

## 190. Erythrina-Alkaloide.

2. Mitteilung<sup>1)</sup>.

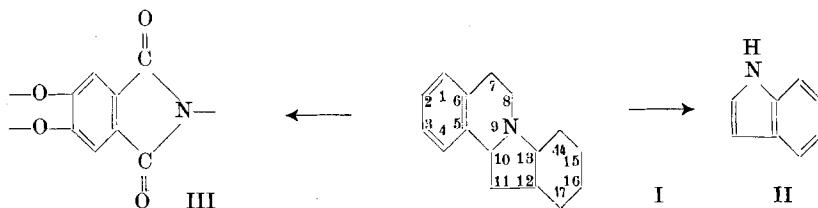
### Über das Apo-erysodin und das Apo-erythralin

von M. Carmack, B. C. Mc Kusick und V. Prelog.

(13. VI. 51.)

Von den Erythrina-Alkaloiden, welche einen Benzol-Kern enthalten, konnten das Eryspin ( $C_{17}H_{19}O_3N$ ; 2 OH, 1  $OCH_3$ ), das Erysovin ( $C_{18}H_{21}O_3N$ ; 1 OH, 2  $OCH_3$ ) und das damit isomere Erysodin miteinander verknüpft werden, indem sie durch Methylierung die gleiche Verbindung, das „Erysotrin“ ( $C_{19}H_{23}O_3N$ ; 3  $OCH_3$ ) geben<sup>2)</sup>. Das Erythramin ( $C_{18}H_{21}O_3N$ ;  $CH_2O_2<$ , 1  $OCH_3$ ) anderseits hat sich als das Dihydro-Derivat des Erythralins ( $C_{18}H_{19}O_3N$ ) erwiesen<sup>3)</sup>.

Neuerdings haben *K. Folkers, F. Koniuszy & J. Shavel*<sup>4)</sup> durch die Einwirkung von Bromwasserstoffsäure auf Eryspin, Erysovin und Erythralin die gleiche Verbindung, das Apo-eryspin ( $C_{16}H_{15}O_2N$ ; 2 OH), erhalten und dadurch gezeigt, dass die beiden Alkaloid-Gruppen — Eryspin, Erysodin und Erysovin einerseits und Erythramin und Erythralin anderseits — sehr wahrscheinlich das gleiche tetracyclische Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst besitzen. Da das Erysodin und Erythralin bei der Kalischmelze Indol (II) geben (das Erysodin in einer Ausbeute von 26% d. Th.) und da die Oxydation des Erysotrins und Erythralins mit Kaliumpermanganat zu Derivaten des 4,5-Dioxy-phthalimids (III) führt, nehmen *Folkers* und Mitarbeiter an, dass sich die erwähnten und mit ihnen verknüpften Alkalioide von dem tetracyclischen Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst I ableiten. Der zweimalige *Hofmann*-sche Abbau des Apo-eryspins und nachfolgende Hydrierung ergab eine Base  $C_{20}H_{27}O_2N$ , das Tetrahydro-*des-dimethyl-apo-erysotrin*, welcher die amerikanischen Autoren die Formel IX zuschreiben. Für das Apo-eryspin hat man daraus die Formel VIII und für die Alkalioide Eryspin, Erysovin, Erysodin und Erythralin die Formeln IVa bis VIIa abgeleitet, wobei für den Ring D die Variante b in Betracht gezogen wurde.



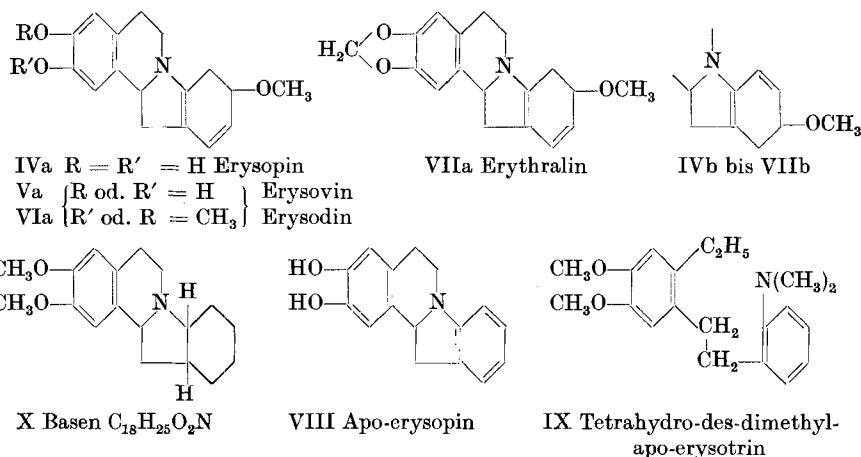
Wir haben im Laufe unserer Untersuchungen über die Alkalioide aus *Erythrina abyssinica Lam.* das Erysodin und das Erythralin unter verschiedenen Bedingungen mit Halogenwasserstoffsäuren behandelt und möchten in der vorliegenden Mitteilung darüber berichten.

<sup>1)</sup> 1. Mitt. *V. Prelog, K. Wiesner, H. G. Khorana & G. W. Kenner*, Helv. **32**, 453 (1949).

<sup>2)</sup> *F. Koniuszy, P. F. Wiley & K. Folkers*, Am. Soc. **71**, 875 (1949); *R. A. Labriola, V. Deulofeu & B. Berinzaghi*, J. Org. Chem. **16**, 90 (1951).

<sup>3)</sup> Vgl. Anm. 1 sowie *K. Folkers & F. Koniuszy*, Am. Soc. **62**, 1673 (1940).

<sup>4)</sup> Am. Soc. **73**, 589 (1951).

Formeln nach *Folkers* und Mitarbeitern

Wenn man das Erysodin und das Erythralin unter sorgfältig gewählten Bedingungen, welche milder als die von *Folkers* und Mitarb. angewandten sind, mit Halogenwasserstoffsäuren erwärmt, so spalten sie 1 Mol Methanol unter Bildung von Apo-erysodin C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N bzw. Apo-erythralin C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N ab. Durch energische Behandlung mit Bromwasserstoffsäure entsteht aus den beiden Verbindungen das von *Folkers* und Mitarb. beschriebene Apo-erysopin C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N. Formelmässig werden bei der letzten Reaktion die Phenoläther-Gruppen hydrolytisch gespalten. Ein Blick auf die Tabelle I und Figur 1, in welchen die Eigenschaften und die Absorptionsspektren der drei Apo-Derivate wiedergegeben sind, zeigt aber sofort, dass der Übergang des Apo-erysodins und des Apo-erythralins in das Apo-erysopin mit einer tiefer gehenden Veränderung der Molekel verbunden sein muss.

Tabelle I.

	Formel	pK <sub>A</sub> <sup>1)</sup>	[α] <sub>D</sub> <sup>2)</sup>	UV. <sup>3)</sup>
Apo-erysodin . . . . .	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N	6,54	-965°	Kurve 1
Apo-erythralin-hydrobromid . .	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N, H Br	6,59	-795°	Kurve 2
Apo-erysopin . . . . .	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N	3,5	0°	Kurve 3

Während das Apo-erysodin und das Apo-erythralin ungefähr gleich starke Basen sind wie die Alkaloide, aus welchen sie hergestellt

<sup>1)</sup> Die pK<sub>A</sub>-Werte wurden in 80-proz. Methylcellosolve gemessen. Wir werden in einer späteren Mitteilung auf die Zusammenhänge zwischen der Basizität und Konstitution der Erythrina-Alkaloide zurückkommen.

<sup>2)</sup> Apo-erysodin und Apo-erysopin in Feinsprit, Apo-erythralin-hydrobromid in Wasser.

<sup>3)</sup> Mit dem *Beckman*-Spektrophotometer gemessen, Apo-erysodin in Feinsprit, Apo-erythralin-hydrobromid in Wasser und Apo-erysopin in 0,01-n. alkohol. Salzsäure.

wurden, zeigt das Apo-erysopin die Basizität eines aromatischen Amins<sup>1)</sup>. Die Absorptionsspektren der beiden ersterwähnten Verbindungen weisen auf die Anwesenheit eines linear konjugierten Systems von drei Doppelbindungen hin. Im Einklang damit steht das Verhalten bei der katalytischen Hydrierung, wobei leicht drei Mol Wasserstoff unter Bildung von Hexahydro-apo-erysodin  $C_{17}H_{23}O_2N$  und Hexahydro-apo-erythralin  $C_{17}H_{21}O_2N$  aufgenommen werden.

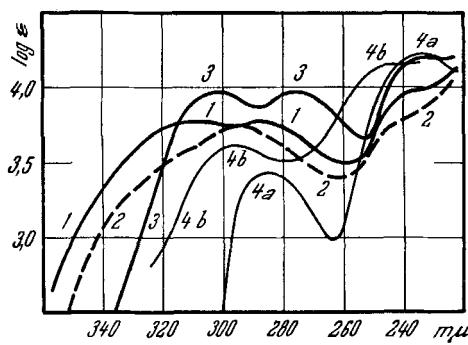


Fig. 1.

Wir interpretieren die Bildung und die Eigenschaften des Apo-erysodins und des Apo-erythralins, indem wir annehmen, dass durch die Abspaltung von Methanol eine neue Doppelbindung entsteht, welche zu dem bereits vorhandenen System von zwei konjugierten Doppelbindungen in linearer Konjugation steht. Durch energische Einwirkung von Säure hat sich das linear konjugierte System von drei Doppelbindungen im Apo-erysopin in einen Benzol-Kern umgelagert.

Ein solches Verhalten steht aber im Widerspruch mit den bisher für Erythrina-Alkaloide vorgeschlagenen Konstitutionsformeln, bei welchen die Abspaltung des Methanols direkt zu einem neuen Benzol-Kern führen würde. Da es auch andere Tatsachen gibt, welche gegen diese Formeln sprechen, glauben wir, dass sie revisionsbedürftig sind.

Im folgenden seien die Einwände kurz zusammengefasst:

1. Die Alkaloide mit zwei Doppelbindungen (z. B. Erysovin, Erysodin und Erythralin) zeigen eine Absorptionsbande bei etwa 240 mμ, welche bei ihren Dihydro- und Tetrahydro-Derivaten nicht mehr vorhanden ist. Wenn man diese Bande einem System von zwei konjugierten Doppelbindungen zuschreibt<sup>2)</sup>, so müssen sich die Doppelbindungen auf zwei verschiedene Ringe verteilen, da zwei konjugierte Doppelbindungen in einem Ring eine viel längerwellige Absorption zeigen.

<sup>1)</sup> Vgl. Fussnote 1), S. 1602.

<sup>2)</sup> Vgl. Helv. **32**, 455 (1949).

2. Das Absorptionsspektrum des Apo-erysopins spricht gegen die Formel VIII mit zwei isolierten Benzol-Kernen<sup>1)</sup>.

3. Das Tetrahydro-des-dimethyl-apoerysotrin gab bei der Oxydation nach *Kuhn-Roth* 1,12 Mol Essigsäure. Dies deutet eher auf zwei CCH<sub>3</sub>-Gruppen als auf eine, wie es die Formel IX verlangt.

4. Das aussergewöhnlich hohe spezifische Drehungsvermögen des Apo-erysodins und des Apo-erythralins kann kaum von einer Verbindung mit dem flachen Gerüst I erwartet werden.

5. Trotz mehrerer Versuche<sup>2)</sup> ist es bisher nicht gelungen, die Erythrina-Alkaloide durch Dehydrierung in Verbindungen vom Dehydro-laudanosolin-Typus<sup>3)</sup> überzuführen.

Um diese Unzulänglichkeiten der bisher für die erwähnten Erythrina-Alkaloide vorgeschlagenen Formeln zu beheben und gleichzeitig die Bildung der Abbauprodukte II und III zu erklären, schlagen wir arbeitshypothetisch für diese Alkaloide das Gerüst XI vor. Wenn man von diesem Gerüst ausgeht, so kommen für die zweimal ungesättigten Alkaloide besonders die Formeln XII bis XVI in Betracht. In diesen wurden wegen der Absorptionsspektren im UV. (vgl. Einwand 1) die Doppelbindungen auf zwei verschiedene Ringe verteilt. Die andere mögliche Lage der Doppelbindungen in zwei verschiedenen Ringen (Kohlenstoffatome 10, 11, 12, 17) wird als weniger wahrscheinlich betrachtet, weil die Erythrina-Alkaloide nicht die Eigenschaften der Enamine zeigen. Für den Sitz des nicht aromatischen Methoxyls kommen wegen des Verhaltens der Erythrina-Alkaloide gegenüber Säuren besonders die Kohlenstoffatome 14 und 15 in Frage. Es sei hervorgehoben, dass der von uns vorgeschlagenen etwas ungewöhnlichen Konstitution ein fast spannungsloses Modell entspricht. Das quaternäre Kohlenstoffatom 13 würde die leichte Aromatisierung der Erythrina-Alkaloide hindern (vgl. Einwand 5).

Dem Apo-erysodin und Apo-erythralin schreiben wir die Formeln XVII bzw. XVIII zu. In den entsprechenden Modellen steht der Benzol-Ring praktisch senkrecht zum System der konjugierten Doppelbindungen und ist mit ihm durch das asymmetrische Kohlenstoffatom 13 verbunden. Wir glauben, dass solche Modelle das aussergewöhnlich hohe Drehungsvermögen der beiden Verbindungen sehr gut erklären (vgl. Einwand 4).

Das optisch inaktive Apo-erysopin würde aus Apo-erysodin und Apo-erythralin durch eine plausible, durch Säuren katalysierte Umlagerung entstehen und die Formel XIX besitzen, welche mit dem Absorptionsspektrum des Apo-erysopins im UV. in Einklang steht

<sup>1)</sup> Vgl. Z. Kitasato, Acta Phytochimica 3, 175 (1927).

<sup>2)</sup> Unveröffentlichte Versuche von G. W. Kenner und M. Carmack in unserem Laboratorium.

<sup>3)</sup> Vgl. R. Robinson & S. Sugawara, Soc. 1932, 789; C. Schöpf & K. Thierfelder A. 497, 22 (1932).

(vgl. Einwand 2). Für das Tetrahydro-des-dimethyl-apo-erysotrin ergibt sich daraus die Formel XX mit zwei  $\text{CCH}_3$ -Gruppen (vgl. Einwand 3).

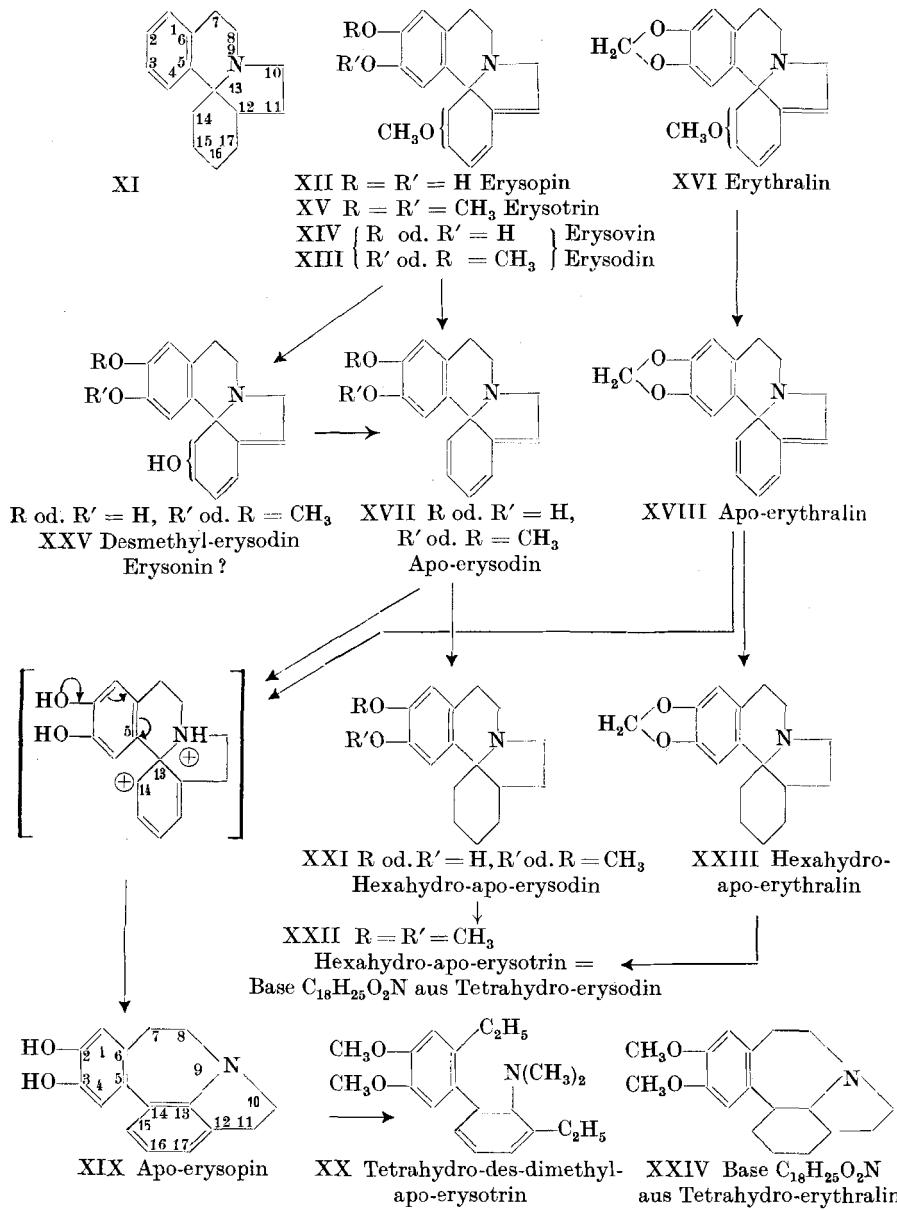
Hexahydro-apo-erysodin (XXI) gibt mit Diazomethan ein Hexahydro-apo-erysotrin (XXII), welches identisch ist mit der früher in unserem Laboratorium aus Tetrahydro-erysodin durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor und nachfolgender Methylierung mit Diazomethan erhaltenen Base  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$ . Dieselbe Verbindung bildet sich auch durch Behandlung von Hexahydro-apo-erythralin (XXIII) mit Säuren und nachfolgende Verätherung mit Diazomethan. Es ist dadurch gelungen, das Erysodin und das Erythralin auf einem zweiten Wege miteinander zu verknüpfen. Da das Apo-erysopin, über welches die beiden Alkalioide früher verknüpft worden sind, sehr wahrscheinlich ein Umlagerungsprodukt mit verändertem Gerüst darstellt, besitzt dieser zweite Weg für den Beweis der Gleichheit des Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüstes ein grösseres Gewicht als der erste.

Die von uns früher<sup>1)</sup> aus Tetrahydro-erythralin durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor und nachfolgende Methylierung erhaltene zweite Base  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}^2)$  ist wahrscheinlich durch eine ähnliche Umlagerungsreaktion entstanden wie das Apo-erysopin aus Apo-erythralin. Die Base  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$  aus Tetrahydro-erythralin sollte demnach die Konstitution XXIV besitzen. Wenn man die naheliegende Annahme macht, dass die Umlagerungsreaktion durch eine freie Hydroxyl-Gruppe in p-Stellung gefördert wird und das im Erysodin die Methoxy-Gruppe am Kohlenstoff 2 sitzt, so ist das verschiedene Verhalten von Erysodin und Erythralin beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor möglicherweise auf die verschiedene Geschwindigkeit, mit der das Methoxyl und die Methylendioxy-Gruppe hydrolytisch gespalten werden, zurückzuführen. Beim Tetrahydro-erythralin, welches leichter verseift wird, würde vor der Reduktion im stark sauren Milieu eine Umlagerung stattfinden, während das stabilere Tetrahydro-erysodin anscheinend ohne Umlagerung reduziert wird.

Beim Erwärmen von Erysodin mit Salzsäure wurde neben dem Apo-erysodin ein Desmethyl-erysodin  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$  erhalten. Da diese Verbindung keine Farbenreaktion mit Eisen(III)-chlorid gibt, handelt es sich um kein Brenzcatechin-Derivat mit zwei freien phenolischen Oxy-Gruppen in o-Stellung, es wurde vielmehr die aliphatische Methoxy-Gruppe verseift. Im Einklang damit gibt das Desmethyl-erysodin bei der weiteren Behandlung mit Salzsäure das Apo-erysodin (XVII). Wir nehmen deshalb an, dass es sich um eine Verbindung von der Konstitution XXV handelt.

<sup>1)</sup> Helv. **32**, 455 (1949).

<sup>2)</sup> Es sei noch erwähnt, dass die IR.-Absorptionsspektren der beiden aus Erythrinalkaloiden erhaltenen Basen  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$  und der von K. Wiesner und Mitarbeitern hergestellten (Canad. J. Research **28**, 234, 745 (1950)), synthetischen Base X verschieden sind.



Die Eigenschaften des Desmethyl-erysodins stimmen, wie die Tabelle II zeigt, gut mit den Eigenschaften des von *K. Folkers, J. Shavel & F. Koniuszy*<sup>1)</sup> isolierten Erysonins überein, und es ist wahrscheinlich, dass die Verbindungen identisch sind. Leider war es uns nicht möglich, ein Vergleichspräparat zu erhalten.

<sup>1)</sup> Am. Soc. **63**, 1544 (1941).

Tabelle II.

	Desmethyl- erysodin	Erysonin
Smp. . . . .	256—258°	236—243°*)
$[\alpha]_D$ . . . . .	+ 278° ± 12°	+ 278° bis 289°
OCH <sub>3</sub> . . . . .	1	1
Doppelbindungen . . . . .	2	

\*) Folkers, Shavel und Koniuszy, Am. Soc. 63, 1544 (1941), schreiben: „Its melting point is difficult to obtain because it melts with decomposition and the value varies with the rate of heating the bath.“

Es sei noch erwähnt, dass auch andere Reaktionen der Erythrina-Alkaloide, über die wir später berichten werden, die in dieser Mitteilung vorgeschlagenen Formeln stützen. Wir hoffen, durch Synthese gewisser Abbauprodukte ihre Richtigkeit beweisen zu können.

M. Carmack und B. C. McKusick danken der John Simon Guggenheim Memorial Foundation, New York für Fellowships, welche ihnen die Ausführung dieser Arbeit ermöglichten.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

Apo-erysodin (XVII). 1029 mg Erysodin wurden mit 3,8 cm<sup>3</sup> 3,2-n. Salzsäure 2 Stunden auf 98° erhitzt. Nach zweitägigem Stehen bei 5° trennte man den grauen kristallinen Niederschlag A von der dunkelgefärbenen Mutterlauge B ab.

Den Niederschlag A reinigte man zuerst durch Auflösen in 28 cm<sup>3</sup> warmem Wasser und Filtration von den harzigen dunklen Nebenprodukten. Die aus dem wässerigen Filtrat mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung in Freiheit gesetzte feste Base wog 327 mg. Sie wurde zuerst durch Sublimation im Hochvakuum (0,01 mm, 170—205° Badtemperatur) vorgereinigt und dann mit Alkohol behandelt. Durch Erwärmen mit 20 cm<sup>3</sup> Alkohol und Abkühlen des Gemisches blieben zuerst 91 mg eines farblosen, fein kristallinen Niederschlags zurück, aus welchem durch Umlösen aus n-Butanol 74 mg des reinen Desmethyl-erysodins gewonnen werden konnten. Die Mutterlaugen davon gaben dann 163 mg Apo-erysodin (18% d. Th.).

Die Mutterlauge B wurde gleich wie die wässerige Lösung des Niederschlags A behandelt. Die sublimierten basischen Anteile (240 mg) gaben beim Umkristallisieren aus Alkohol 130 mg des Desmethyl-erysodins. Insgesamt wurden 204 mg (21% d. Th.) an Desmethyl-erysodin isoliert.

Das Apo-erysodin konnte am besten gereinigt werden durch Auflösen im 50fachen Volumen absoluten Alkohols und Konzentrieren der Lösung auf etwa 0,15 der ursprünglichen Menge. Nach dem Abkühlen und Impfen scheidet sich die Verbindung in kompakten Kristallen aus, welche nach viermaligem Umlösen bei 206—207° schmelzen.  $[\alpha]_D^{24} = -965° \pm 25°$  (c = 1,06 in Feinsprit); pK<sub>A</sub> (in 80-proz. Methyl-cellosolve) 6,54.

3,740 mg Subst. gaben 10,470 mg CO<sub>2</sub> und 2,115 mg H<sub>2</sub>O

3,046 mg Subst. gaben 0,147 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 727 mm)

3,448 mg Subst. verbr. 3,860 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

7,397 mg Subst. gaben 0,711 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (20°, 726 mm)

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 76,38 H 6,41 N 5,24 OCH<sub>3</sub> 11,61 akt. H 0,38%

Gef. „ 76,40 „ 6,33 „ 5,40 „ 11,58 „ 0,39%

NCH<sub>3</sub> und CCH<sub>3</sub>-Gruppen waren abwesend. Mikrohydrierung mit Platin in Eisessig gab eine D.Z. 3,03.

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im Hochvakuum in zugeschmolzenen Kapillaren bestimmt.

Das Pikrat des Apo-erysodins schmolz nach Umkristallisieren aus Methanol bei 184—188°.

3,754; 3,272 mg Subst. gaben	7,605; 6,637 mg CO <sub>2</sub> und 1,435; 1,267 mg H <sub>2</sub> O
2,542 mg Subst. gaben	0,258 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (22°, 729 mm)
C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> O <sub>8</sub> N <sub>4</sub> Ber. C	55,64 H 4,06 N 11,29%
Gef. ,, 55,28; 55,36	, 4,28; 4,33 , 11,27%

Das Hydrochlorid des Apo-erysodins konnte direkt durch Umkristallisieren des Niederschlags A aus 3,2-n. Salzsäure unter Zugabe von etwas Aktivkohle in farblosen Kristallen vom Smp. 263—265° gewonnen werden. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -935° ± 20° (c = 0,86 in n. Natronlauge).

3,546 mg Subst. gaben	8,705 mg CO <sub>2</sub> und 1,953 mg H <sub>2</sub> O
3,452 mg Subst. gaben	0,150 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (22°, 724 mm)
C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> NCl Ber. C	67,21 H 5,97 N 4,61%
Gef. ,, 66,99	, 6,16 , 4,79%

Hexahydro-apo-erysodin (XXI). 157 mg Apo-erysodin wurden in 12 cm<sup>3</sup> Feinsprit mit einem Katalysator aus 21,5 mg Platinoxyd hydriert. Das filtrierte Hydrierungsprodukt wurde mit 149 mg Pikrinsäure in 10 cm<sup>3</sup> Feinsprit versetzt, wobei 114 mg Hexahydro-apo-erysodin-pikrat gewonnen wurden. Dieses schmolz nach Umlösen aus absolutem Alkohol bei 242—243°. Eine etwas bessere Ausbeute konnte durch Hydrierung in Eisessig erhalten werden: 46,8 mg Apo-erysodin gaben 54 mg Hexahydro-apo-erysodin-pikrat.

3,738; 3,545 mg Subst. gaben	7,548; 7,138 mg CO <sub>2</sub> und 1,665; 1,648 mg H <sub>2</sub> O
3,298 mg Subst. gaben	0,333 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (21°, 716 mm)
C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> O <sub>8</sub> N <sub>4</sub> Ber. C	54,97 H 5,22 N 11,15%
Gef. ,, 55,11; 54,94	, 5,00; 5,20 , 11,05%

Die Verbindung gibt bei der Oxydation nach *Kuhn-Roth* keine Essigsäure.

Hexahydro-apo-erysotrin (XXII). 112,3 mg Hexahydro-apo-erysodin-pikrat in 70 cm<sup>3</sup> Alkohol wurden bei 0° tropfenweise mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan (aus 5,15 g N-Nitroso-methyl-harnstoff) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach 5-tätigem Stehen im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Chloroform-Lösung über 5 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. In den ersten 40 cm<sup>3</sup> Eluat befanden sich 19 mg eines farblosen Öls, aus welchem 17,7 mg rohes Hexahydro-apo-erysotrin-pikrat gewonnen werden konnten. Durch Umkristallisieren aus Alkohol erhielten wir 11,6 mg (10,8% d. Th.) der reinen Verbindung vom Smp. 200—202°, welche mit dem Pikrat der Base C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>N aus Tetrahydro-erysodin keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

3,792 mg Subst. gaben	7,760 mg CO <sub>2</sub> und 1,895 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> O <sub>9</sub> N <sub>4</sub> Ber. C	55,81 H 5,46% Gef. C 55,85 H 5,59%

Desmethyl-erysodin (Erysonin?) (XXV). Die bei der Herstellung von Apo-erysodin erhaltene, in Alkohol und anderen organischen Lösungsmitteln, ausgenommen Pyridin und Essigsäure, sehr schwer lösliche Verbindung wurde zur Analyse aus n-Butanol umgelöst und im Hochvakuum bei 185—195° sublimiert, Smp. 256—258°. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +287° ± 12° (c = 1,13 in 0,1-n. Salzsäure). pK<sub>A</sub> (80-proz. Methylcellosolve) 6,84.

3,680; 3,713 mg Subst. gaben	9,597; 9,741 mg CO <sub>2</sub> und 2,272; 2,270 mg H <sub>2</sub> O
3,512 mg Subst. gaben	0,165 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (21°, 726 mm)
4,261 mg Subst. verbr.	4,506 cm <sup>3</sup> 0,02-n. Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> N Ber. C	71,56 H 6,71 N 4,91 OCH <sub>3</sub> 10,87%
Gef. ,, 71,16; 71,60	, 6,91; 6,84 , 5,21 , 10,94%

NCH<sub>3</sub>- und CCH<sub>3</sub>-Gruppen sind nicht anwesend. Mikrohydrierung in Eisessig mit Platinoxyd-Katalysator ergab eine D.Z. 2,00. Die Lösung des Desmethyl-erysodins in verd. Salzsäure gibt keine Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid.

Das in 0,1-n. Salzsäure und in 0,1-n. Natronlauge aufgenommene Absorptionspektrum ist in Figur 1, Kurve IVa und IVb dargestellt.

200 mg Desmethyl-erysodin wurden zwei Stunden mit 7,4 cm<sup>3</sup> 3,2-n. Salzsäure auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Eine ähnliche Aufarbeitung wie bei Apo-erysodin ergab 67 mg (35,5% d. Th.) unverändertes Ausgangsmaterial und 13,9 mg (8% d. Th.) Apo-erysodin vom Smp. 205–208°.  $[\alpha]_D^{19} = -980^\circ \pm 40^\circ$  ( $c = 0,45$  in Feinsprit).

Apo-erythralin (XVIII). 1351 mg Erythralin-hydrobromid wurden unter Schütteln in 94 cm<sup>3</sup> 3,2-n. Bromwasserstoffsäure im Laufe von 10 Minuten bei 98° gelöst und die Lösung weitere 50 Minuten auf 98° erhitzt. Beim Abkühlen auf 5° fielen 621 mg des rohen Apo-erythralin-hydrobromids aus. Aus 17 cm<sup>3</sup> Wasser kristallisierten 402 mg (33% d. Th.) des Salzes in Form langer, dünner Nadeln. Aus der Mutterlauge konnten weitere 44 mg eines weniger reinen Materials erhalten werden. Zur Analyse wurde aus Wasser umgelöst, Smp. 272–276°,  $[\alpha]_D^{20} = -795^\circ \pm 80^\circ$  ( $c = 0,24$  in Wasser); pK<sub>A</sub> (80-proz. Methylcellosolve) 6,59.

3,743 mg Subst. gaben 8,084 mg CO<sub>2</sub> und 1,548 mg H<sub>2</sub>O

2,510 mg Subst. gaben 0,083 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 726 mm)

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>NBr Ber. C 58,97 H 4,66 N 4,07%

Gef. „, 58,94 „, 4,63 „, 3,69%

OCH<sub>3</sub>- und NCH<sub>3</sub>-Gruppen wurden nicht gefunden. Die Verbindung gab keine Färbung mit Eisen(III)-chlorid.

Hexahydro-apo-erythralin (XXIII). 59,3 mg Apo-erythralin-hydrobromid in 39 cm<sup>3</sup> Wasser und 1 cm<sup>3</sup> 0,17-n. Bromwasserstoffsäure wurden mit einem Katalysator aus 18 mg Platinoxyd hydriert. Nach 220 Minuten, nachdem 3 Mol. Wasserstoff aufgenommen worden waren, stand die Hydrierung still; das dritte Mol. Wasserstoff wurde relativ langsam aufgenommen. Das vom Katalysator filtrierte Hydrierungsgemisch versetzte man mit 2 cm<sup>3</sup> n. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahierte die Base erschöpfend mit Chloroform. Der Rückstand nach dem Verdampfen des Chloroforms wurde in 1,1 cm<sup>3</sup> warmem Methanol gelöst, filtriert und mit 0,5 cm<sup>3</sup> 20-proz. Perchlorsäure versetzt. Nach 18ständigem Stehen schieden sich 23,8 mg (37% d. Th.) eines farblosen, kristallinen Perchloraats aus, welches nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 278–279° schmolz.  $[\alpha]_D^{20} = -43^\circ \pm 10^\circ$  ( $c = 0,20$  in Wasser); pK<sub>A</sub> (80-proz. Methylcellosolve) 8,31.

3,708 mg Subst. gaben 7,446 mg CO<sub>2</sub> und 2,012 mg H<sub>2</sub>O

4,968 mg Subst. gaben 0,162 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 721 mm)

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>NCl Ber. C 54,91 H 5,96 N 3,77%

Gef. „, 54,80 „, 6,09 „, 3,62%

Es ist keine CCH<sub>3</sub>-Gruppe anwesend.

Bei einem anderen Hydrierungsversuch wurde die flüssige Base nach dem Verdampfen des Chloroforms im Hochvakuum (0,005 mm, 105°) direkt destilliert. Sie ging als ein dickes, farbloses Öl über.

3,612 mg Subst. gaben 9,963 mg CO<sub>2</sub> und 2,500 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 75,24 H 7,80% Gef. C 75,27 H 7,75%

Hexahydro-apo-erysotrin (XXII) aus Hexahydro-apo-erythralin (XXIII). 161,1 mg Apo-erythralin-hydrobromid wurden wie früher beschrieben, katalytisch hydriert. Die erhaltene freie Hexahydro-Base wurde in 0,3 cm<sup>3</sup> Essigsäure gelöst und mit 5 mg Resorcin versetzt. Zu der Lösung fügte man eine Suspension von 100 mg rotem Phosphor und 3,5 cm<sup>3</sup> 52-proz. Jodwasserstoffsäure hinzu, welche zur Entfärbung zuerst 10 Minuten unter Rückfluss erhitzt und dann abgekühlt worden war. Nach Zugabe von 97 mg Resorcin wurde das Gemisch in Kohlendioxyd-Atmosphäre 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Resorcin sollte den Formaldehyd binden und ein Verharzen des Materials verhindern<sup>1)</sup>. Nach dem Abkühlen versetzte man mit Wasser, filtrierte und ent-

<sup>1)</sup> E. Späth & H. Quietensky, B. 60, 1882 (1927).

fernte den grössten Teil der überschüssigen Jodwasserstoffsäure durch Destillation im Vakuum bei 30—40°. Aus dem Rückstand wurde auf übliche Weise die Base mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung in Freiheit gesetzt und in Chloroform aufgenommen. Der Rückstand nach dem Verdampfen des Chloroforms wurde auf analoge Weise mit Diazomethan behandelt wie das Hexahydro-apo-erysodin-pikrat. Nach der chromatographischen Reinigung an Aluminiumoxyd erhielt man 37 mg eines dicken Öls, aus welchem 24,9 mg (10% d. Th.) des rohen Hexahydro-apo-erysotrin-pikrates gewonnen werden konnten. Das Pikrat schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 200—202° und gab mit dem Pikrat der Base  $C_{18}H_{25}O_2N$  aus Erysodin keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,766 mg Subst. gaben 7,663 mg  $CO_2$  und 1,877 mg  $H_2O$   
 $C_{24}H_{28}O_2N_4$  Ber. C 55,81 H 5,46% Gef. C 55,53 H 5,58%

Apo-erysopin (XIX). 304 mg Erysodin erhitzte man mit 2,7 cm<sup>3</sup> 48-proz. Bromwasserstoffsäure in Kohlendioxyd-Atmosphäre 95 Minuten in einem Ölbad auf 110—120°. Die abgekühlte Lösung wurde mit 23 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt, von harzigen Nebenprodukten abfiltriert und durch Ausschütteln mit Chloroform gereinigt. Die wässrige Schicht wurde mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 7 bis 8 gebracht und wieder mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Rückstand nach dem Verdampfen des Chloroforms gab nach der Sublimation im Hochvakuum (0,005 mm, 165—190°) 152 mg (59% d.Th.) des rohen Apo-erysopins. Zur Analyse hat man das Sublimat in 2 cm<sup>3</sup> siedendem Cyclohexan gelöst und mit absolutem Alkohol versetzt, bis sich die Substanz gerade löste. Beim Abkühlen schieden sich 84 mg (33% d. Th.) des farblosen Apo-erysopins vom Smp. 172—173° aus. Nach dem gleichen Verfahren erhielten wir aus 49,6 mg Apo-erysodin 9,1 mg (19% d. Th.) reines Apo-erysopin.

Aus 92,3 mg Erythralin-hydrobromid, welches mit 54 mg Resorcin und 5,0 cm<sup>3</sup> 48-proz. Bromwasserstoffsäure 63 Minuten erhitzt wurde, konnte man 4,9 mg (8% d. Th.), aus 85,0 mg Apo-erythralin-hydrobromid unter analogen Bedingungen 6,0 mg (10% d. Th.) Apo-erysopin gewinnen.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.  $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1,41 in Feinsprit); pK<sub>A</sub> (80-proz. Methylcellosolve) ~ 3,5.

3,742 mg Subst. gaben 10,389 mg  $CO_2$  und 2,040 mg  $H_2O$   
 $C_{16}H_{15}O_2N$  Ber. C 75,87 H 5,97% Gef. C 75,75 H 6,10%

Die Verbindung war methoxylfrei.

Das Perchlorat des Apo-erysopins schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 231—234°.  $[\alpha]_D^{20} = +3^\circ \pm 4^\circ$  (c = 0,79 in Wasser).

3,807 mg Subst. gaben 7,544 mg  $CO_2$  und 1,608 mg  $H_2O$   
 $C_{16}H_{16}O_6NCl$  Ber. C 54,32 H 4,56% Gef. C 54,08 H 4,73%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn W. Manser ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Durch Behandlung mit Halogenwasserstoffsäuren wurde aus Erysodin,  $C_{18}H_{21}O_3N$ , das Apo-erysodin,  $C_{17}H_{17}O_2N$ , und aus Erythralin,  $C_{18}H_{19}O_3N$ , das Apo-erythralin,  $C_{17}H_{15}O_2N$ , erhalten. Die neuen Apo-Verbindungen sind dreifach ungesättigt und geben bei der katalytischen Hydrierung die entsprechenden Hexahydro-Derivate. Durch Methylierung von Hexahydro-apo-erysodin  $C_{17}H_{23}O_2N$  konnte das Hexahydro-apo-erysotrin  $C_{18}H_{25}O_2N$  erhalten werden, welches früher aus Tetrahydro-erysodin durch Behandlung mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor und nachfolgende Methylierung gewonnen wurde. Dasselbe Hexahydro-apo-erysotrin liess sich auch aus Hexahydro-apo-erythralin  $C_{17}H_{21}O_2N$  durch Verseifung der Methylen-

dioxy-Gruppierung und nachfolgende Methylierung erhalten. Dadurch wurden Erysodin und Erythralin miteinander experimentell verknüpft.

Das Apo-erysodin und das Apo-erythralin geben durch energetische Behandlung mit Bromwasserstoffsäure das vor kurzem von *Folkers* und Mitarbeitern beschriebene Apo-erysopin  $C_{16}H_{15}O_2N$ . Neben Apo-erysodin entsteht bei der Behandlung von Erysodin mit Salzsäure ein Desmethyl-erysodin  $C_{17}H_{19}O_3N$ , welches wahrscheinlich mit dem Erysonin identisch ist.

Die erwähnten Reaktionen und die Eigenschaften der Reaktionsprodukte sprechen gegen die bisher für Erythrina-Alkaloide angenommene Konstitution. Es wurden deshalb neue Konstitutionsformeln vorgeschlagen, welche den Tatsachen besser entsprechen.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

---

## 191. Dissoziationsregeln bei Polyaminen.

### Dissoziation und Quaternisierbarkeit

von R. Rometsch, A. Marxer und K. Miescher.

(13. VI. 51.)

In einer vorhergehenden Mitteilung über ganglienblockierende Verbindungen<sup>1)</sup> wurde die Quaternisierung von Polyaminen beschrieben. Sie verlief stufenweise und liess in gewissen Fällen eine deutliche Einflussnahme der Ammoniumgruppen auf in der Molekel noch vorhandene Aminogruppen erkennen. So wurden aus Pentamethyl-diäthylentriamin (IX) unter milden Bedingungen nur diquaternäre Salze erhalten, während Pentamethyl-dipropylentriamin (XIV) unter gleichen Bedingungen triquaternäre Verbindungen ergab<sup>2)</sup>. Parallel zu diesem unterschiedlichen Verhalten der beiden Polyamine verlief ihre Titration. Im Pentamethyl-diäthylentriamin waren mit 0,1-n. Salzsäure und Methylrot als Indikator nur zwei basische Gruppen nachzuweisen, während sich beim Pentamethyl-dipropylentriamin alle drei Stickstoffatome erfassen liessen. Ähnliche Zusammenhänge ergaben sich auch beim Hexamethyl-triäthylen-tetramin (X), indem unter milden Bedingungen nur drei der vier Aminogruppen quaternisiert wurden, entsprechend der Titration mit 0,1-n. Salzsäure und Methylorange, die drei Äquivalente pro Mol ergab.

<sup>1)</sup> A. Marxer & K. Miescher, Helv. 34, 924 (1951).

<sup>2)</sup> Für Einzelheiten der Reaktionsbedingungen vgl. <sup>1)</sup>.