

Zur Kenntnis der Bitterstoffe der Colombowurzel V¹

Über die Methylierung des Columbins²

Von

F. WESSELY und K. JENTZSCH

Aus dem II. chemischen Universitätsinstitut in Wien

(Eingegangen am 29. 12. 1936. Vorgelegt in der Sitzung am 14. 1. 1937)

Columbin und Iso-columbin lassen sich unter bestimmten Bedingungen in alkalischer Lösung mit Dimethylsulfat methylieren. Durch geeignete Aufarbeitung des Rohproduktes der Methylierung erhält man in ausgezeichneter Ausbeute eine Substanz der Zusammensetzung $C_{21}H_{24}O_6$ I, die also einen Methyläther des Columbins $C_{20}H_{22}O_6$ darstellt. Wir nennen diesen Stoff einstweilen Methyl-columbin und sehen von einer Einreihung in die Columbin- oder Isocolumbin-Reihe ab. Die Funktion der Sauerstoffatome ist mit Ausnahme der Methoxygruppe die gleiche, wie beim Columbin und Isocolumbin³. Bei der Hydrierung, deren experimentelle Ergebnisse wir später in anderem Zusammenhang näher beschreiben werden, wird der Lactonring zu einer Hydro-methyl-columbinsäure aufgesprengt. Diese Hydroverbindung verbraucht ebenso wie die Oktahydrosäuren des Columbins oder Iso-columbins bei der Titration in der Kälte und Hitze nur ein Äquivalent Alkali. Durch Erhitzen verliert das Methyl-columbin ebenfalls ein Mol CO_2 unter Bildung eines Methyl-decarboxy-columbins der Formel $C_{20}H_{24}O_4$ II. Es sind also von den 6 Sauerstoffatomen des Methyl-columbins eines in einer Methoxy-, zwei

¹ IV. Mittlg. Mh. Chem. **68** (1936) 313, bzw. S.-B. Akad. Wiss. Wien (II b) **145** (1936) 533.

² Die ersten Versuche in dieser Richtung sind bereits in den Diss. von Herrn ISEMANN (Feb. 1936) und Fr. SINGER (Juli 1936) angeführt. Auch K. FEIST u. Mitarb. (Liebigs Ann. Chem. **523** [1936] 289) haben sich bereits mit der Methylierung ihres „Carboxy-iso-V-columbins“, das mit unserem Isocolumbin identisch und auch richtigerweise so zu benennen ist, beschäftigt und dabei einen Methyläther der Formel $C_{20}H_{24}O_5 \cdot OCH_3$ erhalten, über den aber in der angeführten Arbeit keine weiteren Versuche mitgeteilt werden.

³ Vgl. die in der IV. Mittlg. angeführten Ergebnisse.

Diese eigentümliche Verseifung der Methoxygruppe bei der Alkalibehandlung tritt aber beim Methyl-columbin nicht ein⁶. Das Methyl-columbin löst sich sehr rasch in warmen verdünntem Alkali; titriert man solche Lösungen, so findet man nur den Verbrauch von einem Äquivalent Alkali. Beim Ansäuern erhält man unverändertes Methyl-columbin zurück. Bei milderer Alkalieinwirkung wird also nur die normale Lactongruppe des Methyl-columbins zum Salz der Oxysäure aufgespalten, die, mit Säure in Freiheit gesetzt, wieder Methyl-columbin zurückliefert. Bei längerer Alkalieinwirkung steigt der Verbrauch an, um bei genügend langer Erhitzungsdauer endlich zwei Äquivalente zu erreichen. Aus solchen Lösungen läßt sich beim Ansäuern nicht mehr Methyl-columbin regenerieren, sondern man erhält vielmehr eine zweibasische Säure der Bruttoformel $C_{21}H_{26}O_7$ IV. Diese Verbindung enthält noch die Methoxylgruppe; es sind also die Sauerstofffunktionen bis auf zwei aufgeklärt. Carbonylgruppen ließen sich nicht nachweisen. Die Säure zeigt auch keine Tendenz zur Lactonisierung. Es müssen also bei ihrer Bildung weitergehende chemische Veränderungen in der Molekel des Columbins eingetreten sein. Vor allem interessant ist die Frage nach der Bildung der beiden Carboxylgruppen. Eine der beiden entsteht zweifellos aus der normalen im Columbin enthaltenen Lactongruppe; da, wie erwähnt, die Dicarbonsäure keine Lactonisierungstendenz mehr zeigt, muß die Hydroxylgruppe, die intermediär bei der Aufspaltung der normalen Lactongruppe des Methyl-columbins entsteht, verschwunden sein. Damit steht im Einklang, daß der Diester V nach ZEREWITINOFF kein aktives Wasserstoff-Atom ergibt. Die zweite Carboxylgruppe muß nach allem aus der eigentümlichen Gruppierung entstehen, die bei der thermischen Zersetzung als CO_2 abgespalten wird. Wir haben in der IV. Mitteilung auf Grund der Ergebnisse der Hydrierung des Columbins den Schluß gezogen, daß es sich bei dieser kaum um eine Lactongruppe handeln könne. Auch die Hydrierungsergebnisse beim Methyl-columbin bestätigen diesen Schluß, weil nicht zu erwarten ist, daß eine milde katalytische Hydrierung eine Lactongruppe ohne Sauerstoffverlust und ohne Bildung neuer Hydroxylgruppen derart verändert, daß sie sich dem Nachweis bei der Titration entziehen könnte. Mit der Folgerung, daß die genannte Gruppierung nicht als Lacton zu formulieren sei.

⁶ Auch die Hydro-methyl-iso-columbinsäure behält bei der Alkalibehandlung die Methoxylgruppe.

stimmt auch die wesentlich schwierigere Bildung der zweiten Carboxylgruppe aus dem Methyl-columbin überein. Das experimentelle Material reicht aber noch nicht aus, um die Konstitution der fraglichen Gruppierung mit Sicherheit angeben zu können.

Der eine von uns (F. W.) hat der Akademie der Wissenschaften in Wien für die Gewährung eines Stipendiums aus den Erträgen der ZACH-Stiftung zu danken.

Experimenteller Teil.

Methylierung von Columbin oder Iso-columbin.

Es ist gleichgültig, ob man von Columbin oder Iso-columbin ausgeht. Die Ausführung der Methylierung und die Art der Reaktionsprodukte ist gleich.

1 g dieser Verbindungen wurde in 10 cm³ Alkohol und 5 cm³ 12% iger NaOH in der Hitze gelöst, dann auf 30° abgekühlt und abwechselnd 6 Portionen Dimethylsulfat zu je 2·8 g und 9 cm³ 12% ige NaOH zugefügt, wobei die Temperatur zwischen 40 bis 50° gehalten wurde. Die Lösung soll immer alkalisch reagieren und während der Methylierung kein Niederschlag auftreten. Erst beim Ansäuern mit 40 cm³ HCl (1:2) fällt ein fein kristalliner Niederschlag aus, der mehrmals mit 10% iger Na₂CO₃-Lösung digeriert wird.

Die in Na₂CO₃ Lösung unlösliche Substanz wird aus einem Gemisch von Aceton und Alkohol umgelöst und man erhält ca. 0·5—0·65 g reines *Methyl-columbin*. Dieser Stoff ist in den gleichen Medien schwerer löslich als Columbin oder Iso-columbin. Er schmilzt bei 225° unter Zersetzung (CO₂ Abspaltung).

Aus den Na₂CO₃ Lösungen erhält man beim Ansäuern Stoffe, die teilweise carbonatunlöslich geworden sind und die beim Um-lösen das gleiche Methyl-columbin wie oben liefern.

18·73 mg Sbst.⁷ (Präp. I): 46·53 mg CO₂, 11·08 mg H₂O. — 18·12 mg Sbst. (Präp. II): 44·91 mg CO₂, 10·53 mg H₂O. — 3·80 mg Sbst. (Präp. III): 9·44 mg CO₂, 2·31 mg H₂O. — 4·369 mg Sbst. (Präp. IV aus Isocolumbin): 10·79 mg CO₂, 2·53 mg H₂O. — 3·250 mg Sbst. (Präp. I): 1·55 cm³ 1/30 n Na₂S₂O₃-Lösung.

C₂₁H₂₄O₆. Ber. C 67·74, H 6·45, OCH₃ 8·33.

Gef. „ 67·71, „ 6·62.

„ 67·60, „ 6·50.

„ 67·76, „ 6·79.

„ 67·35, „ 6·48 „ 8·22.

⁷ Zur Analyse wurde bei 80° und 10 mm getrocknet.

Drehungsbestimmungen⁸ in trockenem Pyridin:

Präparat II $\alpha_D^{16} = +0'46''$; $l = 0'5$ dm; $c = 1'563$. $[\alpha]_D^{16} = +58'86''$.

„ III $\alpha_D^{16} = +0'5''$; $l = 0'5$ dm; $c = 1'55$. $[\alpha]_D^{16} = +64'52''$.

Alkalibehandlung des Methyl-columbins.

Je nach der Zeit, die die Substanz mit Lauge erhitzt wird, erhält man verschiedene Äquivalentgewichte. Auch die Art der Reaktionsprodukte ist dementsprechend anders.

Bei kürzerer Alkalieinwirkung — es wurde nur bis zur Lösung des Methyl-columbins ca. 2—5 Minuten erwärmt — findet man Äquivalentgewichte von 350—380 und beim Ansäuern läßt sich Methyl-columbin regenerieren.

Im folgenden sind nur die Versuche der energischeren Alkalieinwirkung, die immer im N₂-Strom durchgeführt wurde, näher angegeben.

Methyl-columbin wurde mit bestimmten Mengen Alkohols und 1/10 n NaOH erhitzt. Nach der Titration und dem Übersäuern mit konzentrierter HCl wurde nach längerem Stehen abfiltriert. Den Niederschlag digerierten wir mit kalter 10%iger Na₂CO₃-Lösung. Dabei blieb je nach den Einwirkungsbedingungen eine verschieden große Menge unlöslicher Substanz zurück.

Die in Na₂CO₃ unlösliche Substanz wurde zu 98—99% als Methyl-columbin identifiziert. Neben dieser Substanz waren noch sehr geringe Mengen (1—2%) einer bei ca. 290—300° schmelzenden Substanz enthalten, die noch nicht näher untersucht wurde⁹.

Die oben erhaltene Na₂CO₃-Lösung wurde wieder angesäuert, filtriert und der Niederschlag neuerlich mit Na₂CO₃-Lösung behandelt. Diese Operation wurde solange wiederholt, bis die Substanz in Na₂CO₃ völlig löslich war.

Best. I: 0'0992 g (Präp. III): mit 0'5 cm³ abs. Alkohol und 4'97 cm³ 1/10 n NaOH 6½ Stunden erhitzt. Verbrauch 4'48 cm³ 1/10 n NaOH.

Gef. Äqu.-Gew.: 221'3.

Best. II: 0'2694 g (Präp. II): mit 2 cm³ abs. Alkohol und 15'01 cm³ 1/10 n NaOH 8½ Stunden wie I am Wasserbad auf 80—90° erhitzt. Verbrauch 13'08 cm³ 1/10 n NaOH.

Äqu.-Gew.: 206 (Unlöslicher Rückstand ca. 21 mg).

⁸ Ebenso wie beim Isocolumbin ist es uns nicht gelungen, Methyl-columbinpräparate identischer Drehung zu erhalten. Der Grund für diese Erscheinung ist noch zu erklären.

⁹ Die zur Methylierung verwendeten Präparate von Columbin bzw. von Iso-Columbin waren auf einen Reinheitsgrad von 98—99% gebracht. Auf eine weitere Reinigung wurde hier verzichtet. Aus diesem Grund wird es sich bei der hochschmelzenden Substanz wahrscheinlich um „Methylchasmanthin“ handeln.

Best. III: 0'1509 g (Präp. IV): mit 1 cm^3 abs. Alkohol und 15 cm^3 1/10 n NaOH
9 Stunden zum Sieden erhitzt. Verbrauch 7'91 cm^3 1/10 n NaOH.

Äqu.-Gew.: 190'8 (Unlöslicher Rückstand 1'9 mg).

Ber. Äqu.-Gew. für $C_{21}H_{24}O_6$ (2 alkaliverbrauchende Gruppen): 186.

Die aus der Natriumcarbonatlösung, wie oben beschrieben, ausgefällte *Dicarbonssäure* wurde noch aus verdünntem Alkohol umgelöst. Man erhält sie so in schönen, blättchenförmigen Kristallen, die Kristallwasser enthalten, das ober 100° rascher entfernt wird. Sie zersetzt sich bei 210° unter Kohlensäureabgabe und Bildung eines bisher nicht kristallisiert erhaltenen Zeretzungsproduktes.

Zur Äquivalentgewichtsbestimmung wurde die *Dicarbonssäure* bei 10 mm im Toluoldampf zur Konstanz getrocknet.

3'950 mg Sbst. 2'08 cm^3 1/100 n NaOH.

$C_{21}H_{26}O_7$ (Mol.-Gew. 380) Ber. Äqu.-Gew. 195.

Gef. 189'91.

Der mit Diazomethan hergestellte *Dimethylester* kristallisiert aus verdünntem Alkohol in Blättchen und schmilzt bei 119'5° (ab 116'5° Sintern).

4'213 mg Sbst.: 10'19 mg CO_2 , 2'69 mg H_2O . — 3'682 mg Sbst.: 8'87 mg CO_2 ,
2'29 mg H_2O . — 3'213 mg Sbst.: 4'08 cm^3 1/30 n $Na_2S_2O_3$ -Lösung.

$C_{23}H_{30}O_7$. Ber. C 66'00, H 7'23, OCH_3 22'24.

Gef. „ 65'97, „ 7'15, „ 21'91.

„ 65'67, „ 6'96.

Decarboxylierung des Methyl-columbins.

42'615 mg Methyl-columbin Präp. II wurden in einem gewogenen Glasrohr im Hochvakuum auf 190—210° erhitzt. Dabei tritt Aufschäumen ein und es destilliert eine kristallisierte Substanz in die kälteren Teile des verwendeten Rohres. Nach beendeter Destillation wurde das Rohr zurückgewogen und eine Gewichtsabnahme von 5'066 mg = 11'90% der Einwaage gefunden. Berechnet ist für die Abspaltung von 1 Mol CO_2 für das Mol. $C_{21}H_{24}O_6$ ein Gewichtsverlust von 11'85%.

Das Destillat schmolz bei 193—196° und gab als Rohprodukt folgende Werte:

3'657 mg Sbst.: 9'78 mg CO_2 , 2'54 mg H_2O . — 3'012 mg Sbst.: 1'66 cm^3 1/30 n
 $Na_2S_2O_3$ -Lösung.

Gef. C 72'94, H 7'76, OCH_3 9'49.

Nach dem Umlösen aus Alkohol lag der Schmp. bei 205 bis 206°.

3'847 mg Sbst.: 10'29 mg CO₂, 2'65 mg H₂O.

Gef. C 72'95, H 7'70.

Zur präparativen Herstellung wurde der Versuch noch mehrere Male mit gleichen Ergebnissen wiederholt. Der Schmelzpunkt solcher Präparate lag nach dem Umlösen bei 205—206°. Das *Methyl-decarboxy-columbin* ist in Alkohol schwerer löslich als die anderen Decarboxyprodukte.

3'747 mg Sbst.: 10'07 mg CO₂, 2'46 mg H₂O.

C₂₀H₂₄O₄. Ber. C 73'13, H 7'37, OCH₃ 9'44.

Gef. „ 73'3, „ 7'35.

Das Drehungsvermögen, in trockenem Pyridin bestimmt, ist ziemlich hoch:

$$\alpha_D^{14} = -5'15^{\circ}; l = 0'5 \text{ dm}; c = 2'703. [\alpha]_D^{14} = -381'0^{\circ}.$$

$$\alpha_D^{14} = -4'28^{\circ}; l = 0'5 \text{ dm}; c = 2'231. [\alpha]_D^{14} = -383'7^{\circ}.$$

Alkalibehandlung des Methyl-decarboxy-columbins.

0'1064 g Substanz wurde mit 4 cm³ abs. Alkohol und 10 cm³ 1/10 n NaOH 2 1/2 Stunden am Wasserbad erhitzt. Verbrauch: 3'28 cm³ 1/10 n NaOH.

C₂₀H₂₄O₄. Ber. Äqu.-Gew. 328.

Gef. „ „ 324'4.

Beim Ansäuern fällt eine schön kristallisierte Substanz aus, die bei 221° schmilzt (ab 208° Sintern) und mit *Decarboxy-iso-columbin* keine Depression ergibt. Die Zeiselbestimmung verlief negativ.

Negative Versuche zur Methylierung von Decarboxy-columbin und Decarboxy-iso-columbin.

Weder das Decarboxy-columbin noch das Decarboxy-iso-columbin ließen sich auch unter sehr energischen Bedingungen mit Dimethylsulfat methylieren. Es wurde immer Decarboxy-iso-columbin erhalten.