

Mitteilung aus der pharmazeutischen Abteilung
des chemischen Instituts in Greifswald.

Die Halogenalkyladditionsprodukte des Sparteins.

Von M. Scholtz und P. Pawlicki.

(Eingegangen den 27. VII. 1904.)

Das Spartein, das Alkaloid aus *Spartium scoparium*, ist seit seiner Entdeckung durch Stenhouse¹⁾ im Jahre 1851 Gegenstand wiederholter Untersuchung gewesen, ohne daß die Kenntnis des Baues seines Moleküls bis heute wesentlich gefördert wurde. Stenhouse gab die elementare Zusammensetzung der Base schon richtig an, nach der ihr, nach der heutigen Schreibweise, die Formel $C_{15}H_{26}N_2$ zukommt. Bernheimer²⁾ beschrieb das Alkaloid, das durch Extraktion der Pflanzenteile mit schwefelsäurehaltigem Wasser, Destillation der konzentrierten, mit Natronlauge alkalisch gemachten Lösung, Isolierung und Fraktionierung des übergegangenen Oels gewonnen wird, als eine farblose, ölige Flüssigkeit, die unter einem Druck von 723 mm bei 311° , oder unter einem Druck von 20 mm bei $180\text{--}181^{\circ}$ siedet. In seinen toxischen Wirkungen soll sich das Spartein teils dem Coniin, teils dem Nikotin nähern. Aus jüngster Zeit liegen Untersuchungen über die Giftwirkung des Sparteins von Muto und Ishizaka vor³⁾. Durch die Untersuchungen von Ahrens⁴⁾ wurde festgestellt, daß das Spartein bei der Destillation seines Sulfats mit Zinkstaub im Vakuum sowie auch bei der Destillation mit Kalk verschiedene Pyridinbasen liefert. Sehr empfindlich ist das Spartein gegen Oxydationsmittel, durch deren Anwendung Ahrens ein Oxyspartein $C_{15}H_{24}N_2O$, ein Dioxyspartein $C_{15}H_{22}N_2O_2$ und ein Trioxyspartein $C_{15}H_{24}N_2O_3$ herzustellen vermochte, während Bernheimer⁵⁾ und Bamberger⁶⁾ bei der Einwirkung von Kaliumpermanganat als Hauptprodukt Oxalsäure, in sehr geringer Menge aber eine Säure erhielten, die ebenfalls unzweifelhaft ein Pyridinderivat darstellt. Willstätter und Forneau⁷⁾ zeigten, daß das Alkaloid in schwefelsaurer Lösung gegen Kaliumpermanganat

1) Ann. d. Chem. u. Pharm. 78, 15 (1851).

2) Gazz. chim. ital. 13, 451 (1883).

3) Arch. exper. Pathol. u. Pharmak. 50, 1 (1904).

4) Ber. d. d. chem. Ges. 20, 2218 (1887); 21, 825 (1888); 24, 1095 (1891); 25, 3607 (1892); 26, 3035 (1893); 30, 195 (1897).

5) Loc. cit.

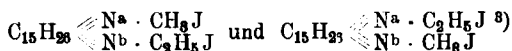
6) Liebig's Ann. d. Chemie 235, 376 (1886).

7) Ber. d. d. chem. Ges. 35, 1912 (1902).

beständig ist und mithin keine Doppelbindung enthält. Beide Stickstoffatome sind tertiärer Natur, und zwar ist keines von beiden, wie Herzig und Meyer¹⁾ festgestellt haben, mit einer Methylgruppe verbunden, so daß vermutlich sämtliche Stickstoffvalenzen zur Bildung von Ringsystemen in Anspruch genommen sind.

Ganz neuerdings machten nun Willstätter und Marx²⁾ die interessante Entdeckung, daß das Spartein mit dem in den Samen der gelben Lupine vorkommenden Lupinidin identisch ist, und wiesen gleichzeitig darauf hin, daß die Formel des Sparteins $C_{15}H_{26}N_2$, da es keine Doppelbindung aufweist, verlangt, daß die Base entweder einen Ring von aromatischem Charakter, oder was wahrscheinlicher ist, vier gesättigte Ringe enthält.

Von den Stickstoffatomen des Sparteins war bisher nur bekannt, daß sie tertiärer Natur sind. Wir hatten uns die Aufgabe gestellt, mit Hilfe der Halogenalkyladditionsprodukte zu untersuchen, ob die beiden Stickstoffatome gleiche oder verschiedene Funktionen besitzen. Es ist zu erwarten, daß das Alkaloid als bitertiäre Base zwei Moleküle eines Halogenalkyls addiert. Gelingt es nun, durch aufeinanderfolgende Einwirkung zweier verschiedener Halogenalkyle beispielsweise an das eine Stickstoffatom Jodmethyl, an das andere Jodäthyl anzulagern, so wird vermutlich bei der ersten Anlagerung dasjenige Stickstoffatom in Funktion treten, welches stärker basische Natur besitzt. Bringt man daher einmal zuerst Jodmethyl, das andere Mal Jodäthyl zur Anwendung, so werden sich die beiden folgenden isomeren Verbindungen herstellen lassen, in denen die beiden Stickstoffatome als N^a und N^b unterschieden sind:



Sind hingegen die beiden Stickstoffatome innerhalb des Moleküls symmetrisch gelagert, so daß sie durchaus gleichwertig sind, so müssen in beiden Fällen identische Reaktionsprodukte entstehen.

Der Versuch hat in dem ersteren Sinne entschieden, indem bei der Kombination von Spartein 1. mit Methyljodid und Äthyljodid, 2. mit Methyljodid und Jodessigsäuremethylester, 3. mit Benzyljodid und Jodessigsäuremethylester je zwei isomere Verbindungen erhalten wurden. Wir untersuchten auch die Einwirkungen einiger anderer Halogenalkyle gegen Spartein, wie nachfolgend beschrieben werden soll, brachen aber

¹⁾ Monatshefte f. Chemie 1895, 601.

²⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 37, 2351 (1904).

³⁾ Ueber ähnliche Isomerieverhältnisse beim Chinin s. Claus und Mallmann, Ber. 14, 78 (1881), beim Nikotin s. Pictet und Genequand, Ber. 30, 2117 (1897).

die Bearbeitung dieses Alkaloids mit Rücksicht auf die Arbeit von Willstätter und Marx ab.

Das Verhalten des Sparteins gegen Jodäthyl in alkoholischer Lösung ist zuerst von Mills¹⁾ untersucht worden, der hierbei nicht das normale Produkt der Anlagerung von ein oder zwei Molekülen Jodäthyl an ein Molekül Base erhielt, sondern eine Verbindung, die durch Addition von ein Molekül Jodäthyl und ein Molekül Jodwasserstoff an ein Molekül des Alkaloids entstanden war: $C_{15}H_{26}N_2 < \begin{smallmatrix} C_2H_5J \\ HJ \end{smallmatrix}$. Dieses eigentümliche Verhalten des Sparteins wurde später von Bamberger²⁾ bestätigt. Es beteiligt sich hier also auch der Alkohol an der Reaktion. Bamberger zeigte nun, daß man bei Ausschluß von Alkohol das normale Jodalkyladditionsprodukt erhält. So gewann er die Verbindungen $C_{15}H_{26}N_2 \cdot C_2H_5J$ und $C_{15}H_{26}N_2 \cdot CH_3J$. Dies sind die einzigen, bisher bekannten Jodalkyladditionsprodukte des Sparteins.

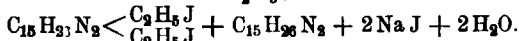
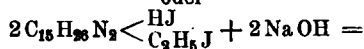
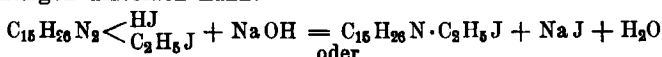
Auch bei der Einwirkung von Methyljodid auf Spartein in methylalkoholischer Lösung bei 100° entsteht kein normales Anlagerungsprodukt, vielmehr erhielten wir die Verbindung $C_{15}H_{26}N_2 \cdot CH_3J \cdot HJ$, die sich sowohl aus Alkohol, wie aus Wasser gut umkrystallisieren läßt und dann farblose Prismen bildet, deren Schmelzpunkt bei 226° liegt.

Analyse:

0,1996 g Substanz gaben 0,2784 g CO₂ und 0,1130 g H₂O.

Berechnet für $C_{15}H_{26}N_2 \cdot CH_3J \cdot HJ$:	Gefunden:
C 38,0	38,1 %
H 5,9	6,2 „

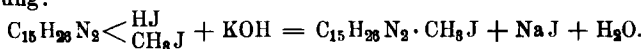
Versetzt man die wässrige Lösung dieser Verbindung mit starker Kalilauge, so entsteht ein weißer Niederschlag, der mit dem von Bamberger dargestellten Sparteinmonojodmethylat $C_{15}H_{26}N_2 \cdot CH_3J$ identisch ist. Bamberger beobachtete bei der Behandlung des jodwasserstoffsäuren Sparteinmonojodäthylats $C_{15}H_{26}N_2 \cdot C_2H_5J \cdot HJ$ mit Natronlauge die Abscheidung von freiem Spartein und die Entstehung einer krystallisierten Verbindung, die er für Sparteinmonojodäthylat hielt. Eine solche Zersetzung ist indessen mit der Zusammensetzung des jodwasserstoffsäuren Sparteinmonojodäthylats nicht in Einklang zu bringen, das sich mit Lauge nur im Sinne der beiden folgenden Gleichungen umsetzen kann:



¹⁾ Ann. d. Chem. u. Pharm. 125, 71 (1863).

²⁾ Ann. d. Chem. u. Pharm. 235, 376.

Scheidet sich demnach Spartein ab, so kann sich neben diesem nur Sparteindijodäthylat gebildet haben. Wir beobachteten, wie erwähnt, bei der Methylverbindung keine Abscheidung von Spartein, sondern nur die Entstehung des Monojodmethylats, entsprechend der Gleichung:



Dieses Monojodmethylat ist identisch mit der durch direkte Anlagerung von Jodmethyl an Spartein unter Ausschluß von Alkohol entstehenden Verbindung. Sie wurde schon von Bamberger dargestellt (s. oben), ihr Schmelzpunkt aber nicht angegeben. Er liegt bei 234°.

Die Anlagerung eines zweiten Moleküls Halogenalkyl erfolgt wesentlich schwieriger, wie die des ersten, und nur bei längerem Erhitzen. Wir gewannen die Verbindung $C_{15}H_{26}N_2 < \begin{smallmatrix} CH_3J \\ C_2H_5J \end{smallmatrix}$ durch vierstündiges Erhitzen des Monojodmethylats mit überschüssigem Jodäthyl auf 120°. Sie besitzt die üblichen Lösungsverhältnisse der Jodalkylate, sie ist löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, unlöslich in Aether. Der Inhalt der Bombe wurde nach dem Verdunsten des überschüssigen Aethyljodids aus Alkohol umkrystallisiert, wobei das Reaktionsprodukt in Tafeln vom Schmelzpunkt 239° erhalten wurde.

Analyse:

0,1818 g Substanz gaben 0,1613 g AgJ.

Berechnet für $C_{15}H_{26}N_2 \cdot CH_3J \cdot C_2H_5J$:
J 47,8

Gefunden:
47,9%.

Die isomere Verbindung, $C_{15}H_{26}N_2 < \begin{smallmatrix} C_2H_5J \\ CH_3J \end{smallmatrix}$, entsteht auf analoge Weise durch Erhitzen des Monojodäthylats¹⁾ mit überschüssigem Methyljodid.

Analyse:

0,1003 g Substanz gaben 0,0892 g AgJ.

Berechnet für $C_{15}H_{26}N_2 \cdot C_2H_5J \cdot CH_3J$:
J 47,8

Gefunden:
47,9%.

Die Verbindung unterscheidet sich schon äußerlich von der Isomeren, indem sie aus wässriger Lösung große, gut ausgebildete Oktaëder bildet. Sie schmilzt bei 246°, die Schmelzpunkte beider Verbindungen liegen mithin nur um 7° auseinander, sind aber bei wiederholtem Umkrystallisieren durchaus konstant. Mischt man gleiche Mengen beider Verbindungen, so liegt der unscharfe Schmelzpunkt etwa 15° tiefer, wodurch die Verschiedenheit der beiden Verbindungen gewährleistet wird.

¹⁾ Den Schmelzpunkt des schon von Bamberger dargestellten Monojodäthylats fanden wir bei 231°.

Die Fähigkeit der Halogenalkyle zur Anlagerung an tertiäre Basen ist außerordentlich verschieden. Nach den Untersuchungen Wedekind's¹⁾ sind nächst dem Methyljodid besonders das Allyljodid, das Benzyljodid und der Jodessigsäuremethylester, $\text{CH}_2\text{J} \cdot \text{CO}_2\text{CH}_3$, zur Anlagerung geeignet. Wir wählten die beiden letzten Verbindungen zu weiteren Versuchen.

3 g Spartein wurden mit der molekularen Menge Benzyljodid versetzt und bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Nach kurzer Zeit erstarrt das Gemisch. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 230° , die sich in Alkohol, Chloroform und heißem Wasser leicht lösen, in kaltem Wasser schwer, in Aether unlöslich sind. Die Verbindung stellt das Monojodbenzylat dar.

Analyse:

0,1304 g Substanz gaben 0,0685 g.

Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2\text{J}$:
J 28,1

Gefunden:
28,2%.

Das Anlagerungsprodukt eines Moleküls Jodessigsäuremethylester an Spartein ist ebenso leicht zu erhalten.

Der Jodessigsäuremethylester wurde nach der von Aronstein und Kramps²⁾ gegebenen Vorschrift aus Monochloressigsäuremethylester und Jodkalium dargestellt und, entsprechend den Angaben dieser Autoren, als ein die Augen heftig zu Tränen reizendes farbloses Oel vom Siedepunkt 169 — 171° erhalten. Molekulare Mengen von Spartein und Jodessigsäuremethylester geben nach kurzer Zeit ein krystallinisches Reaktionsprodukt, das, aus Alkohol umkrystallisiert, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 230° bildet. Die Löslichkeitsverhältnisse sind dieselben wie beim Sparteinbenzyljodid.

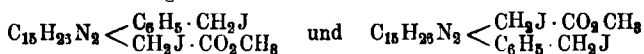
Analyse:

0,1230 g Substanz gaben 0,2234 g CO_2 und 0,0914 g H_2O .

Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2 \cdot \text{JCH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{CH}_3$:
C 49,7
H 7,1

Gefunden:
49,6%
7,3%.

Zur Darstellung der beiden Isomeren



wurde einerseits Sparteinbenzyljodid mit Jodessigsäuremethylester, andererseits Sparteinjodessigsäuremethylester mit Benzyljodid vier Stunden im geschlossenen Rohre auf 120° erhitzt. Die Reaktion zwischen Sparteinbenzyljodid und Jodessigester vollzog sich ohne An-

¹⁾ Liebig's Annalen 318, 90 (1901).

²⁾ Ber. 14, 604 (1881).

wendung eines Lösungsmittels. Das Reaktionsprodukt, eine kristallinische, braune Masse, wurde aus Alkohol in farblosen Krystallen erhalten, die bei 219° schmelzen.

Analyse:

0,1274 g Substanz gaben 0,0922 g AgJ.

Berechnet für $C_{15}H_{26}N_2$	$\begin{matrix} C_6H_5 \cdot CH_2J \\ CH_2J \cdot CO_2CH_3 \end{matrix}$	Gefunden:
J 38,9		39,1 %.

Die Darstellung des Isomeren gelang nicht ohne Lösungsmittel. Beim Erhitzen von Sparteinjodessigester mit Benzyljodid trat keine Reaktion ein, löst man aber die Reagentien in Chloroform und erhitzt diese Lösung im geschlossenen Rohr vier Stunden auf 120°, so erhält man das Reaktionsprodukt nach dem Verdunsten des Chloroforms als eine dickflüssige Masse. Wird diese in Alkohol aufgenommen und mit Aether bis zur Trübung versetzt, so scheiden sich bei längerem Stehen farblose Blättchen ab. Diese zeigen nach wiederholtem Umkrystallisieren aus heißem Wasser den Schmelzpunkt 245°.

Analyse:

0,1246 g Substanz gaben 0,0904 g AgJ.

Berechnet für $C_{15}H_{26}N_2$	$\begin{matrix} CH_2J \cdot CO_2CH_3 \\ C_6H_5 \cdot CH_2J \end{matrix}$	Gefunden:
J 38,9		39,1 %.

Als drittes Paar von Isomeren wurden die beiden Verbindungen aus Sparteinjodmethylat + Jodessigsäuremethylester und aus Sparteinjodessigsäuremethylester + Methyljodid dargestellt. Sparteinmonoiodmethylat und Jodessigsäuremethylester geben nach vierstündigem Erhitzen auf 120° eine braune, schmierige Krystallmasse, die nach dem Abpressen auf dem Tonteller und Umkrystallisieren aus Alkohol als schwach rötliche Blättchen vom Schmelzpunkt 232° erhalten wurden.

Analyse:

0,1084 g Substanz gaben 0,0849 g AgJ.

Berechnet für $C_{15}H_{26}N_2$	$\begin{matrix} CH_2J \\ CH_2J \cdot CO_2CH_3 \end{matrix}$	Gefunden:
J 44,1		43,8 %.

Zur Darstellung der isomeren Verbindung wurde der oben beschriebene Sparteinjodessigsäuremethylester mit Jodmethyl auf 120° erhitzt. Das Reaktionsprodukt ist ebenfalls nicht farblos zu erhalten, sondern behält bei wiederholtem Umkrystallisieren eine schwach rötliche Farbe, sein Schmelzpunkt liegt bei 249°.

Analyse:

0,1548 g Substanz gaben 0,1269 g AgJ.

Berechnet für $C_{15}H_{26}N_2$	$\begin{matrix} CH_2J \cdot CO_2CH_3 \\ CH_3J \end{matrix}$	Gefunden:
J 44,1		44,2 %.

Bei der Einwirkung von Jodmethyl auf Spartein in alkoholischer Lösung entsteht, wie oben beschrieben wurde, das jodwasserstoffsäure Sparteinmonoiodmethylat $C_{15}H_{30}N_2 < \begin{smallmatrix} HJ \\ CH_3J \end{smallmatrix}$. Eine Verbindung derselben Zusammensetzung erhält man bei der Einwirkung von Methyljodid auf jodwasserstoffsäures Spartein. Die nach diesen beiden Verfahren hergestellten Verbindungen müssen identisch sein, wenn bei der Einwirkung von Jodmethyl auf Spartein in alkoholischer Lösung zuerst das jodwasserstoffsäure Spartein entsteht und dann erst die Anlagerung von Jodmethyl stattfindet, sie werden aber isomer sein, wenn der Reaktionsverlauf der umgekehrte ist. Nun hat Bamberger¹⁾ gezeigt, daß aus Spartein und Jodmethyl in alkoholischer Lösung in der Kälte nur das Sparteinmonoiodmethylat entsteht, während wir bei 100° das jodwasserstoffsäure Jodmethylat erhielten. Demnach findet zuerst Anlagerung von Jodmethyl und erst später durch Zersetzung überschüssigen Jodmethyls Bildung und Anlagerung von Jodwasserstoffsäure statt. Dennoch ist dieses jodwasserstoffsäure Sparteinjodmethylat nicht isomer, sondern identisch mit demjenigen, welches durch Erhitzung von jodwasserstoffsäurem Spartein mit Jodmethyl entsteht. Es ist demnach anzunehmen, daß bei einer der beiden Reaktionen eine Umlagerung stattfindet. Ebenso sind natürlich die beiden aus diesen jodwasserstoffsäuren Salzen durch Kalilauge abgeschiedenen Jodmethylate identisch.

Außer Methyljodid, Äthyljodid, Benzyljodid und Jodessigsäuremethylester, die zur Gewinnung isomerer Verbindungen dienten, ließen wir auch Isoamyljodid und ortho-Xylylenbromid auf Spartein einwirken, wobei sich herausstellte, daß die Bildung eines jodwasserstoffsäuren Sparteinjodalkylats auch bei der Anwendung von Amyljodid in alkoholischer Lösung stattfand, dieser Reaktionsverlauf scheint daher dem Spartein eigentümlich zu sein.

Isoamyljodid gehört zu denjenigen Alkyljodiden, die sich nur langsam an tertiäre Basen anlagern und beim Erhitzen mit Basen leicht unter Bildung von Jodwasserstoffsäure zersetzt werden. Demnach waren die Ausbeuten bei Anwendung von Amyljodid beträchtlich geringer, wie bei den anderen Halogenalkylen.

5 g Spartein wurden in alkoholischer Lösung mit überschüssigem Isoamyljodid eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten schieden sich fast farblose Tafeln ab, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol den Schmelzpunkt 227° zeigten. Wie die Analyse zeigt, lag das jodwasserstoffsäure Sparteinjodamylat vor. Zu weiteren Versuchen reichte das Material nicht aus.

1) Loc. cit., S. 375.

Analyse:

0,1767 g Substanz gaben 0,1475 g AgJ.

Berechnet für $C_{15}H_{23}N_2 \cdot C_5H_{11}J \cdot HJ$:

J 45,3

Gefunden:

45,1 %.

Wird Spartein ohne Lösungsmittel mit der molekularen Menge Isoamyljodid eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt, so scheiden sich nach dem Erkalten farblose Tafeln vom Schmelzpunkt 229° ab.

Analyse:

0,1218 g Substanz gaben 0,0665 g AgJ.

Berechnet für $C_{15}H_{23}N_2 \cdot C_5H_{11}J$:

J 29,4

Gefunden:

29,5 %.

Wendet man hierbei auf ein Molekül Spartein zwei Moleküle Isoamyljodid an, so erhält man nach dreistündigem Erhitzen auf dem Wasserbade nahezu farblose Täfelchen, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren den konstanten Schmelzpunkt 230° zeigen.

Analyse:

0,1356 g Substanz gaben 0,2382 g CO_2 und 0,0978 g H_2O .Berechnet für $C_{15}H_{23}N_2(C_5H_{11}J)_2$:

C 47,6

H 7,6

Gefunden:

47,9 %

8,0 %.

Das ortho-Xylylenbromid $C_6H_4 \begin{smallmatrix} CH_2Br \\ CH_2Br \end{smallmatrix}$ gehört zu denjenigen Halogenverbindungen, die sich sehr leicht mit zwei Molekülen einer tertiären Base oder mit einem Molekül einer bitertiären Base vereinigen. Für eine Reihe von Alkaloiden ist dies früher von M. Scholtz¹⁾ gezeigt worden. So vereinigt sich auch das Spartein, wenn es mit der molekularen Menge Xylylenbromid in Chloroformlösung erwärmt wird, zu einer gut krystallisierenden Verbindung, die aus Alkohol umkrystallisiert farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 237° bildet.

Analyse:

0,1312 g Substanz gaben 0,0987 g AgBr.

Berechnet für $C_{15}H_{23}N_2 \cdot C_6H_4(CH_2Br)_2$:

Br 32,1

Gefunden:

32,0 %.

Auffallend ist, daß die Schmelzpunkte der verschiedenen Jodalkylate des Sparteins einander sehr nahe liegen. Die Schmelzpunkte der vierzehn in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen liegen sämtlich zwischen 219 und 249° .

¹⁾ Archiv d. Pharm. 237, 200 (1899). Vergl. auch Ber. d. d. chem. Ges. 31, 414, 627, 1154, 1707 (1898).