

108. Venancio Deulofeu: Untersuchungen über argentinische Pflanzen, XII. Mittell.: Erythratidin, ein neues Alkaloid von *Erythrina falcata**) **)

[Laboratorio de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales und Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, Buenos Aires, Argentina]

(Eingegangen am 14. Februar 1952)

Aus Extrakten des Samens von *Erythrina falcata* wurde ein neues sogenanntes „freies“ Alkaloid der Formel $C_{19}H_{25}O_4N$ isoliert. Bei seiner Oxydation entsteht *m*-Hemipinsäure-imid; seine Struktur ist nahe verwandt mit der der anderen freien und gebundenen Alkaloide, die in der Gattung *Erythrina* vorkommen.

Erythrina falcata ist eine der drei *Erythrina*-Arten, die in Argentinien vorkommen; sie gedeiht in den nördlichen Teilen des Landes. Aus den Extrakten ihres Samens haben R. A. Gentile und R. A. Labriola¹⁾ eine kristallisierte Hydrojodid-Fraktion isoliert, die den freien Alkaloiden entspricht; sie haben außerdem die in Freiheit gesetzten Alkaloide²⁾ Erysopin (II), Erysodin (III) und Erysovin (IV) charakterisiert, die in gleichartigen Extrakten auch anderer *Erythrina*-Arten angetroffen werden.

Aus den Fraktionen der freien Alkaloide aus den Samenextrakten verschiedener *Erythrina*-Arten sind bis jetzt drei Basen isoliert worden: Erythramin (VII)³⁾, Erythralin (VIII) und Erythratin (VI)⁴⁾. Wenn es nun auch durchaus möglich ist, daß alle freien Alkaloide gewöhnlich gemeinsam in den Samen vorkommen, so sind doch, soweit wir wissen, die genannten drei freien Basen bisher nur in Samenextrakten von zwei *Erythrina*-Arten, nämlich von *Erythrina glauca*⁴⁾ und *Erythrina crista galli*⁵⁾ charakterisiert worden.

Bei dem Versuch, die rohen Hydrojodide der freien Basen aus einem Samenextrakt von *E. falcata* zu isolieren, wurde ein weißer, kristalliner Niederschlag erhalten, der zunächst für das Hydrojodid des Erythratins gehalten wurde, das im Gegensatz zu den Hydrojodiden der anderen freien Alkaloide Erythramin und Erythralin, die gelbe bzw. gelborange Kristalle bilden, farblos ist. Die weitere Untersuchung dieses Hydrojodids zeigte jedoch, daß das Salz sich von einem neuen Alkaloid der Formel $C_{19}H_{25}O_4N$ ableitet, dem wir den Namen Erythratidin gegeben haben. Die Base liefert ein leicht kristallisierendes, charakteristisches Pikrat und ein Jodmethylat. Sie besitzt drei Methoxygruppen, aber keine Methylgruppe am Stickstoff. Bei der Oxydation

*) Herrn Geheimrat Professor Dr. H. Wieland zum 75. Geburtstag gewidmet.

**) In einem der Hauptvorträge auf dem XII. Internationalen Kongreß für reine und angewandte Chemie in New York (1951) wurde dieses Alkaloid als „Erythradin“ bezeichnet. Um Verwechslungen mit anderen *Erythrina*-Alkaloiden zu vermeiden, wurde diese Bezeichnung jetzt in „Erythratidin“ geändert.

¹⁾ Journ. org. Chem. 7, 136 [1942].

²⁾ Zur Bestimmung der Begriffe „freie“ und „in Freiheit gesetzte“ Alkaloide siehe K. Folkers u. F. Koniuszy, Journ. Amer. chem. Soc. 62, 1677 [1940].

³⁾ K. Folkers u. F. Koniuszy, Journ. Amer. chem. Soc. 61, 1233 [1939].

⁴⁾ K. Folkers u. F. Koniuszy, Journ. Amer. chem. Soc. 62, 437 [1940].

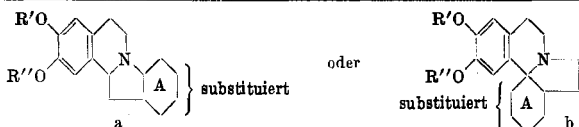
⁵⁾ V. Deulofeu, R. A. Labriola, E. Hug, M. Fondovila u. A. Kauffmann, Journ. org. Chem. 12, 486 [1947].

von Erythratidin wurde *m*-Hemipinsäure (IX) erhalten, die in Form ihres Imids und Methylimids charakterisiert wurde.

In den anderen freien Alkaloiden Erythratin (VI), Erythramin (VII) und Erythralin (VIII) sind die *o*-ständigen methylierten phenolischen Hydroxyle, die im Erythratidin die Entstehung von *m*-Hemipinsäure bei der Oxydation erklären, durch eine Methylenbrücke verknüpft: bei der Oxydation von Erythralin wurde Hydrastsäure gefunden⁶⁾. Erythratidin ist näher mit Erythratin (VI) verwandt als mit den Basen Erythramin (VII) und Erythralin (VIII); Erythratidin besitzt ein viertes Sauerstoffatom, das auch im Erythratin (VI) als Hydroxyl vorhanden ist⁷⁾, und beide Basen liefern ein farbloses Hydrojodid.

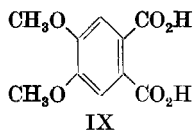
Die Struktur des Erythratidins (I) läßt sich ableiten aus der Struktur des für die Erythrina-Alkaloide angenommenen Kohlenstoffskeletts. Während K. Folkers, F. Koniuszy u. J. Shavel⁸⁾ dafür die Struktur a vorschlagen, ziehen M. Carmack, B. C. McKusick u. V. Prelog⁹⁾ die Struktur b vor. Der oxydative Abbau zu *m*-Hemipinsäure (IX) läßt sich aus beiden Strukturen erklären.

Tafel. Konstitution einiger Erythrina-Alkaloide



I Erythratidin	R' = R'' = CH ₃ ;	in A: 1 F, 1 OH, 1 OCH ₃
II Erysopin	R' = R'' = H;	„ 2 F, 1 OCH ₃
III Erysodin	}	R' oder R'' = H;	„ 2 F, 1 OCH ₃
IV Erysovin		R'' oder R' = CH ₃ ;	„ 2 F, 1 OCH ₃
V Erysotrin	R' = R'' = CH ₃ ;	„ 2 F, 1 OCH ₃
VI Erythratin	R' + R'' = CH ₃ ;	„ 1 F, 1 OH, 1 OCH ₃
VII Erythramin	R' + R'' = CH ₂ ;	„ 1 F, 1 OCH ₃
VIII Erythralin	R' + R'' = CH ₂ ;	„ 2 F, 1 OCH ₃

Erythratidin (I) ist ein Bindeglied zwischen den freien Alkaloiden und den in der Pflanze gebunden vorkommenden Basen Erysopin (II), Erysodin (III) und Erysovin (IV). Diese letztgenannten Alkaloide sind in einem Teil ihrer



Struktur nahe mit Erythratidin verwandt. Bei Behandlung mit Diazomethan gaben sie alle dieselbe permethylierte Base Erysotrin (V), die bei der Oxydation wie Erythratidin (I) zu *m*-Hemipinsäure (IX) abgebaut wird¹⁰⁾.

⁶⁾ K. Folkers u. F. Koniuszy, Journ. Amer. chem. Soc. **62**, 1673 [1940].

⁷⁾ K. Folkers, F. Koniuszy u. J. Shavel, Journ. Amer. chem. Soc. **64**, 2146 [1942].

⁸⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **73**, 589 [1951]. ⁹⁾ Helv. chim. Acta **34**, 1601 [1951].

¹⁰⁾ R. A. Labriola, V. Deulofeu u. B. Berinzaghi, Journ. org. Chem. **16**, 90 [1951].

Beschreibung der Versuche

Isolierung von Erythratidin (I): Ein Extrakt aus 2 kg Samen von *E. falcata*, der die freie Alkaloidfraktion enthielt, wurde in Alkohol gelöst und nach der Vorschrift von Folkers und Koniuszy³⁾ mit Natriumjodid und Essigsäure behandelt. Da während einwöchigem Stehen bei 5° keine Kristallisation der rohen Hydrojodide eintrat, wurde Äther bis zu beginnender Trübung zugegeben und der Kolben erneut in den Kühltank gestellt. Während der nächsten Tage bildeten sich allmählich weiße Kristalle; die Kristallisation wurde durch weitere Zugabe von Äther vervollständigt. Als keine weitere Abscheidung mehr eintrat, wurde der Niederschlag abfiltriert. Auf diese Weise wurden 14 g farbloser Kristalle gewonnen, die unscharf bei 150–155° schmolzen; die Schmelze klärte sich aber erst bei 190°. Die Kristallmasse enthielt noch anorganische Bestandteile. Die Reinigung machte zunächst Schwierigkeiten, bis sich zeigte, daß die Base ein leicht kristallin erhältliches Pikrat liefert, aus dem das reine Alkaloid Erythratidin und seine Derivate dargestellt werden konnten.

Pikrat: 2 g des rohen Erythratidin-hydrojodids wurden in 20 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat alkal. gemacht und dreimal mit je 25 ccm Chloroform ausgeschüttelt. In der wäßr. Phase blieb kein Alkaloid zurück. Die Chloroform-Lösung wurde getrocknet und i. Vak. destilliert. Der ölige Rückstand wurde in 2 ccm Methanol gelöst und es wurden 2 g Pikrinsäure zugegeben. Beim Kochen bildete sich das Pikrat und fiel kristallin aus, ohne daß vorher vollständige Lösung eintrat. Nach dem Abkühlen wurde filtriert; die so gewonnenen 1.65 g des Pikrats schmolzen bei 210–212°. Durch viermaliges Umkristallisieren aus Aceton wurden hellgelbe, rhombische Platten erhalten, die bei 222–224° schmolzen. Derselbe Schmelzpunkt wurde gefunden, wenn man aus Äthanol umkristallisierte.

$C_{19}H_{25}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (560.5) Ber. C 53.55 H 5.03 3 OCH₃ 16.59

Gef. C 53.72 H 4.94 OCH₃ 17.03 kein Methylimid

Base: 1 g des beschriebenen Pikrats wurde feingepulvert und in 20 ccm 5-proz. wäßr. Salzsäure suspendiert. Die Suspension wurde mit 50 ccm-Anteilen Äther gründlich durchgeschüttelt, um die Pikrinsäure zu entfernen. Als die Ätherextrakte farblos waren, wurde die wäßr. Lösung, die das Erythratidin-hydrochlorid enthielt, filtriert, mit Natriumhydrogencarbonat alkal. gemacht und dreimal mit je 20 ccm Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Lösung wurde getrocknet, auf 5 ccm eingengt und chromatographiert. Die benutzte Säule bestand aus 4.9 g Aluminiumoxyd nach Brockmann, Sorte II; sie war 30 mm hoch bei einem Durchmesser von 14 mm. Es wurde mit 50 ccm Chloroform eluiert und das Eluat in 5 ccm-Fractionen abgenommen. Die Fractionen 1–5 hinterließen nach dem Abdampfen des Chloroforms ölige Rückstände, die beim Stehen im Vakuumexsiccator oder beim Versetzen mit wenigen Tropfen trockenen Äthers und Reiben mit einem Glasstab kristallisierten.

Die rohen Kristalle schmolzen von 114–117°. Das meiste Erythratidin wurde in der durch eine Verunreinigung blaßgelb gefärbten Fraction 2 gefunden. Zum Umkristallisieren des Erythratidins wurden 130 mg der Fractionen 3–5, die farblos waren und bei 115–117° schmolzen, in der kleinstmöglichen Menge siedenden absol. Äthers gelöst und nach dem Abkühlen der Lösung getrockneter Petroläther (Sdp. 40–60°) bis zu beginnender Trübung zugegeben; zur Kristallisation wurde über Nacht bei 0° stehengelassen. Durch dreimalige Wiederholung des Prozesses wurden Nadeln vom konstanten Schmp. 120–121° erhalten. Erythratidin ist leicht löslich in Chloroform, Äthanol und Methanol, weniger löslich in Äther und schwer löslich in Petroläther. Es ist verhältnismäßig gut löslich in Wasser.

Zur Analyse wurde 3 Stdn. über P₂O₅ bei 100° i. Vak. getrocknet. Die Analyse stimmt auf ein Halbhydrat.

$C_{19}H_{26}O_4N \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (340.4) Ber. C 67.08 H 7.69 N 4.11 3 OCH₃ 27.32

Gef. C 67.28 H 7.36 N 4.19 OCH₃ 28.15

$[\alpha]_D^{20} = +279.5^\circ (\pm 3.5^\circ; \text{ in Äthanol, } c = 0.322, l = 2 \text{ dm}).$

Hydrojodid: 274 mg Erythratidin vom Schmp. 114–116° wurden in 2.5 ccm absol. Äthanol gelöst und wenige Tropfen frisch destillierter, farbloser Jodwasserstoffsäure

bis zur kongosauren Reaktion zugegeben. Beim Kühlen und Reiben mit einem Glasstab begannen sich innerhalb weniger Minuten Kristalle des Hydrojodids abzuschcheiden. Um die Kristallisation zu vervollständigen, wurden 2 ccm peroxydfreien Äthers zugegeben und der Niederschlag nach 2stdg. Stehen bei 0° abfiltriert. Das in Form hexagonaler Platten kristallisierte Salz schmolz bei 195–196°; Ausb. 310 mg. Beim Umkristallisieren aus absol. Alkohol und Aceton stellte sich der konstante Schmp. 201–202° ein. Zur Analyse wurden die farblosen Kristalle 3 Stdn. über P₂O₅ bei 100° i. Vak. getrocknet.

C₁₉H₂₅O₄N·HJ (459.3) Ber. C 49.68 H 5.70 Gef. C 49.50 H 5.55

[α]_D²⁰: +222.5° (±2.6°; in Wasser, c = 0.508, l = 2 dm).

Jodmethylat: 500 mg Erythratidin, dargestellt durch Zerlegen des Pikrats, wurden in 10 ccm Aceton gelöst und 5 ccm Methyljodid zugegeben; die Lösung wurde 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Da beim Abkühlen keine Kristallisation eintrat, wurde die Lösung eingedampft. Der feste Rückstand wurde mit kaltem Aceton angerieben und die bei 180° schmelzende Substanz abfiltriert. Durch fünfmaliges Umkristallisieren aus Aceton erhielt man farblose, zu Rosetten vereinigte, bei 183° schmelzende Nadeln.

C₂₀H₂₈O₄NJ (473.3) Ber. C 50.75 H 5.95 Gef. C 51.17 H 6.02

[α]_D²⁰: +193.8° (±1.5°; in Wasser, c = 0.358, l = 2 dm).

Bei einem anderen Ansatz bildeten sich bei der ersten Kristallisation aus Aceton Prismen, die bei 218–220° schmolzen; sie gingen jedoch bei nochmaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel in die bei 183° schmelzende Form über.

Oxydation von Erythratidin; Isolierung von *m*-Hemipinsäure-imid: 532 mg Erythratidin wurden in 50 ccm Aceton gelöst, zum Sieden erhitzt und eine Lösung von 2.5 g Kaliumpermanganat in 250 ccm Aceton langsam zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe ließ man die Mischung abkühlen. Am nächsten Tage wurde das Mangandioxyd abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wurde mit Aceton angerieben und die Kristallsuspension filtriert; Ausb. 34 mg. Durch Umkristallisieren aus 96-proz. Äthanol wurden farblose, zu Rosetten vereinigte Nadeln gewonnen, die bei 315–317° schmolzen; keine Schmp.-Erniedrigung in Mischung mit einem bei 317–320° schmelzenden authentischen Präparat von *m*-Hemipinsäure-imid. Die Verbindung zeigte in alkoholischer Lösung im Woodlicht blaue Fluoreszenz.

m-Hemipinsäure-*N*-methyl-imid: Der kristalline Aceton-Rückstand eines weiteren Oxydationsversuchs von 500 mg Erythratidin (42 mg, die bei 302–310° schmolzen) wurde mit 1 ccm 1*n* NaOH durchgerieben und die Lösung auf dem siedenden Wasserbad eingedampft. Zu dem Rückstand wurden 2 ccm Wasser gegeben und das Abdampfen wiederholt. Der Rückstand wurde dann mit Salzsäure kongosauer gemacht und die Suspension mit Äther extrahiert. Der blaßgelbe Äther-Rückstand wurde mit 2 ccm einer alkohol. Lösung von Methylamin durchgerieben und wiederum abgedampft. Die Behandlung mit Methylamin wurde wiederholt und der Rückstand i. Vak. sublimiert. Das weiße Sublimat war kristallin und schmolz bei 250–252°. Es wurde aus Äthanol umkristallisiert; die gewonnenen Nadeln schmolzen bei langsamem Erhitzen bei 258–260°. Sie gaben keine Schmp.-Erniedrigung in der Mischprobe mit einem authentischen, bei 258° schmelzenden Präparat von *m*-Hemipinsäure-*N*-methyl-imid.