

Über neue Basen der Angosturarinde: Chinolin, 2-Methyl-chinolin, 2-*n*-Amyl-chinolin und 1-Methyl-2-keto-1, 2-dihydrochinolin

Von

Ernst Späth

wirkl. Mitglied der Akademie der Wissenschaften

und

Josef Píkl

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 13. März 1930)

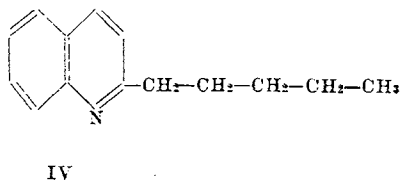
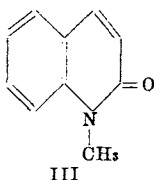
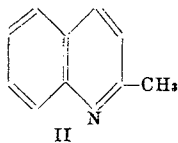
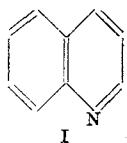
In der Angosturarinde, der Rinde von *Cusparia trifoliata* Engler (*Galipea officinalis* Hancock), befindet sich eine große Anzahl natürlicher Basen, von denen erst einige isoliert und genauer untersucht worden sind. Man darf annehmen, daß hier ein Pflanzenmaterial vorliegt, das eine ähnliche Fülle von basischen Verbindungen besitzt wie das Opium oder die Knollen von *Corydalis cava*. Da solche Beispiele für die noch nicht begonnenen physiologischen Untersuchungen über die Entstehung der Alkaloide in den Pflanzen Bedeutung besitzen werden, schien es uns beim näheren Eindringen in den Aufbau dieser Stoffe gerechtfertigt, die Angosturaalkaloide einer genaueren Untersuchung zu unterziehen, als wir zunächst geplant hatten.

Von den bisher bekannten Basen der Angosturarinde sind zu nennen: Kusparin, Galipin, Kusparein, Galipoidin, Galipolin und 2-*n*-Amyl-4-methoxy-chinolin.

Kusparin und Galipin wurden von Körner und Böhringer isoliert, von Tröger bearbeitet und von Späth, Brunner und Eberstaller aufgeklärt und synthetisch dargestellt. Das Kusparein und das Galipoidin, die namentlich von Tröger untersucht wurden, sind bisher in ihrer Konstitution nicht erkannt worden. Das Galipolin wurde von Späth und Papiouanou isoliert und synthetisiert und das 2-*n*-Amyl-4-methoxy-chinolin von Späth und Píkl aufgefunden und künstlich aufgebaut.

In der vorliegenden Arbeit beschäftigen wir uns mit einem Teil der mit Wasserdampf flüchtigen Basen, die wir bei der Verarbeitung von 16 *kg* Angosturarinde von Caesar und Loretz (Halle) nach den von uns bereits mitgeteilten Angaben erhalten hatten. In dieser mit Wasserdampf flüchtigen Basenfraktion hatten schon Späth und Píkl das 2-*n*-Amyl-

4-methoxy-chinolin als reichlicher vorhandene Komponente, die in der Hauptsache bei 14 mm und 190—200° überging, erkannt und näher untersucht. Der Vorlauf dieser Base, der bei 14 mm und 100—190° destillierte, enthielt einige sehr bemerkenswerte einfache basische Verbindungen. Zunächst konnten aus dieser Partie durch Fraktionieren, partielle Wasserdampfdestillation, neuerliches Fraktionieren und Pikratbildung Chinolin und 2-Methyl-chinolin isoliert werden. Das Vorhandensein dieser Stoffe wurde durch den Vergleich der Pikrate und der 2, 4, 6-Trinitro-1, 3-kresolate bewiesen. Die zurückbleibende höher siedende Fraktion wurde mit heißem Wasser ausgezogen und dadurch die Hauptmenge des vorhandenen 1-Methyl-2-keto-1, 2-dihydro-chinolins abgetrennt. Die rohe Base wurde durch die Bildung des Chlorhydrats gereinigt und schließlich im Vakuum destilliert. Die Verbindung erstarrte kristallin, schmolz bei 74° und gab im Gemisch mit reinem 1-Methyl-2-keto-1, 2-dihydro-chinolin, das zumeist als N-Methyl- α -chinolon bezeichnet wird, keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Sowohl dieser Befund als auch der Vergleich der Pikrate beider Verbindungen beweist das Vorliegen von N-Methyl- α -chinolon. Die zurückbleibende Basenfraktion enthielt eine sehr beträchtliche Menge des ähnlich siedenden 2-*n*-Amyl-4-methoxy-chinolins. Um diesen Stoff abtrennen und die anderen Begleitbasen auffinden zu können, wurde das gesamte Basengemisch mit rauchender Salzsäure auf 175° erhitzt, das hiebei gebildete 2-*n*-Amyl-4-oxy-chinolin durch die Schwerlöslichkeit in Äther und den höheren Siedepunkt abgetrennt und so eine Fraktion erhalten, die bei 130—170° überging. Das aus diesem Produkt durch Erhitzen mit Jodmethyl gewonnene Jodmethylat wurde trocken destilliert, das erhaltene Öl fraktioniert und die bei 130—145° übergehende Fraktion gesondert aufgefangen. Dieses Öl gab ein Pikrat, das nach dem Umlösen bei 125—126° schmolz und mit dem Pikrat des 2-*n*-Amyl-chinolins keine Erniedrigung des Schmelzpunktes aufwies. Unter den leichter flüchtigen basischen Verbindungen der Angosturarinde haben wir demnach die folgenden Stoffe aufgefunden: Chinolin (I), 2-Methylchinolin (II), N-Methyl- α -chinolon (III) und 2-*n*-Amyl-chinolin (IV).



Um zu untersuchen, ob diese Basen nur zufällig in dem verwendeten Pflanzenmaterial vorkommen, haben wir eine Angosturarinde anderer Provenienz auf die mit Wasserdampf flüchtigen Basen geprüft. Auch in diesem Fall, der mit geringen Substanzmengen vorgenommen wurde, konnten wir die Anwesenheit der erhaltenen einfachen Basen zum Teil sicher nachweisen, zum Teil wahrscheinlich machen.

Die Ausbeuten an diesen Basen sind sehr gering. Die Mengen an Chinolin und Methylchinolin zusammen betragen etwa 0.003% der trockenen Rinde. In ähnlicher Ausbeute wurde auch das 2-*n*-Amylchinolin erhalten. Das N-Methyl- α -chinolon kommt reichlicher vor und beträgt etwa 0.01% des Rindenmaterials. Die verwendeten vorsichtigen Aufarbeitungsmethoden geben uns die Gewähr, daß diese Stoffe in der Rinde vorhanden sind und nicht durch sekundäre Zersetzungen anderer Pflanzenstoffe bei der Darstellung entstanden sind. Wenn auch die Isolierung dieser Basen möglichst sorgfältig durchgeführt wurde, haben wir dennoch den Eindruck, daß bei der Verarbeitung größerer Mengen Angosturarinde noch andere mit Wasserdampf leicht flüchtige Basen erhalten werden können.

Obwohl die Mengen an den isolierten Basen sehr gering sind, darf man das Auffinden derselben als bemerkenswert ansehen. Pyridin, Chinolin und Isochinolin, die Bausteine vieler Alkaloide, sind als solche im Pflanzenreich bisher nicht aufgefunden worden. Die Angosturarinde enthält nun von diesen einfachen Verbindungstypen das Chinolin und das Chinaldin. Auch die beiden anderen Verbindungen sind zum erstenmal als Pflanzenstoffe erkannt worden. Das dem N-Methyl- α -chinolon isomere N-Methyl- γ -chinolon ist das von uns aufgeklärte Echinopsin aus *Echinops ritro*. Das 2-*n*-Amylchinolin steht jedenfalls in naher Beziehung zum 2-*n*-Amyl-4-methoxychinolin.

Experimentelles.

Zur Verwendung gelangten 16 kg Angosturarinde von Caesar und Loretz (Halle), die nach den von uns bereits gemachten Angaben¹ auf Basen und dann auf einzelne Fraktionen dieser Stoffe verarbeitet wurden. Aus der mit Wasserdampf flüchtigen Partie konnte eine beträchtliche Menge des von uns beschriebenen 2-*n*-Amyl-4-methoxychinolins erhalten werden. Als Vorlauf dieser Base, die in der Hauptsache bei 14 mm und 190–200° übergang, trat eine nicht unerhebliche Menge leichter flüchtiger Basen auf, die wir in der vorliegenden Arbeit genauer untersuchten. Hierbei wurde bei 14 mm eine Fraktion von 100–145° erhalten, die 0.5 g wog, und eine Frak-

¹ Späth u. Píkl, Ber. D. ch. G. 62, 1929, S. 2246.

tion im Gewichte von 5.2 *g* bei 14 *mm* und 145—190°. Beide Fraktionen wurden durch Lösen in verdünnter Salzsäure von geringen Anteilen nicht basischer Bestandteile befreit. Die Fraktion $Kp_{14} = 100\text{—}145^\circ$ wurde mit Wasserdampf destilliert und es wurden hiebei nur 150 *cm*³ übergetrieben. Dadurch wurde eine teilweise Trennung der leichter flüchtigen von den schwerer flüchtigen Basen erzielt. Das Destillat wurde mit Äther ausgeschüttelt und der nach dem Vertreiben des Äthers erhaltene Rückstand bei 10 *mm* im Kugelröhrchen destilliert, wobei eine Fraktion bei einer Luftbadtemperatur von 105° und eine zweite bei 120° erhalten wurde. Die erste Fraktion wurde nochmals destilliert und bei 10 *mm* und 100—102° Luftbadtemperatur aufgefangen. Das aus dieser Fraktion hergestellte, aus Methylalkohol kristallisierte Pikrat schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren bei 203—204° und zeigte im Gemisch mit Chinolinpikrat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Auch die Analyse beweist das Vorliegen dieses Stoffes.

3.390 *mg* Substanz gaben 0.468 *cm*³ N (22.5°, 748 *mm*) (Pregl).

$C_{15}H_{10}O_7N_4$. Ber.: N 15.64%.
Gef.: N 15.69%.

Ferner zeigten auch die Trinitro-*m*-kresolate völlige Übereinstimmung. Eine kleine Menge des Pikrates des Chinolins, das aus der Angosturarinde erhalten worden war, wurde mit verdünnter Kalilauge destilliert und die übergehende Base mit 2, 4, 6-Trinitro-1, 3-kresol umgesetzt. Das aus Methylalkohol gut kristallisierende Salz schmolz im Vakuumröhrchen bei 224 bis 225° unter knapp vorangehendem Sintern. Das aus synthetischem Chinolin dargestellte 2, 4, 6-Trinitro-1, 3-kresolat schmolz gleichfalls bei 224—225° und gab im Gemisch mit dem vorstehend genannten Trinitrokresolat keine Änderung des Schmelzpunktes.

4.910 *mg* Substanz gaben 0.658 *cm*³ N (21°, 736 *mm*) (Pregl).

$C_{16}H_{12}O_7N_4$. Ber.: N 15.06%.
Gef.: N 15.07%.

Die Gesamtausbeute an dem reinen Pikrat des aus der Angosturarinde erhaltenen Chinolins war 0.10 *g*.

Die bei 10 *mm* und 120° Luftbad übergehende Base wurde nochmals unter denselben Bedingungen fraktioniert und das hiebei erhaltene Produkt in das Pikrat verwandelt. Dasselbe schmolz nach mehrfachem Umlösen aus Methylalkohol bei 190 bis 191° und im Gemisch mit Chinaldinpikrat (F. P. 191—192°) bei 191—192°.

2.960 *mg* Substanz gaben 0.386 *cm*³ N (17°, 751 *mm*) (Pregl).

$C_{16}H_{12}O_7N_4$. Ber.: N 15.06%.
Gef.: N 15.17%.

Eine geringe Menge dieses Salzes wurde durch Destillation mit verdünnter Natronlauge in das freie 2-Methylchinolin übergeführt und dasselbe in Form des 2, 4, 6-Trinitro-1, 3-kresolates aus Methylalkohol kristallisieren gelassen. Schmelzpunkt im Vakuumröhrchen bei 221—222° unter Bläschenbildung. Das Gemisch dieser Verbindung mit dem Trinitrokresolat des synthetischen Chinaldins gab den gleichen Schmelzpunkt.

3·152 mg Substanz gaben 0·402 cm³ N (16°, 735 mm) (Pregl).

C₁₇H₁₄O₇N₄. Ber.: N 14·51%.

Gef.: N 14·57%.

Die oberhalb 120° flüchtigen Partien der Fraktion Kp₁₄ = 100—145°, das von der Wasserdampfdestillation der 150 cm³ im Kolben zurückbleibende Produkt und der bei 14 mm und 145 bis 190° übergehende Teil wurden vereinigt und am Rückflußkühler mit 100 cm³ Wasser 10 Minuten gekocht. Nun wurde erkalten gelassen, durch ein nasses Filter gegossen und das klare Filtrat nach dem Versetzen mit starker Kalilauge mit Äther ausgeschüttelt. Hierbei blieb ein Rückstand, der 0·4 g wog. Bei der neuerlichen Behandlung des Basengemisches mit Wasser wurden noch 0·20 g aus der wässrigen Lösung gewonnen. Diese 0·6 g wurden mit 4 cm³ 13%iger Salzsäure versetzt und stehen gelassen. Bald entstand eine kristallinische Fällung, die nach längerem Stehen bei 0° abgesaugt und nochmals aus 13%iger Salzsäure umkristallisiert wurde. Das in Wasser gelöste Chlorhydrat wurde mit Alkalilauge versetzt und diese Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Der nach dem Vertreiben des Äthers erhaltene Rückstand wurde bei 0·3 mm und 130—140° Luftbad destilliert. Das zunächst ölig übergehende Produkt erstarrte beim Kratzen oder Impfen mit N-Methyl- α -chinolon und schmolz bei 74°. Das Gemisch dieser Verbindung mit dem 1-Methyl-2-keto-1, 2-dihydro-chinolin schmolz bei der gleichen Temperatur. Sowohl dieser Befund als auch die Analysen beweisen das Vorliegen dieses Stoffes.

3·540 mg Substanz gaben 9·840 mg CO₂, 1·775 mg H₂O (Pregl).

4·570 mg „ „ 0·353 cm³ N (19°, 735 mm).

C₁₀H₉ON. Ber.: 75·47, H 5·70, N 8·81%.

Gef.: C 75·81, H 5·61, N 8·75%.

Auch die Pikrat der erhaltenen Base und des N-Methyl- α -chinolons waren identisch. Beide Verbindungen kristallisierten aus Methylalkohol und schmolzen sowohl für sich als auch im Gemisch bei 129—130°.

3·670 mg Substanz gaben 0·474 cm³ N (24°, 748 mm) (Pregl).

C₁₆H₁₃O₃N₄. Ber.: N 14·44%.

Gef.: N 14·61%.

Das mit Wasser behandelte Basengemisch und die aus der Mutterlauge des Chlorhydrats des N-Methyl-*a*-chinolons gewonnene Base wurden vereinigt und mit Salzsäure im Rohr erhitzt. Hiedurch sollte erzielt werden, daß das im Gemisch jedenfalls befindliche 4-Methoxy-2-*n*-amyl-chinolin an der Methoxylgruppe verseift, das Reaktionsprodukt durch seine Laugelöslichkeit und seinen höheren Siedepunkt entfernt und die restlichen Bestandteile des Basengemisches leichter erfaßt werden.

Zu diesem Zwecke wurde das genannte Basengemenge mit 40 *cm*³ rauchender Salzsäure 2½ Stunden im Einschlußrohre auf 175° erhitzt. Hierbei trat Dunkelfärbung und Bildung von harzigen Produkten auf, die möglicherweise von beigemengten Indolabkömmlingen herrührten. Die Lösung wurde mit Wasser verdünnt, klar filtriert und die vorhandene freie Säure durch Eintragen von Natriumbikarbonat abgestumpft. Die so erhaltene Flüssigkeit, in der ein Niederschlag abgeschieden war, wurde nun mit Äther im Extraktor ausgezogen. Im Extraktionskolben schieden sich im Laufe der Zeit Kristalle des 2-*n*-Amyl-4-oxy-chinolins in ziemlich reinem Zustande aus. Die überstehende Lösung wurde abgetrennt und der nach dem Vertreiben des Äthers verbleibende Rückstand bei 14 *mm* im Röhrchen destilliert. Die bei 130—170° übergehende Fraktion enthielt 2-*n*-Amyl-chinolin, dessen Abscheidung in der folgenden Weise gelang. Die gesamte Fraktion wurde mit absolutem Äther und überschüssigem Jodmethyl durch drei Tage im Einschlußrohr auf 100° erhitzt. Das hierbei ausgefallene Jodmethylat wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und bei 10 *mm* im Röhrchen destilliert. Das übergehende Öl wurde nun fraktioniert, wobei bei 10 *mm* und 130—145° aufgefangen wurde. Das aus der ätherischen Lösung dieser Partie gefällte Pikrat schmolz bei 120—122° und nach dem Umlösen aus Methylalkohol bei 125—126°. Denselben Schmelzpunkt besitzt das Pikrat des synthetischen 2-*n*-Amylchinolins. Auch das Gemisch beider Stoffe wurde bei 125—126° flüssig.

3·158 *mg* Substanz gaben 0·368 *cm*³ N (17·5°, 732 *mm*) (Pregl).

3·508 *mg* „ „ 0·411 *cm*³ N (18·5°, 732 *mm*) „

$C_{20}H_{20}O_7N_4$. Ber.: N 13·08%.

Gef.: N 13·19, 13·21%.