

390. A. Orechhoff und S. Norkina: Über die Alkaloide von Anabasis aphylla, XI. Mitteil.¹⁾: Über den Hofmannschen Abbau des Aphyllidins.

[Aus d. Alkaloid-Abteil. d. Staatl. Chem.-pharmazeut. Forschungs-Instituts, Moskau.]
(Eingegangen am 30. Oktober 1934.)

In unserer ersten Mitteilung über diesen Gegenstand²⁾ wurde der Hofmannsche Abbau des Aphyllidins, $C_{15}H_{22}N_2O$, beschrieben, der nach 3-maliger Wiederholung zur Abspaltung des basischen Stickstoffatoms in Form von Trimethylamin führte, wodurch bewiesen ist, daß dieses Stickstoffatom gleichzeitig an der Bildung von zwei Ringen beteiligt ist. Immerhin war der Verlauf des Abbaues nicht ganz glatt und bedurfte, worauf wir bereits l. c. hingewiesen haben, noch einer gründlicheren Durcharbeitung.

Während nämlich die erste Phase des Abbaues, die zur Bildung des schön krystallisierten *des-N*-Methyl-aphyllidins führt, leicht und fast quantitativ verläuft, treten bei der zweiten Phase bereits Komplikationen ein, insofern, als das zu erwartende *des-N*-Dimethyl-aphyllidin einen öligen, in ziemlich weiten Grenzen siedenden Körper darstellt, der offensichtlich nicht einheitlich ist und ein öliges Jodmethylat liefert. Damals wurde auf diesen Umstand wenig Wert gelegt, da uns zunächst das Endresultat interessierte; der Körper wurde deshalb ohne weitere Reinigung der dritten Phase des Abbaues unterworfen, wobei die zu erwartende Trimethylamin-Abspaltung zwar eintrat, das entstandene Produkt aber durchaus nicht einheitlich war und, nach seinem Stickstoffgehalt zu urteilen, ein Gemisch von Hemibase und anderen stickstoff-reicheren Substanzen darstellte. Wir haben nun die Reaktion eingehender studiert, wobei es uns gelungen ist, auch die Zwischenkörper in reiner Form zu fassen und den ganzen Abbau einheitlich zu Ende zu führen.

Die erste Stufe des Abbaues, sowie die Darstellung des *des-N*-Methyl-aphyllidin-Jodmethylats wurden nach den l. c. gegebenen Vorschriften durchgeführt und die früheren Angaben vollständig bestätigt gefunden. Es wurde weiter konstatiert, daß die erste und zweite Abbau-Stufe sich auch durch Kochen der Jodmethylate mit methylalkoholischem Kali ebenso glatt durchführen lassen, wie die l. c. beschriebene Zersetzung mit Silberhydroxyd.

Das so erhaltene *des-N*-Dimethyl-aphyllidin, das in einem Intervall von 15–20° überging, konnte nun durch Überführung in das Perchlorat in zwei Teile zerlegt werden; das direkt ausfallende, schwerlösliche Perchlorat gab durch Zersetzen mit Natronlauge die nunmehr reine *des*-Dimethylbase, während das regenerierte *des*-Methyl-aphyllidin, welches ein leicht lösliches Perchlorat gibt, in der Mutterlauge blieb. Die reine *des*-Dimethylbase ging nunmehr in engen Grenzen (2°) über und gab ein krystallinisches Jodmethylat (Schmp. 121–122°), während früher an der entsprechenden Stelle nur ein öliges, nicht krystallisierbares Jodmethylat resultierte. Die Spaltung dieses Jodmethylats mit methylalkohol. Kali gab nun, unter Trimethylamin-Abspaltung, das reine Hemi-aphyllidylen, $C_{15}H_{19}NO$ — ein kaum basisches Öl, das sich leicht polymerisiert und dunkel färbt.

¹⁾ X. Mitteil.: B. 67, 1845 [1934].

²⁾ Orechhoff u. Menschikoff, B. 65, 234 [1932].

Da dieser Körper zum weiteren Abbau wenig einladende Eigenschaften aufwies, wurde nun der Hofmannsche Abbau unter Hydrierung der Zwischenstufen durchgeführt.

In der vorhergehenden Mitteilung³⁾ haben wir gezeigt, daß das Aphyllidin eine Doppelbindung enthält, die sich katalytisch, wenn auch ziemlich träge, hydrieren läßt.

Als wir nun das *des-N*-Methyl-aphyllidin, welches ja infolge des Hofmannschen Abbaues noch eine zweite Doppelbindung aufweisen müßte, der katalytischen Hydrierung unterworfen, zeigte sich, daß es auffallenderweise nicht vier, sondern nur zwei Wasserstoffatome aufnahm. Das so erhaltene, schön krystallisierte Dihydro-*des-N*-methyl-aphyllidin gab ein krystallinisches Jodmethylat, welches, mit Silberoxyd entjodet (vom alkohol. Kali wird es nicht angegriffen), bei der Destillation ein unscharf (innerhalb 8°) siedendes Öl lieferte. Es gelang auch hier, aus dem Gemisch mit Hilfe des schwerlöslichen Perchlorats das Dihydro-*des*-dimethyl-aphyllidin rein abzuscheiden. Als nun versucht wurde, diesen Körper (der, seiner Bildungsweise zufolge, zwei Doppelbindungen aufweisen müßte) weiter zu hydrieren, stellte sich heraus, daß er sich dem katalytisch angeregten Wasserstoff gegenüber durchaus passiv verhält. Um nun zu prüfen, ob diese Nicht-hydrierbarkeit etwa durch eine ungenügende Aktivität des verwendeten Katalysators verursacht wäre, haben wir auch das oben beschriebene, nicht-hydrierte *des-N*-Dimethyl-aphyllidin (über das Perchlorat gereinigt) unter denselben Bedingungen der Hydrierung unterworfen. Die Reaktion blieb aber auch hier bei der Addition von zwei Wasserstoffatomen stehen, und es resultierte dasselbe Dihydro-*des-N*-dimethyl-aphyllidin wie oben (beide Basen wurden mittels ihrer Perchlorate und Jodmethylate miteinander verglichen und identifiziert). Durch dieses Resultat wird die oben erwähnte Eventualität ausgeschlossen. Der Hofmannsche Abbau des mit Silberoxyd entjodeten Dihydro-*des-N*-dimethyl-aphyllidin-Jodmethylats gab, unter Trimethylamin-Abspaltung, das Dihydro-hemi-aphyllidylen, $C_{15}H_{21}NO$, in Form eines fast neutralen, beständigen Öles. Unterwirft man letzteres der katalytischen Hydrierung, so nimmt es vier Wasserstoffatome auf, so daß man schließlich zum Hexahydro-hemi-aphyllidylen, $C_{15}H_{25}NO$, kommt. Normalerweise müßte das Hemi-aphyllidylen, $C_{15}H_{19}NO$, vier Doppelbindungen aufweisen; von diesem sind aber nur drei hydrierbar, während eine von ihnen sich bis zum Schluß passiv verhält. Das so erhaltene Hexahydro-hemi-aphyllidylen stellt ein hell-grünliches, an der Luft beständiges Öl dar, mit dessen weiterem Abbau wir noch beschäftigt sind.

Vom stereochemischen Standpunkte aus, verdient hervorgehoben zu werden, daß im Verlauf des Hofmannschen Abbaues die optische Aktivität bei seiner zweiten Stufe verschwindet, so daß sowohl das *des*-Dimethyl- als auch das Dihydro-*des*-dimethyl-aphyllidin optisch inaktiv ist.

Außer dem Hofmannschen Abbau haben wir auch den Bromcyan-Abbau des Aphyllidins nach J. v. Braun begonnen. Das Aphyllidin nimmt in siedender Benzol-Lösung leicht und glatt 1 Mol. Bromcyan unter Bildung des schön krystallisierten Brom-cyanamids auf. Dessen Entbromung gelingt ohne Schwierigkeit, und zwar sowohl auf katalytischem

³⁾ X. Mittel.: Orechhoff u. Norkina, B. **67**, 1845 [1934].

Wege mit Palladium-Calciumcarbonat, als auch mit Zinkstaub und Essigsäure. Dagegen machte uns die Verseifung des Cyanamids Schwierigkeiten; beim Erhitzen mit 70-proz. Schwefelsäure auf 165–170° resultierte ein Körper, dessen Eigenschaften denen der zu erwartenden sekundären Base durchaus nicht entsprachen. Diese Versuche werden fortgesetzt.

Beschreibung der Versuche.

(mitbearbeitet von T. Maximowa).

Hofmannscher Abbau des Aphyllidins.

Aphyllidin-Jodmethylat: Das Aphyllidin wird in Methylalkohol gelöst, mit Jodmethyl (20 % Überschuß) versetzt und in der Kälte stehen gelassen. Nach 3–4 Stdn. ist das Jodmethylat in farblosen Nadeln auskrystallisiert. Schmp. 223–225° (nach 1-maligem Umlösen aus Methylalkohol). Ausbeute 90 % d. Th.

1.525 g Subst., in Wasser zu 15 ccm gelöst ($l=1$): $\alpha_D = +1.00^\circ$; $[\alpha]_D = +9.80^\circ$.

des-N-Methyl-aphyllidin: 68 g Aphyllidin-Jodmethylat wurden mit einer Lösung von 53 g Kali in 215 ccm Methylalkohol versetzt und 10 Stdn. auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht. Der Alkohol wurde vollständig abdestilliert (zum Schluß im Vakuum), der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und mehrmals ausgeäthert. Nach dem Abdestillieren des mit Pottasche getrockneten Äthers, bleibt die *des*-Base krystallinisch zurück und wird durch Umlösen aus heißem Petroläther gereinigt. Ausbeute 80 % d. Th. Schmp. 121–122°.

0.4114 g Subst., in Methylalkohol zu 8.3 ccm gelöst ($l=1$): $\alpha_D = -0.90^\circ$; $[\alpha]_D = -18.10^\circ$.
Das *des-N*-Methyl-aphyllidin gibt kein schwerlösliches Perchlorat.

des-N-Methyl-aphyllidin-Jodmethylat: Wurde nach der früher beschriebenen Methode in methylalkohol. Lösung dargestellt und aus heißem Wasser umgelöst. Bei vielfachen wiederholten Darstellungen dieses Körpers haben wir den früher festgestellten doppelten Schmelzpunkt (115° und 225°) niemals beobachtet: alle unsere Präparate schmolzen bei 224–225°. Ausbeute 92 % d. Th.

des-N-Dimethyl-aphyllidin: 145 g *des-N*-Methyl-aphyllidin-Jodmethylat wurden mit einer Lösung von 145 g Kali in 725 ccm Methylalkohol 20 Stdn. auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht, der Alkohol abdestilliert und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Nach dem Abdestillieren des mit Pottasche getrockneten Äthers hinterblieb ein dickes Öl, das zwischen 230–238° (5 mm) überging.

Trennung mittels der Perchlorate: Das bei der Spaltung erhaltene Basen-Gemenge wurde in verd. Salzsäure gelöst und die schwach kongo-saure Lösung mit einer gesättigten wäßrigen Natriumperchlorat-Lösung versetzt; beim Umrühren krystallisierte das schwerlösliche Perchlorat aus. Es wurde abgesaugt und aus Methylalkohol umkrystallisiert. Schmp. 180 bis 182°. Das reine Perchlorat wurde in warmem Wasser gelöst und mit 25-proz. Ammoniak alkalisch gemacht, wobei sich sofort ein dickes Öl ausschied, das mit Äther aufgenommen wurde. Die mit Pottasche getrocknete Äther-Lösung hinterließ ein dickes, hellgelbes Öl, das bei 240–242° (5 mm) überging. Dieser Körper erwies sich als völlig optisch-inaktiv.

Jodmethylat: Die methylalkohol. Lösung der obigen Base wurde mit überschüssigem Jodmethyl versetzt und bis zum Verschwinden der alkali-

schen Reaktion unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdestillieren des Methylalkohols blieb das Jodmethylat als gelbes, amorphes Pulver zurück, das sich aus Alkohol-Aceton in hellgelben Kryställchen vom Schmp. 121—122° erhalten ließ.

Hemi-aphyllidylen: 6 g des Jodmethylats vom Schmp. 121—122° wurden in methylalkohol. Lösung mit Silberhydroxyd (aus 2.5 g Silbernitrat) versetzt und bis zum Verschwinden der Jod-Ionen geschüttelt. Die Lösung wurde filtriert, der Alkohol auf dem Wasserbade verjagt und der Rückstand im Vakuum überdestilliert, wobei starke Trimethylamin-Entwicklung zu bemerken war. Die destillierte Substanz stellte ein dickes Öl dar, das bei der Analyse folgende Werte ergab:

4.782, 4.716 mg Sbst.: 0.299 ccm N (22°, 752 mm), 0.294 ccm N (23°, 753 mm).

$C_{15}H_{19}NO$. Ber. N 6.11. Gef. N 7.02, 6.98.

Es wurde versucht, den Körper durch Aufnehmen in Äther und Auswaschen mit verd. Salzsäure weiter zu reinigen. Nach dem Abdestillieren des getrockneten Äthers blieb ein dickes Öl zurück, das sich rasch in einen bräunlichen, amorphen Firnis verwandelte. Es scheint also durch die Behandlung mit Säure Polymerisation eingetreten zu sein. Alle Krystallisations-Versuche blieben erfolglos.

Hofmannscher Abbau unter Hydrierung der Zwischenprodukte.

Dihydro-*des-N*-methyl-aphyllidin: 11 g *des-N*-Methyl-aphyllidin wurden in 50 ccm $n/1$ -Salzsäure gelöst und mit Hilfe des Adamsschen Platinoxid-Katalysators (aus 1 g H_2PtCl_6) bei 15—20° hydriert. Die Hydrierung nahm 5 Stdn. in Anspruch und kam nach Aufnahme von 1 l Wasserstoff (ber. 945 ccm) zum Stillstand. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum konzentriert, mit 50-proz. Natronlauge stark alkalisch gemacht und mehrmals ausgeäthert. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb eine fast farblose Krystallmasse. Aus heißem Petroläther erhielt man farblose Nadeln, die fast bei derselben Temperatur wie das *des*-Methyl-aphyllidin, nämlich bei 118—120°, schmolzen. Ein Gemisch beider gab aber eine Depression des Schmp. auf 90—95°. Das Dihydro-*des-N*-methyl-aphyllidin liefert in schwach saurer Lösung kein schwerlösliches Perchlorat. Ausbeute 8 g.

0.1334, 0.1525 g Sbst.: 0.3587, 0.4027 g CO_2 , 0.1200, 0.1374 g H_2O .

$C_{16}H_{26}N_2O$. Ber. C 73.29, H 9.92.

Gef. „ 73.30, 73.09, „ 10.07, 10.08.

Jodmethylat: 15 g Dihydrobase wurden in 30 ccm Methylalkohol gelöst, mit 8 ccm Jodmethyl versetzt und bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion unter Rückfluß gekocht. Nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser schmolz der Körper bei 234—235° (unt. Zers.). Ein Gemisch mit dem *des-N*-Methyl-aphyllidin-Jodmethylat (Schmp. 225—226°) verflüssigte sich schon gegen 215—216°. Ausbeute 17 g.

Dihydro-*des-N*-dimethyl-aphyllidin.

a) Durch Abbau des Dihydro-*des-N*-methyl-aphyllidin-Jodmethylats: 30 g des Jodmethylats vom Schmp. 234—235° wurden in Methylalkohol gelöst und mit frisch gefälltem Silberhydroxyd bis zum Verschwinden der Jod-Ionen geschüttelt⁴⁾. Die filtrierte Lösung wurde im Vakuum verdampft, der Rückstand im Vakuum übergetrieben und so in Form

⁴⁾ Methylalkohol. Kali ist ohne Wirkung auf dieses Jodmethylat.

eines hellgelben Öles erhalten, das innerhalb 8° bei $221-229^{\circ}$ (5 mm) überging. Das Öl wurde in 20-proz. Salzsäure gelöst und die schwach kongo-saure Lösung mit konz. Natriumperchlorat-Lösung versetzt, wobei sofort ein farbloser, krystallinischer Niederschlag entstand. Das abgesaugte und aus heißem Wasser mit Tierkohle umgelöste Perchlorat schmolz bei $209-210^{\circ}$. Das in warmem Wasser gelöste Salz wurde mit 50-proz. Natronlauge zersetzt und die Base mit Äther ausgeschüttelt. Beim Abdestillieren des letzteren hinterblieb ein öliges Rückstand, der bei $218-220^{\circ}$ (5 mm) überging.

0.1917, 0.1810 g Sbst.: 0.3579, 0.4918 g CO_2 , 0.1187, 0.1652 g H_2O .

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$. Ber. C 73.91, H 10.13.

Gef. „ 74.11, 74.10, „ 10.09, 10.21.

Das Dihydro-*des-N*-dimethyl-aphyllidin ist optisch-inaktiv. Mit Hilfe des Adamsschen Katalysators läßt es sich bei $15-20^{\circ}$ nicht hydrieren; trotz stundenlangem Schütteln war keine Spur von Wasserstoff-Absorption zu bemerken.

Jodmethylat: Versetzt man die in Aceton gelöste Base mit Jodmethyl, so tritt sofort eine fast explosions-artige Reaktion ein, und der Kolben-Inhalt erstarrt zu einer weißen Krystallmasse, die, abgesaugt und mit Aceton gewaschen, bei $194-195^{\circ}$ schmilzt⁵⁾.

b) Durch Hydrierung des *des-N*-Dimethyl-aphyllidins: 15 g analysen-reines *des-N*-Dimethyl-aphyllidin (über das Perchlorat gereinigt) wurden in n_{11} -Salzsäure gelöst, die schwach kongo-saure Lösung mit dem Adamsschen Katalysator versetzt und mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme von 1.5 l H_2 (ber. für 1 Mol. 1226 ccm) kam die Absorption zum Stillstand. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und der üblichen Aufarbeitung wurde Dihydro-*des-N*-dimethyl-aphyllidin erhalten, das wir mit Hilfe seines Perchlorats und Jodmethylats mit dem oben beschriebenen Produkt identifizierten.

Dihydro-hemi-aphyllidylen: 11 g Dihydro-*des-N*-dimethyl-aphyllidin-Jodmethylat wurden in Methylalkohol gelöst und mit frisch gefälltem Silberhydroxyd entjodet. Die filtrierte Lösung wurde eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert, wobei unter starker Trimethylamin-Entwicklung ein gelbes, dickflüssiges Öl überging. Ausbeute 6 g. Das Produkt wurde in Äther aufgenommen, mit 1-proz. Salzsäure mehrmals gewaschen, über Pottasche getrocknet und im Vakuum destilliert. Sdp. 206 bis 207° (8 mm).

0.2088, 0.2015 g Sbst.: 0.5932, 0.5744 g CO_2 , 0.1711, 0.1652 g H_2O . — 5.112, 5.547 mg Sbst.: 0.272 ccm N (26° , 750 mm), 0.297 ccm N (26° , 750 mm).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$. Ber. C 77.92, H 9.09, N 6.06.

Gef. „ 77.48, 77.74, „ 9.17, 9.17, „ 5.84, 5.88.

Hexahydro-hemi-aphyllidylen: 30 g Dihydro-hemi-aphyllidylen wurden in methylalkohol. Lösung mit Hilfe des Adamsschen Katalysators (aus 3 g H_2PtCl_6) bei $15-20^{\circ}$ hydriert. Die Wasserstoff-Absorption verlief sehr rasch: in 1 Stde. wurden 6 l aufgenommen (ber. für 4 Wasserstoffatome 5820 ccm), worauf die Absorption zum Stillstand kam. Der Katalysator wurde abfiltriert und der Alkohol im Vakuum abdestilliert. Der ölige Rück-

⁵⁾ Eine so heftige Reaktion mit Jodmethyl haben wir bei keinem der Körper dieser Reihe beobachtet. Sie ist für diese Dihydro-Base äußerst charakteristisch.

stand ging bei 206–207° (8 mm) in Form eines hellgrünlichen Öles über. Unlöslich in Wasser und verd. Säuren. An der Luft sehr beständig. Gibt keine krystallisierbaren Salze.

0.1329, 0.1625 g Sbst.: 0.3788, 0.4555 g CO₂, 0.1252, 0.1496 g H₂O.

C₁₅H₂₅NO. Ber. C 76.59, H 10.63.

Gef. „ 76.50, 76.45, „ 10.54, 10.30.

Einwirkung von Bromcyan auf Aphyllidin.

10 g Aphyllidin wurden in 50 ccm wasser-freiem Benzol gelöst und in die unter Rückfluß siedende Lösung tropfenweise (im Verlauf von 1 Stde.) eine Lösung von 4.3 g Bromcyan in 20 ccm Benzol hinzugegeben. Das Benzol wurde dann im Vakuum abdestilliert und der krystallinisch erstarrte Rückstand aus heißem Ligroin gelöst. Schöne, farblose Nadeln. Schmp. 116–117°. Ausbeute 13 g.

0.6240 g Sbst., in Alkohol zu 10 ccm gelöst (l = 1): $\alpha_D = +2.4^\circ$; $[\alpha]_D = +38.40^\circ$.

4.043 mg Sbst.: 0.421 ccm N (14°, 741 mm).

C₁₆H₂₂N₃OBr. Ber. N 11.93. Gef. N 11.94.

Reduktion des Brom-cyanamids: 5g Brom-cyanamid wurden in 90 ccm 60-proz. Essigsäure gelöst, mit 23 g Zinkstaub versetzt und 26 Stdn. zum Sieden erhitzt, während welcher Zeit allmählich noch 90 ccm Essigsäure hinzugetropft wurden. Der Zink-Schlamm wurde dann abgesaugt, das Filtrat im Vakuum vollständig eingedampft, mit 25-proz. Kalilauge versetzt und mehrmals ausgeäthert. Nach dem Trocknen über Pottasche hinterließ der Äther 3.3 g (86 % d. Th.) eines dunkelgelben, halogen-freien Öles. Die katalytische Reduktion mit Palladium-Calciumcarbonat (nach Busch und Stoewe) in methylalkohol. Lösung (3 g Brom-cyanamid in 200 ccm Methanol) verlief rasch und ergab ebenfalls ein hellgelbes, halogen-freies Öl.

Verseifungs-Versuch: 13 g Aphyllidin-Cyanamid wurden mit 260 ccm 70-proz. Schwefelsäure 13 Stdn. im Ölbad auf 165–170° (Thermometer in der Flüssigkeit) erhitzt, wobei die Lösung sich dunkel färbte. Nach dem Erkalten wurde mit 50-proz. Natronlauge stark alkalisch gemacht. Äther nahm aber aus dieser Lösung nichts auf. Es wurde deshalb mit Salzsäure wieder schwach angesäuert, im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand mit absol. Alkohol ausgekocht, der beim Abdampfen farblose Krystalle vom Schmp. 260–265° lieferte.

0.1193 g Sbst.: 0.2266 g CO₂, 0.0899 g H₂O.
