

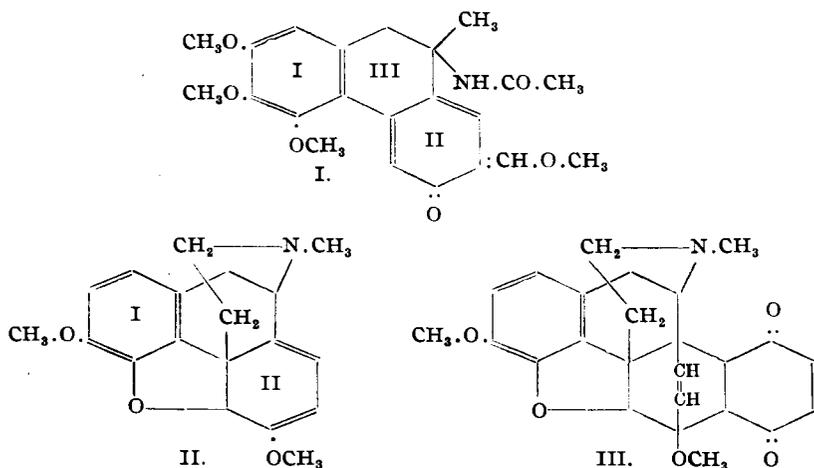
102. Wilhelm Sandermann: Diën-Anlagerungsverbindungen des Thebains.

[Aus d. Privatlaborat. Dr. O. Arrhenius in Grödinge-Kagghamra bei Stockholm.]
(Eingegangen am 29. Januar 1938.)

Diese vor einem Jahre in Angriff genommene Arbeit konnte aus äußeren Gründen leider nicht zum Abschluß gebracht werden. Deshalb berichte ich schon jetzt über die Ergebnisse.

Die Anlagerung von Diënverbindungen an ein konjugiertes System verläuft nur dann leicht, wenn beide Äthylenbindungen in offener Kette oder in einem Ringe liegen und keine sterischen Hindernisse vorhanden sind. Man wird also nicht in allen Fällen, in denen eine Konjugation zweier Äthylenbindungen vorliegt, auch ein Anlagerungsprodukt bekommen.

So konnte ich beim Colchicin, dem A. Windaus¹⁾ die Formel I zuschreibt, keine Anlagerung mit Maleinsäureanhydrid bei 135° erreichen, ebensowenig wie mit Cinnamyliden-inden unter gleichen Bedingungen. Andererseits konnte gezeigt werden²⁾, daß ein aus der Abietinsäure erhaltenes Addukt sich nicht von dieser, sondern einer ihr isomeren Verbindung, der Lävopimarsäure, ableitet. Unter den Reaktionsbedingungen wurde aus einem zwischen beiden Säuren befindlichen Gleichgewicht dauernd die Lävopimarsäure als Additionsverbindung entfernt, bis alle Abietinsäure umgewandelt war. Die mittels der Diensynthese erhaltenen Ergebnisse müssen also mit einer gewissen Vorsicht ausgewertet werden.



Dem Thebain kommt nach den Arbeiten von L. Knorr³⁾, R. Robinson⁴⁾ und Cl. Schöpf⁵⁾ die Formel II zu. Da keine der Äthylenbindungen des Ringes II an der Kondensationsstelle zweier Ringe liegt, und ferner das

¹⁾ A. **439**, 59 [1924] (die Stellung der Substituenten in Ring II steht noch nicht fest).

²⁾ W. Sandermann, Dissertat. Leipzig, Jan. 1936; R. G. R. Bacon u. L. Ruzicka, Journ. Soc. chem. Ind., Chem. and Ind. **55**, 546 [1936]; H. Wienhaus u. W. Sandermann, B. **69**, 2202 [1936]. ³⁾ B. **40**, 3341 [1907].

⁴⁾ J. M. Gulland u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London **123**, 890 [1923].

⁵⁾ A. **452**, 211 [1927].

konjugierte System nicht von Substituenten blockiert wird, so war eine Anlagerung von Diënverbindungen unter milden Bedingungen zu erwarten. In der Tat fand die Reaktion schon bei Zimmertemperatur statt.

p-Benzochinon gab mit Thebain eine schwefelgelbe Verbindung $C_{25}H_{25}O_5N$, der man wohl die Formel III zuschreiben kann. Bromwasserstoffsäure führte das Addukt ohne Umlagerung in das schwefelgelbe Salz über. Gegen höhere Temperatur ist die Verbindung ziemlich empfindlich. Schon Erhitzen mit Alkohol führt zu einer neuen, weißen Verbindung der gleichen Summenformel $C_{25}H_{25}O_5N$. Daß auch der Schmelzpunkt beider Verbindungen derselbe ist, verwundert nicht, denn die gelbe Verbindung erleidet vor ihrem eigentlichen Schmelzpunkt die beschriebene Umlagerung zur weißen Verbindung, deren Schmelzpunkt dann also in Wirklichkeit vorliegt. Bei der Umlagerung ist die chromophore chinoide Gruppe verändert worden, wahrscheinlich durch Enolisierung.

Gleich leicht wie *p*-Benzochinon werden auch 1.4-Naphthochinon und Maleinsäureanhydrid an Thebain addiert.

Die beschriebene Reaktion des Thebains läßt die Möglichkeit voraussehen, dieses Alkaloid leicht neben anderen quantitativ bestimmen zu können. Zur quantitativen Bestimmung von Verbindungen mit konjugierten Äthylenbindungen gibt es zwei Methoden. Die eine⁶⁾ beruht darauf, daß man die Verbindung mit einer gemessenen Menge Chinon reagieren läßt und dann den Überschuß an Chinon jodometrisch bestimmt. Die andere Methode⁷⁾ benutzt die Umsetzung mit Maleinsäureanhydrid, dessen in Reaktion getretenen Teil man jodometrisch oder acidimetrisch bestimmt. In unserem Falle wird die Chinonmethode den Vorzug verdienen, da sie eine leichte Trennung der Alkaloide von dem Überschuß des Reagens ermöglicht. Leider war es mir, wie eingangs erwähnt, nicht mehr möglich, weitere Versuche auszuführen.

Die Eigenschaft des Thebains, als heftiges Krampfgift zu wirken, ist zum großen Teil durch die stark ungesättigte Natur des Ringes II bedingt. Da dieser durch die Anlagerung der verschiedenen Diënverbindungen verändert und neue funktionelle Gruppen eingeführt worden sind, besteht die Möglichkeit, daß diese neuen Verbindungen auch pharmakologisch von Interesse sind.

Beschreibung der Versuche.

Thebain-Chinon-Addukt: 0.2 g Thebain werden zusammen mit 0.08 g *p*-Benzochinon in 4 ccm Äthylalkohol kurze Zeit auf dem Wasserbade erhitzt. Das Anlagerungsprodukt scheidet sich nach kurzer Zeit in schwefelgelben Krystallen aus (0.21 g). Aus der Mutterlauge gewinnt man noch 0.03 g etwas hellere Krystalle. Da ein Gemenge von gelber und weißer Verbindung vorliegt, wird noch einmal aus Aceton umkrystallisiert, aus der sich das Produkt rein gelb abscheidet.

Schmelzpunkt nach Aufhellung und anschließender Bräunung 247—249°.

3.315 mg Sbst.: 8.762 mg CO_2 , 1.770 mg H_2O . — 4.832 mg Sbst.: 0.148 ccm N (22°, 751 mm).

$C_{25}H_{25}O_5N$. Ber. C 71.6, H 6.01, N 3.34. Gef. C 72.09, H 5.97, N 3.43.

⁶⁾ W. Sandermann, Dissertat. Leipzig 1936, S. 70.

⁷⁾ H. P. Kaufmann u. J. Baltes, Fette u. Seifen **43**, 93 [1936]; W. Sandermann, Seifensieder-Ztg. **64**, 402, 421 [1937] (Bull. Inst. Pin **1937**, 137).

Das Thebain-Chinon-Addukt geht beim Übergießen und Umrühren mit etwas konz. Bromwasserstoffsäure leicht in Lösung. Nach kurzer Zeit krystallisiert jedoch das gelbe Hydrobromid der Anlagerungsverbindung aus. Es ist leicht löslich in Wasser. Durch Zusatz von Ammoniak wird daraus wieder das gelbe Chinon-Addukt vom Schmp. 247—249° frei.

Umlagerung des Thebain-Chinon-Adduktes: 0.1 g Chinon-Addukt wird in 5 ccm Äthylalkohol $\frac{1}{2}$ Stde. am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erwärmt. Allmählich geht die Substanz in Lösung, und die gelbe Farbe verschwindet. Beim Abkühlen erhält man schöne weiße Krystalle. Schmp. 247—249° nach Bräunung bei 220°.

3.439 mg Sbst.: 9.078 mg CO₂, 1.833 mg H₂O. — 4.635 mg Sbst.: 0.137 ccm N (22°, 750 mm).

C₂₅H₂₆O₅N. Ber. C 71.6, H 6.01, N 3.34. Gef. C 71.99, H 5.96, N 3.30.

Verbindung mit 1.4-Naphthochinon: 0.1 g Thebain wird zusammen mit 0.06 g 1.4-Naphthochinon 10 Min. in 6 ccm Äthylalkohol auf dem Wasserbade erhitzt. Die ausfallenden weißen Nadeln schmelzen nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 239—240°.

Verbindung mit Maleinsäureanhydrid: Sie wird durch kurzes Kochen einer Benzol-Lösung von 0.1 g Thebain und 0.04 g Maleinsäureanhydrid in einer Ausbeute von 0.08 g erhalten. Die derben Krystalle färben sich bei 260° braun und schmelzen bei 263—264°.

Auch an dieser Stelle danke ich Hrn. Dr. O. Arrhenius für seine stete Hilfsbereitschaft.

103. Alberto Ercoli: Enzymatische Umwandlung des Δ^4 -Testosterons in Ätiocholan-ol-(17)-on-(3) und Epi-ätiocholan-diol-(3.17) durch einen Hengsthodenextrakt.

[Aus d. Istituto Sieroterapico Milanese, Mailand.]

(Eingegangen am 19. Februar 1938.)

Vor kurzem¹⁾ wurde die hydrierende Wirkung eines frisch bereiteten enzymatischen Hengsthodenextraktes beschrieben, durch welche das Δ^4 -Androstendion in Ätiocholan-dion-(3.17) umgewandelt wurde.

In dieser Arbeit wird über die Wirkung des Hengsthodenextraktes auf Δ^4 -Testosteron (I) berichtet. Zur Anwendung gelangte derselbe schon früher¹⁾ benutzte enzymatische Auszug, der durch 48-stdg. Autolyse des fein zerkleinerten Organs mit chloroformgesättigtem Wasser bei 37° und nachfolgende Filtration gewonnen und 65 Tage im Eisschrank aufbewahrt worden war.

Es wurden 3 Parallelversuche angesetzt; bei dem ersten (A) wurde dem enzymatischen Auszug Androstendion zugefügt, bei den anderen (B und C) Testosteron. A diente zur Kontrolle der enzymatischen Wirksamkeit des alt gewordenen Auszugs. Die drei Proben wurden bei 37° stehen gelassen. Nach Ablauf von 10 Tagen wurden A und B filtriert, die Rückstände mit Aceton zerrieben und das in Aceton Gelöste im Hochvakuum destilliert.

¹⁾ A. Ercoli u. L. Mamoli, B. 71, 156 [1938].