

296. Ernst Späth und Ludwig Kahovec: Über das Tazettin.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 30. Juli 1934.)

Über die Zwiebeln von *Narcissus Tazetta* L. (Amaryllidaceae) liegen nur wenige chemische Untersuchungen vor¹⁾. Wir haben aus diesem Pflanzen-Material neben anderen Stoffen eine Base $C_{18}H_{21}O_5N$ isoliert, die bei $210-211^0$ schmolz und deren Drehung $[\alpha]_D^{16} = +150.4^0$ betrug. Dieses Alkaloid, welches wir als Tazettin bezeichnen wollen, zeigt eine gewisse Ähnlichkeit mit 2 Basen, nämlich Sekisanin²⁾ und „Base VIII“ von Kondo³⁾, die in dem verwandten Narzissen-Gewächs *Lycoris radiata* Herb. gefunden wurden. Für Sekisanin wurden der Schmp. $207-209^0$ und die Drehung $[\alpha]_D = +114.6^0$ angegeben, die „Base VIII“ schmolz bei $208-209^0$ und besaß die Drehung $[\alpha]_D^{17} = +121.6^0$. Die Analysen der „Base VIII“ lagen den von uns gefundenen Zahlen nahe, während das Sekisanin etwas abweichende Werte lieferte. Wir können daher aus der Literatur nicht entnehmen, ob die „Base VIII“ und das Sekisanin untereinander und mit dem von uns beschriebenen Alkaloid identisch sind.

Im Tazettin, $C_{18}H_{21}O_5N$, fanden wir einen Methoxyl-Rest; die Funktion von 2 weiteren Sauerstoff-Atomen als Methylendioxy-Gruppe konnten wir durch die Kaliumpermanganat-Oxydation des Alkaloids sicherstellen, bei der eine Säure entstand, die durch den Schmelz- und Misch-Schmp. ihres Anhydrids ($177-180^0$) und ihres Methylimids (231^0) als Hydrastsäure (4,5-Methylendioxy-phthalsäure) erkannt werden konnte. Zu Vergleichs-Zwecken haben wir die bisher wenig untersuchte 3,4-Methylenedioxy-phthalsäure (*o*-Hydrastsäure) hergestellt, indem wir das *vic.* Methylendioxy-phthalid (6,7-Methylendioxy-phthalid)⁴⁾ mit Kaliumpermanganat oxydierten⁵⁾. Das Anhydrid der so gewonnenen *o*-Hydrastsäure schmolz bei 170.5^0 . Die Angabe von Barger und Girardet⁶⁾, welche für dieses Anhydrid den Schmp. 111^0 fanden, halten wir für unrichtig. Wir führten das Anhydrid auch in das zugehörige Methylimid über, das bei $212-213^0$ schmolz und mit einem von uns aus Chelidonin⁷⁾ gewonnenen Präparat der gleichen Konstitution identisch war.

Bei der Zinkstaub-Destillation von Tazettin konnten wir aus den basischen Anteilen des Destillates eine Verbindung isolieren, die den Schmp. $102-103^0$ zeigte und durch die Mischprobe und die Analyse als Phenanthridin erkannt wurde. Im Gemisch mit *1*-Phenyl-isochinolin trat dagegen eine starke Schmelzpunkts-Depression ein. Das zum Vergleich

¹⁾ Jourdain, Buchners Repert. Pharmaz. **19**, 338 [1840]; C. **1840**, 605. — T. Yamanouchi, Journ. pharmac. Soc. Japan **1902**, 986 (zit. nach Arch. Pharmaz. **251**, 357 [1913]).

²⁾ K. Morishima, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **40**, 221 [1897]; C. **1898**, II 254. — H. Kondo u. K. Tomimura, Journ. pharmac. Soc. Japan **1927**, Nr. 545, 82; C. **1927**, II 1851.

³⁾ H. Kondo, K. Tomimura u. S. Ishiwatari, Journ. pharmac. Soc. Japan **52**, 51 [1932]; C. **1932**, II 877.

⁴⁾ W. H. Perkin u. V. M. Trikojus, Journ. chem. Soc. London **1926**, 2925.

⁵⁾ E. Späth u. H. Holter, B. **60**, 1897 [1927].

⁶⁾ G. Barger u. A. Girardet, Helv. chim. Acta **14**, 499 [1931].

⁷⁾ E. Späth u. F. Kuffner, B. **64**, 1125 [1931].

benötigte Phenanthridin haben wir nach Pictet und Hubert⁸⁾ aus *o*-Amino-diphenyl hergestellt. Die Reduktion des *o*-Nitro-diphenyls mit Zinn und Salzsäure verlief glatt, während Hübner und Lüddens⁹⁾ angaben, daß dabei Chlor in die Molekel eintrete.

Den weitestgehenden Einblick in die Konstitution des Tazettins ermöglichte uns der Hofmannsche Abbau der Base. Das leicht darstellbare Jodmethyлат lieferte eine linksdrehende Methinbase $C_{18}H_{19}O_4N$, die über ihr bei 171^0 schmelzendes Pikrat gereinigt werden konnte. Die aus der Bruttoformel ersichtliche Verminderung der Zahl der Sauerstoff-Atome stand mit dem Befund in bestem Einklang, daß die Methinbase methoxylfrei war. Diese spontane Abspaltung von Methylalkohol war von der Bildung eines neuen aromatischen Ringes begleitet; denn die Methinbase gab bei der Kaliumpermanganat-Oxydation eine bei 117^0 schmelzende Säure, die im Gemisch mit Benzoesäure keine Schmelzpunkts-Depression zeigte. Zur Sicherung der Identität kondensierten wir die Abbausäure mit *o*-Phenyldiamin; das Reaktionsprodukt zeigte den Schmelzpunkt des 2-Phenyl-benzimidazols¹⁰⁾ ($282\text{--}285^0$) und war nach der Mischprobe mit dieser Verbindung identisch. Aus Tazettin selbst konnten wir keine Benzoesäure erhalten. Das Jodmethyлат der Methinbase wurde neuerdings nach Hofmann abgebaut und ergab eine stickstoff-freie, optisch inaktive Verbindung, die z. T. krystallisierte. Die Krystalle schmolzen bei 101^0 und besaßen die Zusammensetzung $C_{14}H_{12}O_3$. In dieser Verbindung konnte man die Anwesenheit des Hydrastsäure- und des Benzoesäure-Komplexes voraussetzen und unter Berücksichtigung ihrer Bruttoformel die Konstitution des 6-Phenyl-piperonylalkohols vermuten. Wir haben diesen bisher unbekannten Alkohol dargestellt, indem wir 6-Brom-piperonal¹¹⁾ und Jod-benzol mittels Naturkupfers C zum 6-Phenyl-piperonal (Schmp. 87^0) kondensierten und dieses der Disproportionierung nach Cannizzaro unterwarfen. Der 6-Phenyl-piperonylalkohol schmolz bei $102\text{--}103^0$ und gab mit dem Endprodukt des Hofmannschen Abbaus von Tazettin keine Schmelzpunkts-Depression, womit die Identität der beiden Stoffe festgestellt ist.

Die bisher besprochenen Resultate ermöglichen uns in folgender Weise die Aufstellung einer Teilformel (I) für das Tazettin: Das Grundskelett des Alkaloids bildet Phenanthridin, das bei der Zinkstaub-Destillation verhältnismäßig reichlich auftritt. Die Bildung von Hydrastsäure bei der Oxydation des Tazettins ist auf den mit 2 *o*-ständigen C-Atomen verbundenen Benzolring A zurückzuführen, welcher daher die Methylendioxygruppe in der angegebenen Stellung trägt. Das Beispiel des Chelidonins zeigt, daß Alkaloide, welche einen partiell hydrierten Phenanthridin-Komplex enthalten, beim Hofmannschen Abbau Ringöffnung an der punktierten Stelle geben; dabei tritt eine Doppelbindung in den hydrierten Kern B ein. In unserem Falle wurde gleichzeitig Abspaltung einer Molekel Methylalkohol und Entstehung eines Phenylrestes beobachtet, was einerseits aus den Analysen der Methinbase (II), andererseits aus dem Auftreten von Benzoesäure bei der Oxydation

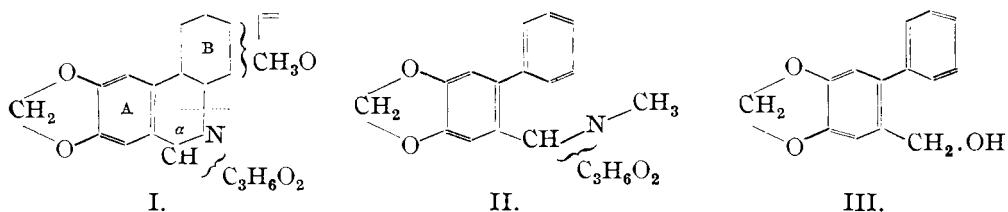
⁸⁾ A. Pictet u. A. Hubert, B. **29**, 1182 [1896].

⁹⁾ H. Hübner u. H. Lüddens, A. **209**, 349 [1881].

¹⁰⁾ R. Walther u. Th. v. Pulawski, Journ. prakt. Chem. [2] **59**, 251 [1899].

¹¹⁾ A. M. Bleakly Orr, R. Robinson u. M. M. Williams, Journ. chem. Soc. London **111**, 947 [1917]; vergl. A. H. Parijs, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **49**, 28 [1930].

derselben hervorgeht. Die Bildung des Phenylrestes ist dann verständlich, wenn im Kern B des Tazettins die Methoxylgruppe und eine Doppelbindung



vorhanden sind; über die Lage derselben können wir keine verlässliche Aussage machen. Die Anwesenheit der Doppelbindung ist experimentell nicht weiter erwiesen. Den Hydrastsäure-Komplex und die Phenylgruppe finden wir erwartungsgemäß im Endprodukt des Hofmannschen Abbaues, dem 6-Phenyl-piperonylalkohol (III), wieder. Der Einbau eines N-Atoms in das Gerüst des 6-Phenyl-piperonylalkohols führt zwangslös zum Phenanthridin-System, womit das Ergebnis der Zinkstaub-Destillation, das für sich allein nicht sehr beweiskräftig wäre, bestens bestätigt wird.

Da die Methylimid-Bestimmung nicht völlig beweisend erscheint, kann über den Bindungsort der 3 letzten Kohlenstoff-Atome des Tazettins keine sichere Aussage gemacht werden. Wir vermuten, daß sie entweder als sauerstoff-haltiger Rest am N-Atom des Alkaloids angeordnet sind, oder daß ein C-Atom einer Methylimid-Gruppe angehört und die beiden anderen an das α -C-Atom gebunden sind, oder daß schließlich dieser Komplex einen Ring zwischen dem N-Atom und dem α -C-Atom bildet. Sicher ist, daß dieser Rest 2 Sauerstoff-Atome trägt und mit der optischen Aktivität des Tazettinmethins (II) in Zusammenhang steht.

Infolge der geringen, uns zur Verfügung stehenden Menge der Base (2.5 g) konnten nur wenige Versuche, stets in kleinstem Maßstabe, unternommen werden. Der Mangel an Material veranlaßt uns auch, das Problem unvollendet zu veröffentlichen, bis wir wieder neue Alkaloid-Mengen beschafft haben werden.

Beschreibung der Versuche.

Isolierung und Eigenschaften von Tazettin.

Die zerkleinerten, getrockneten Zwiebeln von *Narcissus Tazetta L.*, welche im Frühling 1917 auf den Brionischen Inseln (Orsera) gesammelt worden waren, wurden mehrmals mit Äthylalkohol ausgekocht und der Auszug nach dem Eindampfen im Vakuum in verd. Salzsäure gelöst. Nach dem Filtrieren wurde mit Äther ausgeschüttelt, um die nicht-basischen Anteile zu entfernen. Die saure Lösung wurde alkalisch gemacht und mit Äther oder besser Chloroform ausgeschüttelt. Der farblose, amorphe Rückstand krystallisierte nach einiger Zeit und schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Methylalkohol und Sublimieren im Hochvakuum (190–200° Luftbad-Temperatur) bei 210–211° im Vak.-Röhrchen. Das Tazettin löst sich in konz. Schwefelsäure braunrot auf; die Färbung geht beim Erwärmen über schmutziggrün in braunviolett über. Löslich in Alkohol, schwer in Äther.

3.141 mg Sbst.: 7.490 mg CO₂, 1.715 mg H₂O (Pregl). — 3.831 mg Sbst.: 9.160 mg CO₂, 2.160 mg H₂O. — 9.648 mg Sbst.: 0.391 ccm N (24°, 747 mm). — 0.1045 g Sbst.:

0.0746 g AgJ (Zeisel). — 4.460 mg Sbst.: 2.080 mg AgJ (nach Trennung von Methoxyl; Herzig-Meyer). — 0.0127 g Sbst. in 0.0845 g Campher: $\Delta = 17.5^\circ$ (Rast).

$C_{18}H_{21}O_5N$. Ber. 65.22, H 6.39, N 4.23, CH_3O 9.37, CH_3N 8.76, M.-G. 331.2.
Gef. 65.03, 65.21, , 6.11, 6.31, , 4.58, , 9.43, , 5.76, , 343.5.

0.2127 g Sbst. auf 10 ccm Chloroform (0.5-dm-Rohr): $\alpha_D^{25} = +1.60^\circ$. — 0.0820 g Sbst. auf 2 ccm Chloroform (1-dm-Rohr): $\alpha_D^{25} = +6.16^\circ$. Daraus $[\alpha]_D^{25} = +150.4^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +150.3^\circ$.

Zur Kontrolle des Äquivalentgewichtes wurde das Tazettin-Chlorhydrat in methylalkohol.-wässriger Lösung dargestellt, im Vakuum-Exsiccator zur Trockne und Gewichts-Konstanz gebracht und die Gewichts-Zunahme festgestellt. 0.3825 g (0.2926 g) Sbst. nahmen um 0.0423 g (0.0329 g) zu. Daraus folgt das Äquivalentgewicht 329.7 (324.4), ber. 331.2. Das Chlorhydrat enthielt 9.69 % Cl, ber. 9.64 % Cl.

Acetylierung: 0.05 g Tazettin wurden mit 2 ccm eines Gemisches von 10 ccm Essigsäure-anhydrid und 2 Tropfen konz. Schwefelsäure 2 Tage bei 20° stehen gelassen. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt und bicarbonat-alkalisch mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther schied beim Eimengen zunächst unverändertes Tazettin aus; in der Mutterlauge fand sich das Acetylprodukt, das nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 125—126.5° schmolz.

Zur Verseifung wurde Acetyl-tazettin 3 Stdn. mit 10-proz. methylalkohol. KOH bei 20° stehen gelassen, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die Mischprobe mit Tazettin gab keine Depression. Dieser Versuch beweist, daß nur O-Acetyl vorhanden ist, kein N-Acetyl.

Abbau-Reaktionen am Tazettin.

40 g Zinkstaub wurden mit einer methylalkohol. Lösung von 0.30 g Tazettin durchfeuchtet und getrocknet. Das bei der Zinkstaub-Destillation im Wasserstoff-Strom erhaltene Destillat wurde in Äther aufgenommen und mit Salzsäure (1:2) ausgeschüttelt. Die salzaure Lösung wurde alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther-Rückstand (0.015 g) wurde bei 120—150° Luftbad-Temperatur und 0.04 mm Druck destilliert. Das Rohprodukt wurde aus Petroläther umgelöst und nochmals destilliert. Schmp. 102—103°; die Mischprobe mit Phenanthridin ergab keine Schmelzpunkts-Depression.

1.135 mg Sbst.: 0.079 ccm N (22° , 751 mm).

$C_{13}H_9N$. Ber. N 7.82. Gef. N 7.96.

Zur Synthese des Phenanthridins wurde zunächst o-Nitro-diphenyl¹⁾ mit gefälltem Zinn und konz. HCl auf dem Wasserbade reduziert. Aus dem Chlorhydrat wurde durch Kochen mit KOH die freie Base gewonnen, ausgeäthert und bei 0.03 mm und 100° (Luftbad) destilliert. Schmp. 43—45°. Nach einem Befund von Hübner²⁾ tritt bei der Reduktion Chlor in die Molekel ein; wir haben uns davon überzeugt, daß fast halogen-freies o-Amino-diphenyl vorliegt. Die Angaben über die Umwandlung dieser Base in Phenanthridin³⁾ konnten wir bestätigen.

0.30 g Tazettin wurden in verd. Schwefelsäure gelöst und mit KOH schwach alkalisch gemacht, ohne daß Trübung auftrat. Bei 15—20° wurden 150 ccm 1-proz. Kaliumpermanganat-Lösung (entspr. 16 O-Atomen) unter fortwährendem Rühren in kleinen Portionen zugesetzt, bis Stabilität eintrat. Der Braunstein wurde mit SO_2 in Lösung gebracht, schwefelsauer gemacht und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mittels ammoniakal. $CaCl_2$ -Lösung von Oxalsäure befreit und das salzsauer gemachte Filtrat

neuerdings mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand wurde bei 0.03 mm und 120—130° (Luftbad) destilliert und aus absol. Äther bei 100° im geschlossenen Rohr umgelöst. Schmp. nach nochmaligem Sublimieren im Hochvakuum: 177—180°. Keine Depression mit Hydrastsäure-anhydrid.

Ein Teil des Oxydationsproduktes wurde in alkohol. Methylamin-Lösung gelöst, eingedampft und 15 Min. auf 180—190° erhitzt. Bei 150—160° (Luftbad) ging das Methylimid im Hochvakuum über und schmolz nach dem Umlösen aus Aceton-Äther bei 231°. Die Mischprobe mit Hydrastsäure-methylimid (Schmp. 235°) gab keine Depression.

Die Abbau-Säure ist sicher von *o*-Hydrastsäure (3.4-Methylen-dioxy-phthalsäure) verschieden: Wir haben 6.7-Methylendioxy-phthalid⁴⁾ mit Kaliumpermanganat oxydiert⁵⁾ und die Säure nach dem Entfärben mit SO₂ und Ansäuern mit HCl mit Äther extrahiert. Der Äther-Extrakt wurde mit 5-proz. Bicarbonat-Lösung ausgeschüttelt, die wäßrige Lösung angesäuert und mit Äther extrahiert. Ein Teil der *o*-Hydrastsäure wurde aus Äther umgelöst. Schmp. im Vak.-Röhrchen 285° unter Gasentwicklung und Verfärbung. Die Hauptmenge der Säure wurde durch Destillation im Hochvakuum bei 170° (Luftbad) in das Anhydrid übergeführt, welches nach mehrmaligem Umlösen aus Chloroform und Hochvakuum-Sublimation bei 170.5° schmolz. Die Mischprobe mit dem Anhydrid der Abbau-Säure gab starke Depression.

3.357 mg Sbst.: 6.890 mg CO₂, 0.760 mg H₂O.

C₉H₄O₅. Ber. C 56.24, H 2.10. Gef. C 55.98, H 2.51.

Das Methylimid der 3.4-Methylendioxy-phthalsäure schmolz nach der Hochvakuum-Sublimation bei 212—213° im Vak.-Röhrchen. Im Gemisch mit einem aus Chelidonin erhaltenen Präparat der gleichen Konstitution⁷⁾ trat keine Schmelzpunkts-Depression ein.

Hofmannscher Abbau von Tazettin.

0.270 g Tazettin wurden mit überschüssigem Jodmethyl in der Bombe 5 Stdn. auf 100° erhitzt; das Jodmethylat (Schmp. im Vak.-Röhrchen bei 220° unt. Zers.) wurde in heißem Wasser gelöst und nach dem Filtrieren mittels Silberoxyds in die quartäre Base übergeführt. Die Lösung wurde bei 10 mm eingedampft und der Rückstand 15 Min. im Vakuum auf 100° erhitzt. Der Äther-Auszug ergab 0.205 g öliger Methinbase. Sie ging bei 0.01 mm und 190—200° Luftbad-Temperatur über.

3.360 mg Sbst.: 8.470 mg CO₂, 1.850 mg H₂O. — 3.149 mg Sbst.: 7.990 mg CO₂, 1.720 mg H₂O. — Die Base enthielt keine Methoxylgruppe.

C₁₈H₁₉O₄N. Ber. C 68.96, H 6.11,
Gef. ., 68.75, 69.20, ., 6.16, 6.11.

0.0230 g Sbst. in 0.436 g Chloroform (0.5-dm-Rohr): $\alpha_D = -1.51^\circ$; daraus $[\alpha]_D^{15} = -40.6^\circ$. Bei der Hochvakuum-Destillation trat keine Racemisierung ein.

Das Pikrat der Methinbase wurde in alkohol. Lösung dargestellt. Es schmolz nach dem Umlösen aus Methylalkohol bei 171° im Vakuum-Röhrchen (unt. Zers.).

3.177 mg Sbst.: 6.190 mg CO₂, 1.215 mg H₂O.

C₂₄H₂₂O₁₁N₄. Ber. C 53.12, H 4.09. Gef. C 53.14, H 4.28.

0.0445 g Methinbase wurden in 1-proz. HCl gelöst, mit verd. KOH neutralisiert und bei 15—20° 13 ccm 1-proz. KMnO₄-Lösung unter Röhren in Portionen zugefügt. Nach Zusatz dieser 10 O-Atomen entsprechenden

Menge blieb die Färbung bestehen. Der Braunstein wurde mittels SO_2 in Lösung gebracht, HCl zugesetzt, mit Äther extrahiert, der Extrakt mittels ammoniakal. CaCl_2 -Lösung von Oxalsäure befreit und das Filtrat nach dem Ansäuern mit HCl mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand wurde bei 1 mm fraktioniert. Bei 90° ging eine Verbindung über, die nach mehrmaligem Destillieren den Schmp. 117° zeigte und mit Benzoësäure in der Mischprobe keine Depression ergab.

Zur Sicherung der Identität wurden 1.2 mg der Abbau-Säure mit 1.1 mg *o*-Phenyldiamin im Vakuum-Röhrchen 6 Stdn. auf 180° erhitzt, das Reaktionsprodukt im Hochvakuum fraktioniert und die bei 180° übergehende Fraktion (Schmp. $282-285^\circ$) durch die Mischprobe als 2-Phenyl-benzimidazol¹⁰⁾ erkannt.

0.07 g Tazettin-methin wurden bei 100° im Rohr 5 Stdn. mit Jod-methyl erhitzt und das Jodmethylat in 50-proz. Methylalkohol mit Silberoxyd zur quartären Base umgesetzt. Das klare Filtrat wurde bei 12 mm eingedampft, der Rückstand noch 15 Min. auf 100° erhitzt und in Äther aufgenommen. Das optisch inaktive Öl (0.035 g) war in Salzsäure unlöslich; es ging bei 0.03 mm und $140-150^\circ$ Luftbad-Temperatur über. Nach längerer Zeit traten Krystalle auf, die nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 101° schmolzen und im Gemisch mit 6-Phenyl-piperonylalkohol (s. u.) keine Depression des Schmelzpunktes erkennen ließen.

2.935 mg Sbst.: 7.900 mg CO_2 , 1.285 mg H_2O . — 2.682 mg Sbst.: 7.240 mg CO_2 , 1.295 mg H_2O .

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Ber. C 73.65, H 5.30.
Gef. .. 73.41, 73.62, .. 4.90, 5.40.

Zur Synthese des 6-Phenyl-piperonylalkohols wurden 4 g 6-Brom-piperonal¹¹⁾ mit 6 g Jod-benzol und 10 g Naturkupfer C 2 Stdn. im CO_2 -Strom auf $210-250^\circ$ erhitzt, das Reaktionsprodukt mit Chloroform ausgezogen und bei 1 mm fraktioniert. Die Fraktion von $150-160^\circ$ erstarrte bald und wurde aus Methylalkohol umgelöst. Das so erhaltene 6-Phenyl-piperonal schmolz bei 87° und gab ein bei 298° unt. Zers. schmelzendes Semicarbazone.

0.03 g 6-Phenyl-piperonal wurden mit 15 ccm 20-proz. methyl-alkohol. KOH 3 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt, dann mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand ging bei 0.03 mm und $140-150^\circ$ Luftbad-Temperatur über und schmolz nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther bei $102-103^\circ$. Ausbeute 0.008 g.

3.213 mg Sbst.: 8.665 mg CO_2 , 1.695 mg H_2O .
 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Ber. C 73.65, H 5.30. Gef. C 73.55, H 5.90.