

liegt, wie Fig. 1 erkennen läßt, bei dem Reaktionsprodukt Thionyl-dichinolinium-dibromid.

Ähnlich wie bei den hier angeführten tertiären Basen liegen die Verhältnisse beim Auflösen von Pyridin in flüssigem Schwefeldioxyd. Es liegen bisher nur qualitative Beobachtungen vor, die aber auf dieselben Verhältnisse hinweisen.

Greifswald, den 18. Dezember 1936.

52. Hermann Leuchs und Hubert Grunow: Über die Umlagerung der Säure $C_{16}H_{22}O_4N_2$ und die Oxydation des Dihydro-brucins. (Über Strychnos-Alkaloide, XCII. Mitteil.).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 11. Januar 1937.)

Da es möglich gewesen ist, das Dihydro-brucin und das Dihydro-strychnin sowie dessen Derivate¹⁾ in verschiedene Isomere umzulagern, schien es uns von Wert, festzustellen, ob auch Abbau-Säuren der Alkaloide das gleiche Verhalten gegen Natriummethylat zeigen. Vielleicht konnten so ein weiterer Einblick in die Vorgänge und für weitere Oxydationen geeignetes Ausgangsmaterial gewonnen werden. Neben manchen negativ verlaufenen Versuchen haben wir einen gewissen Erfolg bei der sog. Hanssen-Säure, $C_{16}H_{20}O_4N_2$, gehabt, die durch CrO_3 -Oxydation aus Brucin und Strychnin entsteht. Ihr Dihydro-Derivat²⁾ konnten wir in freier Form und als Salz durch Eindampfen mit Natriummethylat-Lösung in ein Isomeres verwandeln, das als Perchlorat α : -46° zeigte gegenüber -11.5° zuvor. Die Isomerisierung besteht offenbar in dem Übergang der Anordnung $.CO.CH_2.\dot{C}H.O.CH_2$ in $.CO.CH:\dot{C}H(O)CH_2$. Denn der Stoff gab ein Acetyl-Derivat und nahm 1 Mol. angeregten Wasserstoff auf. Das Hydrierungsprodukt krystallisierte allerdings nicht, auch nicht auf Impfen mit dem isomeren zweiten Reduktionsprodukt $C_{16}H_{24}O_4N_2.HClO_4$ ³⁾ der Hanssen-Säure, dessen Bildung zu 6 bzw. 16% neben der Dihydro-Verbindung auf die gleichzeitige Spaltung an der Äthergruppe zurückgeführt wurde. Es müßten also strukturgleiche Körper vorliegen, aber es sind wohl noch sterische Umlagerungen im Spiele.

Das Isomere $C_{16}H_{22}O_4N_2$ wurde auch im Gegensatz zum Ausgangsstoff von Bariumpermanganat bei 0° angegriffen. 6 Äquivalente wurden schnell verbraucht, und in einer Menge von 22--28% war ein Perchlorat zu gewinnen, das $+75.8^\circ$ bzw. $+80.4^\circ$ drehte. Das niedriger drehende Präparat stimmte auf die Formel $C_{16}H_{20}O_6N_2.HClO_4$. Eine strukturelle Deutung ergibt sich durch den Übergang von $CH:C$ in $CH(OH).C(OH)$ und von $CH_2(OH)$ in CO_2H und folgende Lactonisierung. Dafür muß aber wohl eine Verschiebung der Doppelbindung von α - β -Stellung zur (a) N.CO-Gruppe nach β - γ erfolgt sein, und wahrscheinlich entspricht das lufttrockne Salz wie das in Lösung der

1) B. **68**, 2234 [1935]; **69**, 1838, 2525 [1936].

2) A. **480**, 44 [1930]; B. **65**, 226 [1932].

3) B. **65**, 226 [1932]; **66**, 745 [1933].

Form der Dioxysäure. Die Titration des Salzes ergab 2 freie Carboxyle. Die etwas höher drehende Probe schien nach der C- und H-Analyse bis auf etwas zu wenig Wasserstoff gleich zusammengesetzt zu sein wie das Ausgangssalz; aber es ist wohl sicher, daß es sich um das gleiche Produkt $C_{16}H_{20}O_6N_2$ handelt, das nur bei der Krystallisation oder beim Waschen einen Teil, etwa $\frac{1}{4}$ von dem 1 Mol. $HClO_4$ verloren hat. Eine ähnliche Beobachtung⁴⁾ liegt vor.

Das Auftreten des oben erwähnten zweiten Produktes bei der Reduktion der Hanssen-Säure gibt eine gewisse Unsicherheit wegen der völligen Reinheit des dihydrierten Stoffes $C_{16}H_{22}O_4N_2$ und seines Isomeren. Deshalb wurde versucht, den ersten nach der Vorschrift von H. Wieland und W. Münster⁵⁾ unmittelbar aus Dihydro-brucin mit Chromsäure darzustellen. Diese Autoren hatten vergebens nach einem zweiten Oxydationsprodukt mit C_{17} gesucht, wie sie ein analoges aus Brucin erhalten hatten. Wir arbeiteten bei unseren Versuchen über die Perchlorate auf, und dabei zeigte sich, daß eine Säure $C_{17}H_{22}O_5N_2$ doch in reichlicher Menge entsteht. Erschwert wurde die Erkennung dadurch, daß ihr Perchlorat und das von $C_{16}H_{22}O_4N_2$ in fast denselben Formen krystallisieren und daß auch ihre Drehungen kaum verschieden sind. Entscheidend war u. a. die Umsetzung mit Semicarbazid: Die C_{17} -Säure gab damit ein sehr schwer lösliches Semicarbazon $C_{18}H_{25}O_5N_3$, $HClO_4$, während $C_{16}H_{22}O_4N_2$ unverändert blieb. Immerhin war so eine umständliche Trennung notwendig und die Reinheit des Stoffes $C_{16}H_{22}O_4N_2$ auch nicht völlig sicher.

Die Säure $C_{17}H_{22}O_5N_2$ wurde noch auf zwei anderen Wegen dargestellt: nämlich aus der dihydrierten Säure $C_{19}H_{24}O_6N_2$ mit Bariumpermanganat⁶⁾, wobei die Anordnung $HO_2C.CH:\dot{C}.CO.N:$ zu Oxalsäure und $CO.CO.N:$ gespalten wurde; und zweitens aus der durch Aufnahme von 4 H-Atomen durch $C_{17}H_{22}O_6N_2$ bei H_2O -Abspaltung entstehenden Säure $C_{17}H_{24}O_5N_2$ ⁷⁾, in der durch Chromsäure zwar nicht die hydrierte Lückenbindung, wohl aber zum Teil die Gruppe $CH(OH).CO.N$ so angegriffen wurde, daß sie in $CO.CO.N$ überging, was ebenfalls die Säure $C_{17}H_{22}O_5N_2$ ergab.

Daß Wieland dieses Oxydationsprodukt des Dihydro-brucins nicht beobachtet hatte, liegt daran, daß es in freier Form sehr wasserlöslich ist und daß er das Reduktionsprodukt der C_{17} -Säure aus Brucin erwartete. Dieses war aber abweichend von seinen Analysen nicht das Dihydro-, sondern das Tetrahydro-Derivat, das kaum aus Dihydro-brucin entstehen kann.

Beschreibung der Versuche.

iso-Dihydro-carboxy-aponucin.

8 g Perchlorat (Salz I, bei 100°, 15 mm getrocknet) oder freie Säure $C_{16}H_{22}O_4N_2$ ²⁾ kochte man $\frac{1}{2}$ Stde. am Rückflußkühler mit 48 ccm Methanol, in denen 2 g Natrium gelöst waren, und dampfte zur Trockne. Man machte mit 2-n. $HClO_4$ kongosauer. Einengen im Exsiccator lieferte 7.6 g Salz des Isomeren in domatischen Prismen. Aus warmem Wasser fielen zu $\frac{9}{10}$ wieder Prismen.

4) B. 69, 48 [1936].

5) A. 480, 44 [1930].

6) Nach Versuchen, die cand. phil. Kurt Jaegers durchgeführt hat.

7) B. 64, 1307 [1931].

Verlust bei 110°, 15 mm: 8.2, 8.6, 10.0, 10.0%.

$C_{16}H_{22}O_4N_2$, $HClO_4$ (406.5). Ber. C 47.23, H 5.65. Gef. C 47.23, H 5.73.

$[\alpha]_D^{20}$: -46.2° (in Wasser, lufttr. mit Abrechnung von 8.6%).

Hydrierung: 0.5 M.M. nahmen in 10 ccm Wasser mit 50 mg PtO_2 in 3 Stdn. 11 ccm H_2 auf. Neuer Katalysator oder Zufügen von 0.5 ccm *n*-HCl führte nicht weiter. Einengen im Exsiccator lieferte keine Krystalle; auch nicht Ansäuern oder Impfen mit den -20° und -39° drehenden Perchloraten. Die Reaktions-Lösung war auch fast inaktiv.

Acetyl-Derivat: 0.1 g Perchlorat hielt man mit 5 cg Natriumacetat und 3 ccm Acetanhydrid 1 Stde. bei 100°, dunstete die braune Lösung ein und schied mit *n*- $HClO_4$ 5 cg Prismen ab, die man aus wenig heißem Wasser umlöste.

Kaum Verlust bei 100°, Hoch-Vak.

$C_{18}H_{24}O_5N_2$, $HClO_4$ (448.5). Ber. C 48.18, H 5.58. Gef. C 48.20, H 5.74.

$[\alpha]_D^{20}$: -33.5° (1.5% in Wasser).

Oxydation mit Bariumpermanganat: 1 M.M. Salz von $C_{16}H_{22}O_4N_2$ (0.45 g) in 20 ccm *n*/₂₀-Baryt versetzte man bei 0° mit 6×0.062 g Permanganat, das schnell verbraucht wurde; beim 7. und 8. Äquivalent trat starke Verlangsamung ein. Man filtrierte vom Mangandioxyd; Kohlensäure fällte kein Bariumcarbonat. Nach Entfernung des Bariums durch 1.6—2 ccm *n*- H_2SO_4 dunstete man ein und schied mit wenig *n*- $HClO_4$ 0.1—0.13 g Krystalle ab. Oxalsäure war offenbar nicht entstanden. Umlösen aus *n*- $HClO_4$ gab 6-seitige Täfelchen.

Verlust bei 110°, 15 mm: 4.8, 4.15. Ber. für $1H_2O$ 3.96.

$C_{16}H_{20}O_6N_2$, $HClO_4$ (436.5).

Ber. C 43.99, H 4.80, N 6.42.

Gef. „ 43.16, 43.19, „ 4.92 (M.), 5.04 (M.), „ 6.22 (M.), 6.13 (M.).

$[\alpha]_D^{20}$: $+0.32^\circ \times 200/0.844 \times 1 = +75.8^\circ$.

96.3 mg getrocknetes Salz in 20 ccm 80-proz. Alkohol neutralisierten 4.4 ccm *n*/₁₀-NaOH (Phenolphthalein). Für 2 Carboxyle berechnet sich: Mol.-Gew. 438.

Bei einer anderen genau ebenso ausgeführten Oxydation war das in gleicher Ausbeute erhaltene Produkt anscheinend in anderer Weise, wohl aus schwächer saurer Lösung oder in der Wärme auskrystallisiert: 5- und 6-seitige Tafeln.

Verlust bei 110—120°, 15 mm: 5.9%.

Gef. C 46.4, 47.1, H 5.4, 5.1, N 6.54, 6.65.

Die Zahlen sprechen für das Vorliegen des Salzes $C_{16}H_{20}O_4N_2, HClO_4$ (Ber. C 47.46, H 5.2), das aber nur durch die Oxydation von $CH(OH)$ zu CO entstanden sein könnte. Nach dem negativen Ausfall der Semicarbazon-Probe liegt aber kein Keton vor. Da auch die Drehung von $+80.4^\circ$ (I) $+80.8^\circ$ (II) nur wenig verschieden ist von der des Salzes $C_{16}H_{20}O_6N_2, HClO_4$, dürfte der Unterschied zu erklären sein durch einen Mindergehalt an $HClO_4$ in dem C-reicheren Präparat⁴). So berechnet sich für $C_{16}H_{20}O_6N_2, 0.75HClO_4$ (411.5): C 46.66, H 5.04, N 6.80. Die Acetylierung bei 95° gab kein krystallisiertes Produkt.

Chromsäure-Oxydation des Dihydro-brucins.

Man hydrierte 50 g Brucin, die in 0.9 Mol. Salzsäure und 0.1 Mol. Essigsäure (z. Tl.) gelöst waren (Vol. 100—150 ccm) mit 200 mg Platinoxid in 3 Stdn. bei 20—60°. Die in Chloroform übergeführte freie Base nahm man

ohne Krystallisation in 1200 ccm 2.5-n. H_2SO_4 auf und gab bei 0° auf einmal 110 g CrO_3 in 100 ccm Wasser zu. Man beließ je 1 Stde. in Eiswasser und bei $15\text{--}20^\circ$ und 4—5 Stdn. auf dem Wasserbade. Der nach Entfernung des Chromoxyds und der Schwefelsäure erhaltene harzige Rückstand wurde mit 2-n. HClO_4 kongosauer gemacht. Zuerst fielen 10 g 6-seitige Tafeln, deren Menge nach dem Umlösen 6 g war.

Bei der Hydrierung einer Probe wurden 2 H-Atome aufgenommen und als Produkt das Tetrahydro-Derivat der Wieland-Säure als Perchlorat und in freier Form nachgewiesen.

Die 6-g Fraktion war also das Salz der dihydrierten C_{17} -Ketosäure.

Das Filtrat von den 10 g gab 7 g 6-seitige Tafeln, die aus wenig Wasser fast völlig wieder, auch als 4-seitige, kamen. Nach der Drehung $[\alpha]_D^{20} = -11.2^\circ$ bis -12° und dem passiven Verhalten bei der Hydrierung wie der Fähigkeit zur Umlagerung (s. oben) lag das Salz $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2, \text{HClO}_4$ vor.

Krystalle aus den verschiedenen Mutterlaugen und eine 3. Fraktion von 1 g waren nach der Aufnahme von 25—75% von H_2 Gemische von C_{16} - und C_{17} -Säure-Perchlorat. Man entfernte dieses Salz am besten durch Überführung in das schwer lösliche Semicarbazon. Eine letzte 4. Krystallisation von 2.5 g war das Salz der Dihydro- C_{19} -Säure, es nahm 2H-Atome auf unter Übergang in $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2$.

2.3-Dioxo-dihydronucin-Hydrat.

Der Stoff wurde, wie eben beschrieben, erhalten, aber auch durch CrO_3 -Oxydation der tetrahydrierten Wieland-Säure, ferner durch Permanganat aus derjenigen dihydrierten C_{19} -Hanssen-Säure, die man aus Dihydrokathelin gewinnt. 1 M.M. Säure $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_2$ wurde in 5 ccm 5-n. H_2SO_4 mit 3 Äquival. CrO_3 bis zu dessen Verbrauch bei 95° gehalten. Bei der Aufarbeitung gewann man 0.25 g Perchlorat, das bei 100° , 15 mm 2.4% verlor und $[\alpha]_D^{20}$: -13.4° hatte. Mit Semicarbazid entstand das schwer lösliche Perchlorat des Semicarbazons von $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2$.

1 M.M. Perchlorat der Säure $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2$ ⁸⁾ behandelte man in 16 ccm $n/8$ -Baryt bei 0° mit 6×0.63 g Bariumpermanganat. Das Filtrat vom Mangandioxyd machte man mit CO_2 und heißer $n\text{-H}_2\text{SO}_4$ barium-frei, engte ein und schied mit etwas $n\text{-HClO}_4$ 0.2 g 6-seitige Täfelchen ab. Man löste sie aus heißem Wasser unter Ansäuern um. In Wasser von 20° 1 zu 70 löslich.

Verlust bei 100° , 15 mm: 2.6, 3.7, 5.9%.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2, \text{HClO}_4$ (434.5). Ber. C 46.95, H 5.28, N 6.44.

Gef. „ 46.88, „ 5.32, „ 6.22, 6.47.

$[\alpha]_D^{20}$: -12.5° (1.4% in Wasser).

Semicarbazon: 100 mg Salz in 5 ccm Wasser dampfte man mit 50 mg Semicarbazid-Salz bei 90° ein, nahm den Rest in Wasser und $n\text{-HClO}_4$ auf und erhielt so 100 mg des Produktes.

Durch Umlösen aus 100 Tln. heißem Wasser (Säure!) erhielt man glänzende 4-seitige Täfelchen.

Verlust bei 120° , Hoch-Vak.: 2.6, 10%.

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_5, \text{HClO}_4$ (491.5). Ber. C 43.94, H 5.29, N 14.25.

Gef. „ 43.60, „ 5.52, „ 13.38 (M.), 13.5 (M.), 13.49.

⁸⁾ Das Salz war aus dem Hydrobromid dargestellt. Es löst sich in 15—20 Tln. heißem Wasser, bei 20° 1 zu 200. Derbe längliche 4- und 6-seitige Täfelchen: $[\alpha]_D^{20}$: -15° .

Freie Säure $C_{17}H_{22}O_5N_2$: Das Perchlorat wurde mit *n*-NaOH gegen Lackmus neutralisiert, dann auf dem Wasserbade 20 R.-Tle. Alkohol zugegeben und Aceton bis zur bleibenden Trübung. Beim Reiben und Abkühlen fielen feine Prismen, die aus 90-proz. Alkohol durch Aceton umgeschieden wurden: in Wasser sehr leicht löslich, kaum in absol. Alkohol. Schmilzt bis 300° nicht, bräunt sich aber.

Bei 100°, 15 mm kaum Verlust.

$C_{17}H_{22}O_5N_2$ (334.0). Ber. C 61.08, H 6.59, N 8.4.
Gef. „ 60.94, „ 6.69, „ 8.3.

$[\alpha]_D^{25}$: -6.1° (2.6% in Wasser).

Dihydro- C_{17} -Säure wurde durch Natriummethylat nicht umgelagert. Oxim-Bildung trat ein. Kein kristallisiertes Produkt.

Wir sagen Dank für die Gewährung eines J. Liebig-Stipendiums an Hrn. Grunow.

53. K. H. Bauer und K. Brunner: Die Bitterstoffe des Milchsafes von *Lactuca virosa* (III. Mitteil. über *Lactucarium*¹⁾).

[Aus d. Laborat. für angewandte Chemie u. Pharmazie d. Universität Leipzig.]
(Eingegangen am 7. Januar 1937.)

Vor einigen Jahren hat der eine von uns gemeinsam mit E. Schub über Untersuchungen berichtet, welche das im Milchsaft von *Lactuca virosa* vorkommende Lactucerin betrafen¹⁾. Wir haben diese Arbeiten in den Jahren 1934 und 1935 fortgesetzt und sie, da wir durch eigenes Anpflanzen von *Lactuca virosa* im Institutsgarten auch über frischen Milchsaft verfügten, auch auf die Bitterstoffe ausgedehnt. Die Arbeit von G. Schenk und H. Graf²⁾ veranlaßt uns, die über Bitterstoffe gemachten Beobachtungen zu veröffentlichen, da sie gegenüber den bisherigen Angaben Neues ergeben haben, und wir die Untersuchungen zeitweise unterbrechen mußten.

Wir haben nun sowohl frischen Milchsaft, den wir aus selbstgezogenen Pflanzen gewonnen haben, als auch getrockneten Milchsaft (*Lactucarium* des Handels) untersucht. Der frische Milchsaft wurde sofort nach der Entnahme in Alkohol aufgenommen, wobei die Bitterstoffe nach den Angaben in der Literatur in die Lösung gehen müssen. Nach dem Verdunsten des Alkohols hinterblieb auch ein Rückstand, aus dem wir durch Auskochen mit Wasser und Erkaltenlassen der stark bitter schmeckenden Lösung eine kristallisierende Substanz erhalten haben. Diese ist aber nicht identisch mit dem Lactucin von Ludwig³⁾. Wir nennen sie deshalb Neolactucin. Wir erhielten dieses auch, als wir *Lactucarium* mit der $1\frac{1}{2}$ -fachen Menge heißem Wasser übergossen, gut durcharbeiteten, 12 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen ließen und dann abpreßten. Der Preßrückstand wurde solange mit Wasser ausgekocht, bis die Auszüge nicht mehr bitter schmeckten. Bei mehrstündigem Stehenlassen der vereinigten Auszüge im Eisschrank

¹⁾ I. Mitteil.: Bauer u. Schub, Arch. Pharmaz. **267**, 413 [1929]; II. Mitteil.: Bauer u. Brunner, Pharmaz. Zentralhalle **77**, 598 [1936].

²⁾ Arch. Pharmaz. **274**, 537 [1936].

³⁾ Ludwig, Arch. Pharmaz. **161**, 1 [1862].