

84. Hermann Leuchs und Hua-hsien Lawrence Louis: Über das Verhalten des Brommethylats der Hanssen-Säure $C_{19}H_{22}O_6N_2$ bei der Hydrierung und der Behandlung mit Brom. (Über Strychnos-Alkaloide, 103. Mittel.)

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

(Eingegangen am 6. Februar 1939.)

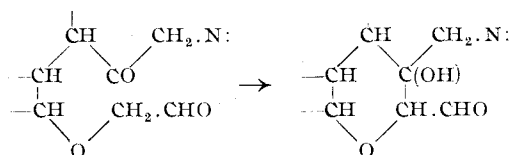
Das genannte Bromid wurde zuerst erhalten, als das Methylkathelin $C_{21}H_{21}O_7N_3$, CH_3NO_3 mit 6 At. Brom in HBr-Säure oxydiert wurde¹⁾. Es wurde auch aus der Hanssen-Säure selbst über das Silbersalz und Methylbetain²⁾ mit Bromwasserstoff dargestellt¹⁾.

Die katalytische Hydrierung des quartären Salzes $C_{19}H_{22}O_6N_2$, CH_3Br führte nur zur Aufnahme von 4 H-Atomen, so daß keine Emde-Spaltung eingetreten war. Es wurden hydriert die ursprüngliche Lückenbindung des Brucins und die durch den Abbau des aromatischen Kerns entstandene Gruppe $HO_2C.CH : C(\cdot).CO_2H$. Die dem Produkt zugrunde liegende tert. Aminosäure ist von H. Wieland und W. Gumlich³⁾ durch Reduktion der Hanssen-Säure bzw. ihres Dihydroderivats dargestellt worden.

Vom Salz $C_{19}H_{22}O_6N_2$, CH_3ClO_4 , das wir benutzten, um aus den Mutterlaugen der Bromoxydation noch Stoff abzuscheiden, ist zu erwähnen, daß es sehr schwer, auch durch Kochen mit Silberperchlorat, ganz bromfrei zu erhalten ist. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, daß auch in dem Brommethylat selbst das Halogen durch Silbersalz erst in der Hitze stärker gefällt wird. Das salzartig vorhandene Brom scheint demnach noch komplexgebunden zu sein.

Ebenso wie die freie C_{19} -Säure als quartäres Salz kaum mehr als 4-H-Atome aufnahm, geschah dies beim Jodmethylat ihres Dimethylesters: man gewann das Estersalz $C_{21}H_{30}O_6N_2$, CH_3J .

Die Weiteroxydation der Hanssen-Säure durch Bromwasser, wie vieler Stoffe dieser Reihe, so des einen ihrer zwei Dihydroderivate, hatte zur Aufnahme von 2 O-Atomen geführt⁴⁾. Sie war in der entstandenen Säure $C_{19}H_{22}O_8N_2$ an der ursprünglichen Brucin-C:C-Bindung so erfolgt, daß eine Aldehydgruppe auftrat, die mit Quecksilberoxyd ein drittes O-Atom zum Carboxyl an sich zog. Gleichzeitig sollte eine Ketogruppe entstanden sein. Da eine solche aber nicht nachweisbar war, dürfte sie durch die Bildung eines neuen, verkleinerten, eines 6-Ringes verschwunden sein:



Die Bromoxydation wird mehrere Stufen durchlaufen. Zuerst könnten sich an die $CH:C:C_2$ -Gruppe 2 Bromatome oder Hydroxyle oder Brom und Hydroxyl anlagern, dann muß die Ringsprengung durch Brom oder Hydroxyle erfolgen, also etwa zur Anordnung $CH(OH)Br$ und $Br(HO)C:C_2$, die selbst bei Gegenwart von HBr leicht CHO und $(CO):C_2$ bilden werden. $Br(HO)C:C_2$ kann auch sofort mit dem CH_2 neben CHO den Ring des obigen Schemas hervorbringen. Auffallend war nun, daß das Methylbromid der Hanssen-

¹⁾ B. 55, 3948 [1922].

²⁾ B. 55, 2409 [1922].

³⁾ A. 482, 52 [1930].

⁴⁾ B. 58, 1730 [1925].

Säure unter den gleichen Bedingungen zwei Endprodukte lieferte, die mehr den Zwischenstufen entsprachen. Es wurden isoliert etwa 25% Krystalle der Formel $C_{19}H_{23}O_7N_2Br$, CH_3Br , die eine Anlagerung von Brom und Hydroxyl bedeutet. Das andere, als Perchlorat abgeschiedene Produkt war $C_{19}H_{21}O_6N_2Br$, CH_3ClO_4 , enthielt also 1 Mol. Wasser weniger als jenes und kann aus ihm hervorgegangen sein. Die Ausbeute daran war 15% und etwas mehr, 20%, als das Methylperchlorat mit Bromwasser behandelt wurde.

In dem ersten Produkt ist die Bromhydringruppe $CH(OH).CBr:C_2$ I) oder $CHBr.C(OH):C_2$ II) anzunehmen, denn bei der katalytischen Reduktion wurde kein Wasser abgespalten — keine Rückbildung der etwa geöffneten Amidgruppe — sondern man erhielt bei einem Verbrauch von 5.33 H-Atomen als Hauptprodukt mit Perchlorsäure das Salz $C_{20}H_{30}O_7N_2$, $HClO_4$. Seine Bildung beruht auf dem Übergang von C.Br in C.H und auf der Reduktion der malenoiden C:C-Bindung. Dazu muß, entsprechend obiger Formulierung eine Emde-Spaltung eingetreten sein, vielleicht auch eine reduktive der Äthergruppe; in beiden Fällen jedoch nur zu etwa 66%.

Das zweite Salz $C_{19}H_{21}O_6N_2Br$, CH_3ClO_4 nahm fast ebensoviel Wasserstoff auf: 5.3 Äquivalente. Man gewann eine bromfreie Substanz $C_{20}H_{29}O_6N_2$, ClO_4 . Die Hydrierung der beiden C:C-Bindungen, von denen die eine aus der Bromhydrin-Gruppe I oder II entstanden sein wird — 1 bzw. 3 Möglichkeiten — und die Entfernung des Broms entsprechen einem Verbrauch von 6 H-Atomen. Es bleibt aber unerklärt, warum eine dieser Reaktionen nicht vollständig, sondern nur zu 65% verlaufen ist, vielleicht wird Brom z. Tl. nicht mehr entfernt, sobald die benachbarte C:C-Bindung hydriert ist.

Die Anhydrierung des ersten Produktes $C_{19}H_{23}O_7N_2Br$, CH_3Br und Umwandlung zum zweiten erfolgte beim Erwärmen mit Barytwasser. Dies zeigt, daß Wasser nicht an die Amidgruppe angelagert war und daß das Brom wegen der festen Bindung an ungesättigtem C-Atom in $CBr:C(C_2)$ haften und daher das Bromhydrin $.CHBr.C(OH):(C_2)$ sein muß.

Bei dem Versuch, das Brommethylat der Hanssen-Säure aus dieser und Dimethylsulfat mit warmer Natronlauge darzustellen, erhielt man im wesentlichen das Amid-Hydrat $C_{19}H_{24}O_7N_2$, CH_3Br , das auch nach der Hydrierung zu $C_{19}H_{28}O_7N_2$, CH_3ClO_4 noch als Hydrat vorlag, aber — nicht reduziert — das Wasser beim Kochen mit Perchlorsäure verlor.

Das Dihydroderivat von $C_{19}H_{22}O_6N_2$, CH_3Br stellte man durch seine Behandlung mit Natriumamalgam in der Kälte dar, wobei man es in großen Quadern isolierte. Die Reaktion beschränkte sich auf die Reduktion der malenoiden C:C-Bindung, eine Emde-Spaltung am quartären Stickstoff trat nicht ein. Das neue quartäre Salz gab, mit Bromwasser erhitzt, eine geringe Menge der Verbindung $C_{19}H_{25}O_7N_2Br$, CH_3Br also eines Bromhydrins.

Auch in diesem Falle hatte also die Reaktion nicht zur Aufnahme von zwei Sauerstoff-Atomen geführt, wie sie bei der zugrunde liegenden tertiären Dihydro-Hanssen-Säure ziemlich leicht erfolgt war.

Beschreibung der Versuche.

Methylkakothelein und Abbau durch Brom.

50 g in 400 ccm Chloroform gelöstes Brucin versetzte man bei 0—20° mit 20 ccm Dimethylsulfat. Durch Zugabe von 300 ccm Wasser löste man die abgeschiedenen Krystalle des quartären Salzes und trennte nach Versetzen mit 5 ccm 10-n. NaOH vom Chloroform.

Zur wäßrigen Schicht fügte man bei 0—10° 100 ccm 14.5-n. HNO₃ und erwärmte 1/2 Stde. auf 50—60°. Auf Impfen erhielt man orangefarbene Krystalle. Ausb. 40 g bei 0°. Das Filtrat lieferte mit Schwefeldioxyd noch 8 g violettes Nitrat, das durch 3 Tle. 5-n. HNO₃ zum Nitrochinon zurückeroxydiert wurde.

Die Oxydation des Chinons durch Brom geschah nach Vorschrift¹⁾. Man ließ das Hauptprodukt C₁₉H₂₂O₆N₂, CH₃Br soweit möglich auskrystallisieren, schied dann die Schwefeldioxyd-Verbindung von C₁₇H₂₀O₃N₂Br₂, CH₃Br ab und fällte aus dem letzten Filtrat mit 2-n. HClO₄ noch erhebliche Mengen als Perchlorat. Dieses Salz war in 100—120 Tln. Wasser von 100° löslich und fiel daraus in winzigen Tetraedern. Beim Ansäuern kamen mehr Lanzette, farnkrautartige oder Zwilling-Krystalle. Es hielt hartnäckig Brom zurück: Nachweis durch kochende AgNO₃-Lösung.

Verlust bei 100°/Hoch-Vak.: 0.8%.

C₁₉H₂₂O₆N₂, CH₃ClO₄ (488.5). Ber. C 49.14, H 5.13. Gef. C 48.72, H 5.16.

Hydrierung von C₁₉H₂₂O₆N₂, CH₃Br.

1) Katalytisch: 0.469 g Salz (1 M.M.) in 15 ccm Wasser nahmen mit 50 mg PtO₂ wenig mehr als 2 Mol. Wasserstoff auf: 4.4 H. Das im Vak.-Kolben zur Trockne gebrachte Produkt krystallisierte auch mit Methanol nicht. Auf Zugabe von 4 ccm n-HClO₄ fielen aber 0.45 g Prismen aus, die man aus 20 Tln. heißem Wasser unter Ansäuern unlöste, bis sie bromfrei waren.

Verlust bei 100°/1: 7.1—7.5%.

C₁₉H₂₆O₆N₂, CH₃ClO₄ (492.5). Ber. C 48.74, H 5.89. Gef. C 48.47, H 6.05 (M.)

[α]_D²⁰: +6.9° I.), +6.8° II.), +6.8° III.) in 2 Mol. n/10-NaOH. Verschiedene Fraktionen in 2.3-proz. auf Säure berechneter Lösung.

Auch 1 M.M. oder 0.544 g Jodmethylat des Dimethylesters nahmen mit 50 mg PtO₂ wenig mehr als 2 Mol. Wasserstoff auf. Man brachte im Exsiccator zur Trockne und krystallisierte aus absol. Methanol.

Verlust bei 100°/1: 0.5%.

C₂₁H₃₀O₆N₂, CH₃J (548). Ber. C 48.18, H 6.02. Gef. C 47.94, H 6.1.

2) Mit Natriumamalgam: Man schüttelte das Salz mehrere Stunden auf der Maschine mit 20 Tln. Wasser und 4 oder 8 Äquival. 2.3-proz. Amalgam. Das Produkt isolierte man als Perchlorat: kurze derb-domatische Prismen, auch zu Polyedern verkürzt.

Verlust bei 100°/15: 7.5%; Aufnahme an der Luft: 7.5%.

C₁₉H₂₄O₆N₂, CH₃ClO₄ (490.5). Ber. C 48.94, H 5.5. Gef. C 48.46, 48.3, H 5.55, 5.6.

Man kann auch das Bromid abscheiden. Es kommt aus Wasser in großen Quadern und domatischen Säulen.

Verlust bei 100°/Hoch-Vak.: 7.4%.

C₁₉H₂₄O₆N₂, CH₃Br. Ber. C 50.96, H 5.73. Gef. C 51.25, H 6.05 (M).

[α]_D²⁰: 17.3°/d (Wasser).

Methylierung der Hanssen-Säure.

Man behandelte das in 6 Mol. n/2-NaOH gelöste Salz C₁₉H₂₂O₆N₂, HBr unter Schütteln und Erwärmen mit 2 + 2 Mol. Dimethylsulfat und säuerte nach Ausfällung der meisten Schwefelsäure schließlich mit 8-n. HBr stark an. Den Niederschlag löste man aus 20 Tln. heißem Wasser — weiter Zugabe von Säure bis zur Normalität — zu langen derben Prismen um. Ausb. 70%.

Verlust bei 100°/Hoch-Vak.: 4.9%.

C₁₉H₂₄O₇N₂, CH₃Br (487). Ber. C 49.28,

H 5.54.

Gef. „, 48.84, 48.93, 48.51, 49.58, „, 5.53, 5.55, 5.67, 5.4.

Das entstandene Hydrat verlor beim Kochen mit $n\text{-HClO}_4$ ($\frac{1}{2}$ Stde.) Wasser und bildete die Tetraeder des entspr. Perchlorats: Gef. C 48.5, H 5.22. Auch bei der Aufarbeitung der Methylierung mit Perchlorsäure scheint man überwiegend die Krystalle des Anhydrids zu erhalten.

$C_{19}H_{22}O_6N_2, CH_3ClO_4$ (488.5). Ber. C 49.14, H 5.13, N- CH_3 3.06.
Gef. „ 48.85, „ 5.30, „ 2.99.

Hydrierung des Hydrats: Mit PtO_2 wurden 4 H-Atome aufgenommen. Da das entstandene Bromid nicht krystallisierte, fällte man das Perchlorat: derbe domatische Prismen nach 2-maligem Umlösen aus angesäuertem Wasser. Das zweite analysierte Präparat war $\frac{1}{4}$ Stde. mit 2- $n. HClO_4$ gekocht worden: hier keine H_2O -Abspaltung.

Verlust bei $100^\circ/\text{Hoch-Vak.}$: 11.8%.
 $C_{19}H_{28}O_7N_2 \cdot CH_3ClO_4$ (510.5). Ber. C 47.02, H 6.07, N- CH_3 2.94.
Gef. „ 47.37, 47.19, „ 5.93 (M), 5.92 (M), „ 3.36.

Oxydation mit Brom: Sie verlief ebenso wie beim Anhydrid und gab dasselbe Produkt $C_{19}H_{23}O_7N_2Br, CH_3Br$.

Verlust bei $100^\circ/1$: 7.1%.
Gef. C 42.55, H 4.44.

$C_{19}H_{22}O_6N_2, CH_3Br$ und Bromwasser.

2.35 g Salz (5 M.M.) in 60 ccm Wasser versetzte man mit 15 ccm 8- $n. HBr$, die 2.4 g Brom (6 At.) enthielten. Der entstandene rotgelbe amorphe Niederschlag verschwand beim 1—1.5-stdg. Erhitzen im Wasserbad. Das verschlossene Gefäß mußte aber häufig umgeschüttelt werden. Man löste den im Vak.-Kolben verbliebenen Rückstand in 20 ccm Wasser, filtrierte heiß über Tierkohle und gab 0.5 ccm 8- $n. HBr$ zu. Nach 2—3 Tagen hatten sich 0.6—0.7 g derb-domatische, auch zu Polyedern verkürzte Prismen abgetrennt.

Verlust bei $120^\circ/1$: 6.6%.
 $C_{19}H_{23}O_7N_2Br, CH_3Br$ (566). Ber. C 42.4, H 4.6, Br 28.3 (M.).
Gef. „ 42.66, 42.5, „ 4.64, 4.45, „ 29.9 (M.).

Das Perchlorat bildete hausartige Krystalle, die auch nach der Behandlung des Bromids mit Semicarbazidsalz isoliert wurden, das demnach nicht einwirkte.

Verlust bei $100^\circ/1$: 5.9%.
 $C_{19}H_{23}O_7N_2Br, CH_3ClO_4$ (585.5). Ber. C 40.99, H 4.44. Gef. C 40.8, H 4.2.

Aus dem Filtrat der obigen 0.7 g fällte Perchlorsäure reichlich schwer lösliche Krystalle, die aus 80% Salz $C_{19}H_{22}O_6N_2 \cdot CH_3ClO_4$ und 15% leichter löslichen glänzenden Prismen des Stoffes $C_{19}H_{21}O_6N_2Br, CH_3ClO_4$ bestanden.

Hydrierung des Bromhydrins: 0.5 M.M. (0.283 g) nahmen in 10 ccm Wasser mit 50 mg PtO_2 schnell mehr als 24 ccm Wasserstoff (4 H) auf, dann langsam bis zu 33 ccm: 5.5 H; mit neuem PtO_2 kaum mehr. Die nun kongosaure Lösung gab mit $n\text{-HClO}_4$ rhombische Täfelchen, die — mehrmals aus heißem Wasser (Ansäuern!) umgelöst — bromfreie, derbe lange Prismen bildeten.

Verlust bei $100^\circ/15$: 6.8%.
 $C_{19}H_{28}O_7N_2, CH_3ClO_4$ (510.5). Ber. C 47.0, H 6.08. Gef. C 47.17, H 6.05 (M.).

Bromhydrin und Barytwasser: 0.283 g Bromid erhitzte man mit 20 ccm Wasser und 1 g kryst. Baryt 1.5 Stdn. auf dem Wasserbad, worauf man das meiste Barium als Sulfat fällte. Man dampfte im Vak. ein und

brachte den Rückstand mit 4 ccm Wasser und 2 ccm 2-*n*. HClO₄ zur Krystallisation. 0.11 g derbe glänzende Prismen.

Verlust bei 100°/1: 4.1%.

C₁₉H₂₁O₆N₂Br, CH₃ClO₄ (567.5). Ber. C 42.29, H 4.23, AgHlg 58.3.
Gef. „ 42.95, 43.1, „ 4.2, 4.5, „ 56.3.

Demnach ist das annähernd reine Anhydrid des Bromhydrins isoliert worden; vergl. unten.

C₁₉H₂₂O₆N₂, CH₃ClO₄ und Bromwasser.

2.2 g Salz behandelte man in 140 ccm heißem Wasser mit 4.4 ccm 3.2-*n*. Br-Bromwasserstoffsäure. Das Brom war im Wasserbad nach 1 Stde. verbraucht und wurde durch weitere 2.2 ccm ergänzt. Nach 3 Stdn. im ganzen, dampfte man im Vak. ein und nahm in 20 ccm Wasser auf. Es blieben 0.6 g zurück, die in 15 ccm heißem Wasser mit 4 ccm *n*-HClO₄ Prismen bildeten. Nach der Reinigung mit Tierkohle und fraktioniertem Umlösen aus 25 Tln. Wasser waren es klare glänzende Balken mit Endflächen: 0.4 g. In den Mutterlaugen befanden sich noch Unkrystallisierbares und eine gewisse Menge Ausgangssalz.

Der neue Stoff kam bei schneller Abscheidung mehr in derben Nadeln; er wurde von 230° an braun, schmolz aber nicht bis 300°. Erst in der Hitze fiel mit *n*-AgNO₃ langsam AgBr.

Verlust bei 120°/1: 2.7%; bei 100°/1: 4.4, 3.0%.

C₁₉H₂₁O₆N₂Br, CH₃ClO₄(567.5). Ber. C 42.29, H 4.23.
Gef. „ 42.2, 42.5, 42.35, 42.05, „ 4.5, 4.2, 4.3, 4.26 (M.).

Hydrierung: 0.5 M.M. Salz nahmen in 20 ccm Wasser mit 40 mg PtO₂ schnell 24 ccm, dann langsam 7.7 ccm Wasserstoff statt 36 ccm ber. für 6 H auf. Ohne Einengen fällte man mit *n*-HClO₄ 0.16 g Prismen weiter noch 0.05 g:75%. Man löste die 0.16 g unter Ansäuern zu bromfreien Prismen um.

Verlust bei 100°/1: 6.16%.

C₁₉H₂₆O₆N₂, CH₃ClO₄ (492.5). Ber. C 48.74, H 5.89. Gef. C 48.43, H 6.04.

Es besteht wohl Identität mit dem quartären Salz aus Tetrahydro-Hanssen-Säure: [α]_D²⁰: +5° (ebenfalls in 2 Mol. *n*/₁₀-NaOH).

Brommethylat der Dihydro-Hanssen-Säure und Bromwasser.

1 M.M. Salz (0.471 g) erhitzte man mit 25 ccm Wasser und 0.24 g Brom (3 At.) in 2 ccm 8.8-*n*. HBr 2 Stdn. im Wasserbad. Die beinahe entfärbte Lösung dampfte man im Vakuum-Kolben ein. Den Rückstand behandelte man in 5 ccm Wasser mit Tierkohle und erhielt nach einigen Stunden Stehenlassen feine farblose Nadeln: Ausb. 0.06 g.

Verlust bei 100°/Hoch-Vak.: 2.2%.

C₁₉H₂₅O₇N₂Br, CH₃Br (568). Ber. C 42.25, H 4.93. Gef. C 42.22, H 4.73.

Die Ausbeute wurde bei Verwendung von 6 At. Brom und doppelter Konzentration der Säure nicht besser. Man gewann uneinheitliche feine Nadeln, deren Analyse (Gef. C 40.1, H 4.3, Br 35.5) eine starke Beimengung offenbar des Stoffes C₁₉H₂₄O₆N₂Br₂, CH₃Br anzeigte: Ber. C 38.03, H 4.28, Br 38.03.