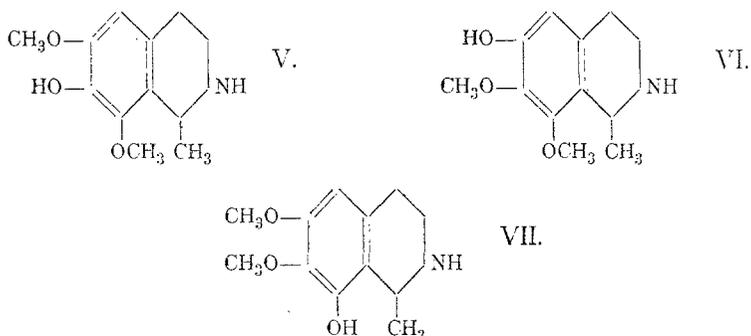
anzunehmen war, ein Stoff, der bisher vielleicht wegen seiner geringen Beständigkeit und seiner ungünstigen Löslichkeitsverhältnisse aus den genannten Kakteen nicht isoliert worden ist, der aber jedenfalls als Grundlage für die pflanzenchemische Synthese des Anhalonidins und des Pellotins in Betracht gezogen werden darf. Die im folgenden beschriebene künstliche Darstellung dieser Alkaloide stützte sich auf diese Überlegungen und bestätigte die gemachten Annahmen.

Als Ausgangsmaterial zur Darstellung des Anhalonidins verwendete ich den 3-Benzyl, 4,5-Dimethyläther des α -[3,4,5-Trioxyphenyl], β -aminoäthans (IV), dessen Gewinnung in einer früheren Arbeit¹ beschrieben worden ist. Die Base wurde zunächst durch Behandeln mit kalter, konzentrierter Salzsäure an der Benzylgruppe gespalten und das hierbei erhaltene Oxyamin durch Erwärmen mit Essigsäureanhydrid in das O-Acetyl, N-acetylprodukt umgewandelt. Dieser Körper gab beim Kochen mit Phosphorpentoxyd in Toluollösung unter Ringschluß eine Base, in welcher entweder 1-Methyl, 6-acetoxy, 7,8-Dimethoxy, 3,4-Dihydroisochinolin oder 1-Methyl, 6,7-Dimethoxy, 8-acetoxy, 3,4-Dihydroisochinolin vorliegen mußte, je nachdem der Ringschluß in para-Stellung zur Acetoxygruppe oder in ortho-Stellung zu derselben verlaufen war. Durch Reduktion

¹ Monatshefte für Chemie, 43, 93 (1922).

dieser Verbindung mit Zinn und Salzsäure wurde die Doppelbindung zwischen 1 und 2 abgesättigt und unter gleichzeitiger Abspaltung der O-Acetylgruppe eine Base erhalten, die nach ihren Eigenschaften mit dem natürlichen Anhalonidin identisch war. Auch die Abkömmlinge beider Verbindungen zeigten völlige Übereinstimmung.

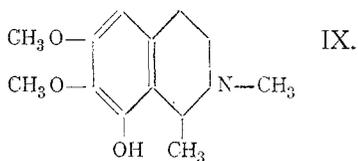
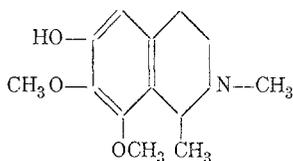
Durch diese Synthese des Anhalonidins ist festgestellt, daß von den für dieses Alkaloid noch möglichen Formeln V, VI und VII,



die Verbindung V auszuschalten ist, da zur Bildung dieser Base der nicht in Verwendung genommene 3,5-Dimethyläther des α -[3,4,5-Trioxyphenyl], β -aminoäthans notwendig gewesen wäre. Zwischen den für das Anhalonidin nun geltenden Formeln VI und VII ist eine teilweise Entscheidung durch den Umstand gegeben, daß dieses Alkaloid jedenfalls ähnlich gebaut sein dürfte wie das Anhalamin, in welchem die Verteilung der Methoxygruppen entsprechend VI ziemlich sichergestellt erscheint, und auch aus dem Grunde, daß der Ringschluß zum Isochinolin in para-Stellung zu einer Acetoxygruppe leichter vor sich gehen dürfte als in para-Stellung zu einer Methoxygruppe. Aus diesen Gründen halte ich VI für die richtige Konstitution des Anhalonidins, obwohl ich zugebe, daß eine endgültige Entscheidung zwischen VI und VII bei dem vorliegenden Versuchsmaterial nicht möglich ist. Es liegt hier der Fall vor, daß trotz der übersichtlichen Synthese einer Verbindung der sichere Einblick in die letzten Feinheiten der Struktur nicht erreicht werden könnte.

Mit der Synthese des Anhalonidins war infolge der engen Zusammengehörigkeit dieser Base zum Pellotin auch die Darstellung der letzteren Verbindung möglich. Die Synthese des Pellotins gelang durch Addition von Jodmethyl an das vorher genannte Amin, das entweder als 1-Methyl, 6-acetoxy, 7,8-Dimethoxy, 3,4-Dihydroisochinolin oder als 1-Methyl, 6,7-Dimethoxy, 8-acetoxy, 3,4-Dihydroisochinolin angesprochen werden mußte, und Reduktion des dann gewonnenen Chlormethylates mit Zinn und Salzsäure, wobei gleichzeitig die O-Acetylgruppe abgespalten wurde. Das aus dem Reaktionsgemisch isolierte Amin war nach dem Schmelz- und

Mischschmelzpunkt und dem Vergleich der Jodmethylate und Pikrate mit dem natürlichen Pellotin identisch. Da das Pellotin als N-Methylanhalonidin aufzufassen ist, gelten für die Konstitution dieser Verbindung dieselben Überlegungen, welche beim Anhalonidin angestellt worden sind. Demnach ist sicher, daß dem Pellotin eine der Formeln



zukommt und es ist wahrscheinlich, daß VIII die richtige ist. Ich werde versuchen, durch den Abbau des Pellotins diese Frage zu lösen.

Es ist von Interesse, daß Anhalonidin und Pellotin trotz eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms optisch inaktiv sind. Da das Amin III mit Aldehyden außerordentlich leicht reagiert, könnte man vermuten, daß in diesem Fall die Bildung der genannten Alkaloide ohne Enzymwirkung erfolgt ist. Es wäre aber auch möglich, daß die Substituenten am asymmetrischen Kohlenstoffatom infolge der wahrscheinlich paraständigen phenolischen Hydroxylgruppe so beweglich geworden sind, daß Razemisierung der optisch aktiven Verbindungen eingetreten ist. Das Studium der frischen Pflanze dürfte einiges zur Klärung dieser Anschauungen beitragen.

Experimentelles.

Vergleich von Anhalonidin und Pellotin.

Vorerst wurde festgestellt, daß N-Methylanhalonidinjodmethylat identisch ist mit Pellotinjodmethylat.

Zur Darstellung der ersteren Verbindung wurden 0·14 g Anhalonidinchlorhydrat, das seinerzeit Herr Geheimrat Heffter dargestellt hatte, 0·3 g Kaliumbicarbonat, 3 *cm*³ Wasser und 0·5 *cm*³ Jodmethyl in einer kleinen Schüttelflasche 2½ Stunden auf der Maschine geschüttelt. Nach dem Hinzufügen von festem Jodnatrium schied sich ein krystallinischer Niederschlag aus, der nach längerem Stehen abgesaugt wurde. Die Substanz schmolz nach dem Umlösen aus wenig Wasser bei 198 bis 199°. Die Jodbestimmung weist auf das erwartete Jodmethylat, das übrigens bereits Heffter auf anderem weniger geeignetem Wege als einen Körper von gleichem Schmelzpunkt erhalten hatte.

0·0671 g gaben 0·0414 g AgJ.

Gef.,: 33·35% J;

ber. für C₁₄H₂₂O₃NJ 33·48% J.

Das Pellotinjodmethylat entsteht leicht, wenn man Pellotin in wenig säurefreiem Essigester löst und überschüssiges Jodmethyl hinzufügt. Es tritt sogleich Trübung ein und nach kurzer Zeit ist die Umsetzung beendet. Das Pellotinjodmethylat schmilzt bei 199° und hat die verlangte Zusammensetzung.

0·0939 *g* der bei 100° getrockneten Substanz gaben 0·0577 *g* AgJ.

Gef.: 33·21% J;

ber. für C₁₄H₂₂O₃NJ: 33·48% J.

Das Gemisch von N-Methylanhalonidinjodmethylat und Pellotinjodmethylat schmolz so wie die reinen Verbindungen für sich bei 198 bis 199°, wodurch erwiesen erscheint, daß die vorliegenden Substanzen identisch sind.

Synthese des Anhalonidins.

3 *g* α -[3,4-Dimethoxy, 5-Benzyloxyphenyl], β -aminoäthan¹ wurden mit 24 *cm*³ konzentrierter Salzsäure 1½ Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wobei die Benzylgruppe als Benzylchlorid abgespalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde in 80 *cm*³ Wasser eingetragen und dann mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Das klare, wässrige Filtrat wurde in einer Schale über Schwefelsäure und Ätzkali im Vakuum eingedunstet. Es blieb hierbei das Chlorhydrat des α -[3,4-Dimethoxy, 5-oxyphenyl], β -aminoäthans als farblose, amorphe, in Wasser leicht lösliche Masse zurück.

Zur Charakterisierung des erhaltenen Oxyamins wurde das Platinsalz durch Fällen der konzentrierten Lösung des Chlorhydrates durch Platinchlorid als ein hellgelber Niederschlag gewonnen. Nach dem Trocknen im Vakuum bei 100° zeigte er den verlangten Platingehalt.

0·0366 *g* gaben beim Verglühen 0·0088 *g* Pt.

Gef.: 24·05% Pt;

ber. für (C₁₀H₁₅O₃N)₂ H₂PtCl₆: 24·29% Pt.

Das rohe Chlorhydrat des Oxyamins wurde mit 1·5 *g* wasserfreiem, fein gepulvertem Natriumacetat und 15 *cm*³ frisch destilliertem Essigsäureanhydrid 3 Stunden auf 100° erhitzt. Dann wurde in Wasser eingetragen, mit kalter Sodalösung das überschüssige Essigsäureanhydrid zerstört und schließlich das Gemisch mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Vertreiben des Äthers blieb das α -[3,4-Dimethoxy, 5-acetoxyphenyl], β -acetylaminoäthan als farblose, amorphe Masse in einer Ausbeute von 3·3 *g* zurück. Da die Verbindung nicht kristallisiert erhalten werden konnte, wurde vom Rohprodukt eine Methoxybestimmung vorgenommen.

¹ L. c.

0·1052 g gaben nach Zeisel 0·1693 g AgJ.

Gef.: OCH_3 21·26%;

ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3(\text{OCH}_3)_2\text{N}$ 22·06% OCH_3 .

Zur Durchführung des Ringschlusses wurden 3 g des Azetylproduktes in 45 cm^3 wasserfreiem Toluol bis zum gelinden Sieden erwärmt und im Laufe von 20 Minuten 7·5 g Phosphorpentoxyd unter weiterem Kochen eingetragen. Nach Beendigung der Umsetzung wurde die Toluollösung abgegossen und der feste Rückstand unter guter Kühlung in Wasser gelöst. Durch Ausschütteln der sauren Lösung mit Äther wurde unverändertes Ausgangsmaterial, wovon auch etwas in der abgegossenen Toluollösung sich befand, in einer Menge von 1·3 g zurückgewonnen. Die saure, wässrige Lösung wurde nun mit Soda alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieben 1·2 g einer öligen, allmählig krystallinisch erstandenen Masse, aus der durch Auskochen mit Benzin vom Siedepunkt 60 bis 70° und Einengen Krystalle vom Schmelzpunkt 100 bis 105° erhalten wurden. Durch mehrmaliges Umlösen aus Benzin stieg der Schmelzpunkt auf 105 bis 107° nach kurz vorangehenden Sintern. Die erhaltene Verbindung ist ein gelblicher, krystallisierter Körper, welcher von verdünnter Kalilauge nicht gelöst wird, was darauf hinweist, daß die phenolische Hydroxylgruppe noch acetyliert sein muß. Die Methoxybestimmung zeigt, daß bei den vorgenommenen Umsetzungen die beiden Methoxygruppen unversehrt geblieben sind.

0·0230 g Substanz gaben nach Zeisel 0·0401 g AgJ.

Gef.: OCH_3 23·03%;

ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N} = \text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2(\text{OCH}_3)_2\text{N}$ 23·58% OCH_3 .

0·15 g dieser Base wurde mit einem Gemisch von 10 cm^3 konzentrierter Salzsäure und 5 cm^3 Wasser 1½ Stunden auf 70 bis 80° erwärmt und reine Zinnfolie so lange eingetragen, als noch Auflösung eintrat. Das mit Wasser verdünnte Reaktionsgemisch wurde mit Schwefelwasserstoff entzinnt und das klare Filtrat im Vakuum bei 60 bis 65° zur Trockene eingedampft. Der mit wenig Wasser aufgenommene Rückstand wurde mit Soda versetzt und im Vakuum über Schwefelsäure eingedampft. Der Rückstand wurde nun mit säurefreiem Essigester warm ausgezogen. Beim Abdunsten desselben hinterblieben 0·09 g einer anfangs amorphen, beim Verreiben mit etwas Essigester krystallinisch werdenden Masse, die durch Umlösen aus wenig Essigester oder Sublimation bei 150° im Vakuum leicht rein vom Schmelzpunkte 160 bis 161° erhalten werden konnte. Aus natürlichen Anhalonidinchlorhydrat (Heffter) stellte ich nun die freie Base dar, die nach dem Umlösen aus Essigester bei 160° schmolz. Heffter gibt denselben Schmelzpunkt an. Der Mischschmelzpunkt beider Substanzen liegt bei 160 bis 161° so daß die Identität schon daraus ziemlich wahrscheinlich war.

Sie wurde noch erhärtet durch die Darstellung der N-meta-Nitrobenzoylprodukte und der Pikrate beider Basen und Vergleich dieser Verbindungen.

Die Darstellung des N-meta-Nitrobenzoylanhalonidins habe ich bereits früher beschrieben.¹ Sowohl synthetisches als auch natürliches Anhalonidin lieferte nach diesen Angaben das bei 207 bis 202° schmelzende N-meta-Nitrobenzoylprodukt, deren Gemisch bei derselben Temperatur schmolz.

Das Anhalonidinpikrat erhält man als eine gelbe, bei 201 bis 208° schmelzende Krystallmasse, die in Wasser ziemlich löslich ist. Die aus natürlichem und synthetischem Anhalonidin erhaltenen Pikrate sind nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt untereinander identisch.

0·0249 g gaben nach Zeisel 0·0263 g AgJ.

Gef.: OCH₃ 13·95⁰/₁₀;

ber. für C₁₈H₂₀O₁₀N₄: C₁₆H₁₁O₈(OCH₃)₂N₄ 13·73⁰/₁₀ OCH₃.

Synthese des Pellotins.

Zur Gewinnung von synthetischem Pellotin wurde zunächst Jodmethyl an die Base, welche entweder als 1-Methyl, 6-acetoxy, 7, 8-Dimethoxy, 3, 4-Dihydroisochinolin oder als 1-Methyl, 8-acetoxy, 6, 7-Dimethoxy, 3, 4-Dihydroisochinolin angesprochen worden war, angelagert.

0·2 g des genanntenamins wurden in absolutem Äthyläther gelöst und nach dem Hinzufügen eines Überschusses von Jodmethyl zwei Tage stehen gelassen. Das hierbei abgeschiedene gelbliche, krystallinische Produkt wurde zur Reinigung in wenig kaltem Wasser gelöst, von geringen Mengen harziger Stoffe abfiltriert und dann im Vakuum über Schwefelsäure eingedunstet. Wie die Jodbestimmung zeigt, liegt das erwartete Jodmethylat vor.

0·0523 g gaben 0·0301 g AgJ.

Gef.: J 31·11⁰/₁₀;

ber. für C₁₅H₂₀O₄NJ: 31·33⁰/₁₀ J.

0·15 g des Jodmethylates wurden in wässriger Lösung mit frisch gefälltem Silberchlorid geschüttelt, bis das Jod als Jodsilber abgeschieden war. Das klare Filtrat wurde im Vakuum über Schwefelsäure eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde in einem Gemisch von 10 cm³ konzentrierter Salzsäure und 5 cm³ Wasser gelöst und mit reiner Zinnfolie auf 70 bis 80° erwärmt. Das mit Wasser versetzte und entzinnte Reaktionsgemisch gab beim Eindampfen im Vakuum bei 60 bis 70° einen krystallinischen Rückstand. Die wässrige Lösung desselben lieferte nach dem

¹ Monatshefte für Chemie, 42, 110 (1921).

Versetzen mit Soda, Ausschütteln mit reinem Äther und Abdestillieren der vereinigten ätherischen Auszüge einen krystallinischen Rückstand, der bereits ziemlich reines Pellotin vorstellte. Roh schmolz die Verbindung bei 100 bis 105°, nach dem Umlösen aus wenig heißem Benzin bei 111 bis 112°. Das aus natürlichem Pellotinchlorhydrat, welches von Herrn Geheimrat Heffter stammte, hergestellte Pellotin schmolz gleichfalls entsprechend den Angaben Heffters bei 111 bis 112° und gab nach dem Vermischen mit dem synthetischen Produkt keine Depression.

Das Pellotinjodmethylat aus natürlichem Pellotin schmilzt, wie schon Heffter angibt und ich bestätigen konnte, bei 199°. Auch das synthetische Pellotin gab ein bei 199° schmelzendes Jodmethylat, welches nach dem Vermischen mit dem aus dem natürlichen Pellotin dargestellten Jodmethylat bei derselben Temperatur schmolz.

Schließlich wurde noch aus dem natürlichen Pellotin das Pikrat dargestellt. Es bildete gelbe, bei 167 bis 169° schmelzende Krystalle, welche die erwartete Zusammensetzung besaßen.

I. 0·1039 g gaben nach Zeisel 0·1057 g AgJ.

II. 0·1757 g gaben 0·3149 g CO₂ und 0·0792 g H₂O.

Gef.: I. OCH₃ 13·430%, II. C 48·900%, H 5·040%;

ber. für C₁₉H₂₂O₁₀N₄; C₁₇H₁₆O₈(OCH₃)₂N₄ 13·310% OCH₃, 48·910% C, 4·760% H.

Das aus dem synthetischen Pellotin gewonnene Pikrat schmolz bei 166 bis 168° und im Gemenge mit dem aus dem natürlichen Pellotin erhaltenen pikrinsauerem Salz bei 167 bis 169°, so daß die Identität des synthetisch erhaltenen Pellotins mit dem natürlichen Alkaloid sichergestellt erscheint.