

353. Heisaburo Kondo und Hirotaro Katsura: Über die Konstitution des Lycorins, VI. Mitteil.: (Über Lycoris-Alkaloide. XIV. Mitteil.).

[Aus d. Chem. Laborat. „Itsuu“, Tokio.]

(Eingegangen am 3. November 1939.)

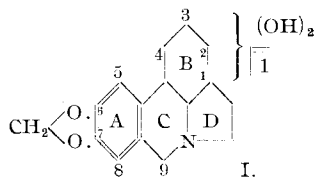
In einer der früheren Mitteilungen haben Kondo und Tomimura angegeben¹⁾, daß zwei Hydroxyl-Gruppen des Lycorins acetylierbar sind, und kürzlich haben in einer weiteren Untersuchung Kondo und Uyeo eine Teilformel (I) für das Lycorin festgestellt²⁾. Somit bleibt bezüglich der Konstitution des Lycorins nur die Frage nach der Stellung der beiden Hydroxylgruppen und der Lage der Doppelbindung offen.

Bei der Aufspaltung des D-Ringes durch Hofmannsche³⁾ oder Emdesche Reaktion⁴⁾ aromatisiert sich der B-Ring sofort. Diese Tatsache läßt darauf schließen, daß im B-Ring zwei Hydroxylgruppen und eine Doppelbindung zu einander in leicht aromatisierbaren Stellungen vorhanden sein müssen. Um Wasserabspaltung aus dem B-Ring zu verhindern, wurde die Doppelbindung vorher mit Wasserstoff gesättigt. Das Dihydrolycorin wollte aber weder Hofmannschem⁵⁾ noch Emdeschem Abbau unterliegen; der D-Ring blieb dabei immer ungeöffnet. Die vorliegende Arbeit zeigte uns die Möglichkeit, durch Bromcyan-Aufspaltung des Diacetyldihydrolycorins den D-Ring ohne Aromatisierung des B-Rings zu öffnen. Die weitere Untersuchung dieser Reaktion in der nächsten Mitteilung über Bleitetraacetat-Versuche bestätigte eine vicinale Stellung beider Hydroxylgruppen am B-Ring.

Das Diacetyldihydrolycorin-bromcyanid, $C_{16}H_{17}O_2N(O.CO.CH_3)_2$, BrCn (Schmp. 176°, Nadeln aus Alkohol), wurde durch Kochen des Diacetyldihydrolycorins, $C_{16}H_{17}O_2N(O.CO.CH_3)_2$ (Schmp. 175°, Nadeln aus Alkohol), mit Bromcyan in wasserfreiem Benzol gewonnen. Dieses Bromcyanid wurde weder mit Pd-CaCO₃, noch mit Pd-Kohle oder Pt-Kohle in alkohol. *n*-KOH katalytisch hydriert; durch Erhitzen mit alkohol. *n*-KOH entsteht vielmehr ein bromfreies neutrales kristallisiertes Cyanid neben einem basischen Sirup.

Das neutrale Cyanid $C_{16}H_{18}O_4N.CN$, Schmp. 217°, zeigte keine auf eine Doppelbindung hinweisende Reaktion mit KMnO₄ und Tetranitromethan. Das Vorhandensein der >N.CN-Gruppe wurde durch eine N-Bestimmung und den neutralen Charakter bestätigt. Bei der Acetylierung des Cyanids bildet sich nur ein Monoacetat $C_{16}H_{17}O_4N.CN(OC.CH_3)$ vom Schmp. 236° (Platten aus Alkohol), die andere Hydroxylgruppe wird entweder nicht angegriffen oder ist verschwunden.

Bei weiterem Erhitzen des Sirups mit alkohol. *n*-KOH oder 30-proz. H₂SO₄ bilden sich basische Krystalle ($C_{16}H_{18}O_4NH$, Schmp. 198°, hexagonale



¹⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan **48**, 227 [1928]; C. **1928** II, 157.

²⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan **55**, 1092; **57**, 57; C. **1935** II, 3111; B. **70**, 1087 [1937].

³⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan **48**, 227; **54**, 13; **55**, 1092; **57**, 57; C. **1928** II, 157; **1935** II, 1181; **1935** II, 3111; B. **71**, 1529 [1938].

⁴⁾ B. **71**, 1529 [1938].

⁵⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan **48**, 236; C. **1928** II, 157.

Prismen aus Alkohol), welche auch bei gleicher Behandlung des bromfreien Cyanids und sogar des Bromcyanids selbst entstehen. Diese Verbindung gibt die Liebermannsche Nitrosoreaktion und liefert ein Monoacetat ($C_{16}H_{18}NO_4 \cdot CO \cdot CH_3$, Schmp. 198° , Nadeln aus Alkohol). Beim Umlösen aus Aceton oder verd. Alkohol kristallisiert dieses mit einem Mol. H_2O . $C_{16}H_{18}O_4NH, H_2O$, Nadeln vom Schmp. 204° , die sich aus wasserfreiem Alkohol wieder in wasserfreien Krystallen vom Schmp. 198° ausscheiden.

Auf Grund der oben erwähnten Tatsachen ist es möglich, daß die Oxyäthyl-Seitenkette des B-Kerns, die beim Aufspalten des D-Kerns entsteht, mit einem Hydroxyl unter Wasserabspaltung einen O-Ring bildet.

Um diese Annahme sicher zu stellen, wurde das Cyanid sorgfältig in Eisessig mit Chromsäure oxydiert. Das Oxydationsprodukt besaß die Formel $C_{16}H_{15}O_5N$ (Zers.-Punkt 341° , Nadeln aus Alkohol oder Essigester) und lieferte ein Monooxim ($C_{16}H_{15}NO_4 : NOH$ Zers.-Punkt $293-295^\circ$, kleine Nadeln aus Essigester). Es ist somit eine Hydroxylgruppe des Cyanids zur Ketongruppe oxydiert worden.

Außer diesem Ketonsauerstoff besitzt dieses Keton noch ein unaufgeklärtes Sauerstoffatom, wenn man 2 O in der Methylendioxygruppe und 1 O im O-Ring annimmt. Nach der Natur des Ketons könnte man leicht an eine Lactambildung des C-Kerns (ein Phenanthridon) denken. Die Analyse des Ketons, die das Verschwinden des Stickstoffs zeigt, deutet zunächst auf die Verseifung des N-Cyanids zu Norbase hin, aber das Fehlen der Basizität spricht für eine Lactambildung, wie sie bei der Oxydation des Lycoramins⁶⁾ auftritt. Die Verbindung ist in verd. NaOH löslich und durch verd. Salzsäure wieder abscheidbar⁷⁾; es sind zwei enolisierende Fälle II und III denkbar.



Alle Reaktionen auf aktive Methylengruppe, Diazo-Reaktion, $FeCl_3$ -Reaktion und auch der Versuch zur Bildung einer Benzylidenverbindung verliefen negativ. Dieser negative Befund ist sehr wichtig für die Bestimmung der Verknüpfungsstelle des O-Rings.

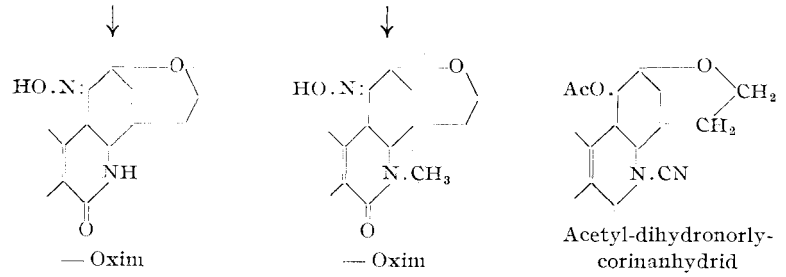
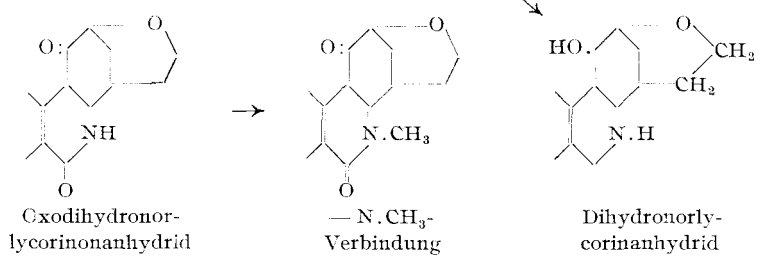
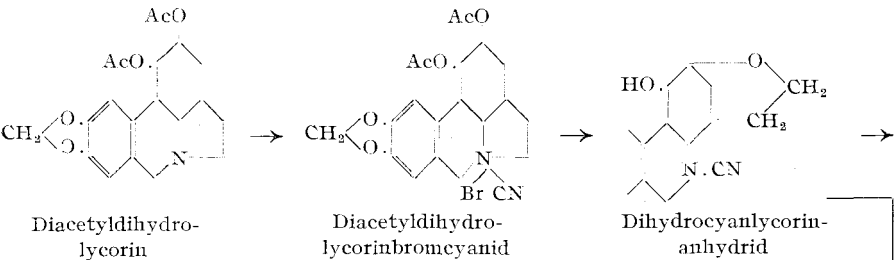
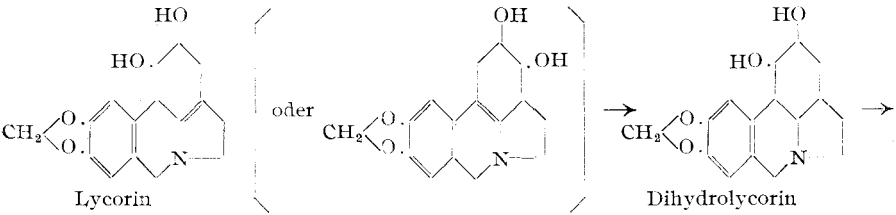
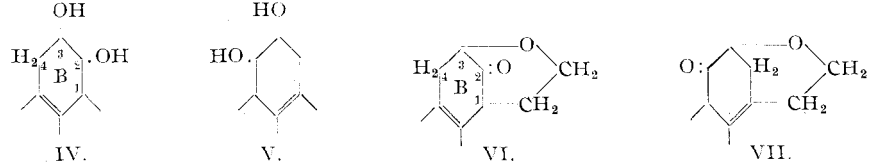
Bei der Einwirkung von Dimethylsulfat auf das Keton wurde ein Methylderivat ($C_{16}H_{14}O_5N \cdot CH_3$, Schmp. 258° , Nadeln aus Alkohol) erhalten. Dieses war nicht mehr in verd. NaOH löslich, besaß keine $O \cdot CH_3$ -Gruppe⁸⁾ und gab sogar ein Monooxim ($C_{16}H_{14}O_4N \cdot CH_3$)NOH, Zers.-Punkt $266-268^\circ$, kleine Nadelchen aus Alkohol), in welchem eine Methylimidgruppe nachgewiesen wurde. Die Ketogruppe ist daher bei der Methylierung nicht angegriffen worden. Vorläufig wollen wir dieses Keton Oxonorlycorinon nennen. Auf Grund der erwähnten Versuche ist es sicher, daß das Oxonorlycorinon kein aktives Methylene benachbart zu der Ketogruppe enthält.

⁶⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan **58**, 25; B. **70**, 2427 [1937].

⁷⁾ Enol von Carbostyryl; B. **20**, 2009 [1887]; A. **83**, 118 [1852].

⁸⁾ Die $O \cdot CH_3$ -Verbindung des Chinolons oder Isochinolons ist erst durch Einwirkung von Jodmethyl auf ihr Silbersalz darstellbar (Beilstein Bd. **21**, 78, 100), während ihre $>N \cdot CH_3$ -Verbindung durch direktes Erhitzen mit Jodmethyl in methyloalkohol. KOH-Lösung erhalten wird. (Beilstein Bd. **21**, 77, 304 u. 100, 311.)

Wenn man berücksichtigt, daß eine Doppelbindung und zwei Hydroxylgruppen im B-Kern in leicht aromatisierbaren Lagen vorhanden sind, so läßt sich die Struktur dieses Kerns ungefähr nach folgenden Formelbildern IV oder V darstellen:



Es wurde durch Modellversuche gefunden, daß die von 1 ausgehende Oxyäthylkette sich mit Stellung 2, 3 oder 4 spannungsfrei unter Bildung eines Anhydridrings verknüpfen kann. Mit den Eigenschaften des Oxonorlycorinons ist als Anschlußstelle nur das Hydroxyl 3 in Formelbild IV oder V in Übereinstimmung zu bringen.

Somit ergibt sich für den B-Kern mit Anhydridring des Oxonorlycorinons die Teilformel VI oder VII.

Die Entscheidung zugunsten einer dieser Formeln bleibt vorbehalten. Über die ganzen Reaktionen wird in der Tafel eine Übersicht gegeben.

Beschreibung der Versuche.

1) Fmdesche Reduktion des Dihydrolycorins: Beim Erhitzen von Dihydrolycorin mit überschüssigem Methyljodid in Methanol schied sich sein Jodmethylat als Krystallsand aus. Aus Methanol umgelöstes Jodmethylat zersetzte sich zwischen 282—283°. Dieses wurde mit AgCl umgesetzt, das erhaltene Chlormethylat krystallisierte nicht, gut aber sein Pt-Doppelsalz: Schmp. 288°. Eine wäßr. Lösung dieses Chlormethylats wurde mit 5-proz. Natriumamalgam (4-mal so viel wie d. Theorie) auf dem Wasserbade 9 Stdn. behandelt, es schied sich jedoch kein Öl aus. Die Methyl-dihydrolycoriniumbase blieb unverändert, sie wurde als ihr Chloro-Platinat bestimmt.

2) Diacetyldihydrolycorin: Dihydrolycorin wurde mit Essigsäureanhydrid unter Zusatz von wasserfreiem Natriumacetat auf dem Wasserbade 3 Stdn. acetyliert; Nadeln aus Alkohol, Schmp. 175°. Beim Verseifen dieser Verbindung bildete sich die Ausgangsbase zurück.

3.671 mg Sbst.: 8.668 mg CO₂, 2.020 mg H₂O.

C₂₀H₂₃O₆N. Ber. C 64.31, H 6.21. Gef. C 64.40, H 6.16.

3) Diacetal-dihydrolycorin-bromcyanid: Diacetyldihydrolycorin wurde mit Bromcyan in Benzol auf dem Wasserbade 1 Stde. erhitzt, die Reaktionsmischung nach dem Erkalten mit 5-proz. Salzsäure, dann mit H₂O geschüttelt, die abgetrennte Benzolschicht nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels aus Alkohol umgelöst. Nadeln vom Schmp. 176°.

4.018 mg Sbst.: 7.766 mg CO₂, 1.753 mg H₂O. — 3.848 mg Sbst.: 0.185 ccm N (15°, 770 mm). — 4.193 mg Sbst.: 1.627 mg AgBr.

C₂₁H₂₃O₆N₂Br. Ber. C 52.60, H 4.84, N 5.85, Br 16.68.

Gef. „ 52.71, „ 4.88, „ 5.77, „ 16.51.

4) Einige Reaktionen des Diacetyldihydrolycorin-bromcyanids: a) Katalytische Hydrierung in der 5-proz. methylalkohol. KOH-Lösung. Das Bromcyanid wurde in einer Wasserstoffatmosphäre (I) mit Pt-Kohle 2 Stdn., (II) mit Pd-CaCO₃ 2 Stdn., (III) mit Pd-Kohle 2 Stdn. und dann unter 30 lbs. Druck, 3 Stdn. behandelt. Es wurde kein Wasserstoff aufgenommen.

b) Verseifung mit 5-proz. methylalkohol. Kali: Die Verseifungsflüssigkeit wurde mit CO₂ gesättigt, vom K₂CO₃ befreit und der abgedampfte Rückstand mit Chloroform ausgezogen. Der Chloroformauszug wurde durch Schütteln mit 5-proz. Salzsäure in einen basischen und einen neutralen Teil getrennt. Aus dem erstgenannten erhielt man keine Krystalle sondern einen

Sirup (siehe 5), der letztgenannte lieferte Krystalle vom Schmp. 217° (siehe 6). Dieses Ergebnis wurde auch durch direkte Erhitzung des Bromcyanids in methylalkohol. Kali erhalten.

5) $C_{16}H_{18}O_4.NH$ (Dihydro-norlycorinanhydrid): Der in 4) erwähnte Sirup oder neutrale Krystalle vom Schmp. 217° (6), oder das Bromcyanid selbst wurden in *n*-alkohol. KOH oder 30-proz. H_2SO_4 erhitzt, worauf das Verseifungsprodukt mit 5-proz. Salzsäure angesäuert, oder etwas mit Wasser verdünnt und von neuem mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt wurde. Durch Umlösen des Chloroformrückstands aus Alkohol wurde das Dihydro-norlycorinanhydrid in hexagonalen Prismen vom Schmp. 198° gewonnen.

3.282 mg Sbst.: 7.939 mg CO_2 , 1.952 mg H_2O . — 4.478 mg Sbst.: 0.191 ccm N (18°, 768 mm).

$C_{16}H_{18}O_4N$. Ber. C 66.4, H 6.6, N 4.8. Gef. C 65.97, H 6.65, N 5.06.

Die Verbindung zeigte Liebermannsche Nitrosoreaktion, und beim Umlösen aus Aceton oder verd. Alkohol krystallisierte sie in Nadeln vom Schmp. 204°, die aus wasserfreiem Alkohol wieder in Krystalle vom Schmp. 198° zurückverwandelt wurden.

3.692 mg Sbst.: 8.389 mg CO_2 , 2.272 mg H_2O . — 3.072 mg Sbst.: 0.134 ccm N (21°, 761.5 mm). — 13.038 mg Sbst.: 0.763 mg Verlust.

$C_{16}H_{19}O_4N.H_2O$. Ber. C 62.5, H 6.8, N 4.6, H_2O 5.87.
Gef. „ 61.97, „ 6.89, „ 5.07, „ 5.85.

Das Acetyl-dihydro-norlycorinanhydrid bildete sich durch 2-stdg. Erhitzen des Dihydro-norlycorinanhydrids mit Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbade und nachfolgendes Umlösen des Reaktionsprodukts aus Methanol oder Alkohol in Krystallen vom Schmp. 167—168°, die beim Verseifen mit verd. H_2SO_4 wieder die Ausgangsbasis lieferten.

3.346 mg Sbst.: 8.27 mg CO_2 , 2.001 mg H_2O . — 11.656 mg Sbst.: 1.81 cm n_{50}^{20} — NaOH (F = 1).

$C_{18}H_{21}O_5N$. Ber. C 65.3, H 6.3, CH_3CO 13.0. Gef. C 65.43, H 6.69, CH_3CO 13.34.

6) Dihydrocyanlycorinanhydrid (siehe 4): Die neutrale Substanz vom Schmp. 217° (Prismen aus Alkohol) reagierte nicht mit Brom, entfärbte weder Permanganatlösung, noch färbte sie sich durch Tetranitromethanlösung.

3.590 mg Sbst.: 8.578 mg CO_2 , 1.854 mg H_2O . — 3.170 mg Sbst.: 0.245 ccm N (21°, 766 mm).

$C_{17}H_{18}O_4N_2$. Ber. C 65.0, H 5.7, N 8.9. Gef. C 65.17, H 5.78, N 9.04.

Bei langsamem Umlösen der Verbindung aus Alkohol entstand oft eine krystallalkoholhaltige Verbindung vom Schmp. 182°.

3.585 mg Sbst.: 8.267 mg CO_2 , 2.146 mg H_2O . — 4.149 mg Sbst.: 0.292 ccm N (23°, 751 mm).

$C_{17}H_{18}O_4N_2.C_2H_5.OH$. Ber. C 63.3, H 6.7, N 7.8. Gef. C 62.89, H 6.70, N 8.02.

Das Acetyldihydrocyanlycorinanhydrid wurde durch 3-stdg. Erhitzen des Cyanids mit Essigsäureanhydrid und wasserfreiem Natriumacetat im Ölbad gebildet und beim Umlösen aus Alkohol in Platten vom Schmp. 236° (Zers.) erhalten.

3.575 mg Sbst.: 8.340 mg CO_2 , 1.855 mg H_2O . — 3.690 mg Sbst.: 0.249 ccm N (10°, 767 mm). — 5.175 mg Sbst.: 1.49 ccm n_{100}^{20} -NaOH (F = 1).

$C_{19}H_{20}O_5N_2$. Ber. C 64.0, H 5.6, N 7.9, CH_3CO 12.08.
Gef. „ 63.64, H 5.80, „ 8.22, „ 12.39.

7) CrO_3 -Oxydation des Cyanids (Bildung des Oxodihydronorlycorinonanhydrids): 3.6 g Cyanid wurden in 90 ccm Essigsäure gelöst, darauf bei Zimmertemperatur unter gutem Rühren allmählich 5.6 g Chromsäure hinzugefügt. Nach 3-stdg. Erhitzen auf 45° wurde die Essigsäure unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Chloroform ausgezogen. Nachdem der Chloroformauszug mit 30-proz. Salzsäure stark geschüttelt worden war, wurde er gut mit Wasser gewaschen, vom Lösungsmittel durch Destillieren befreit und schließlich aus Alkohol umgelöst. Nadeln vom Zers.-Punkt 341° (Ausb. 0.95 g). Diese waren in 5-proz. Salzsäure unlöslich, in 10-proz. NaOH jedoch löslich und schieden sich durch Zusatz von NH_4Cl wieder aus. FeCl_3 - und Diazo-Reaktion waren negativ.

3.050 mg Sbst.: 7.135 mg CO_2 , 1.320 mg H_2O . — 3.120 mg Sbst.: 0.135 ccm N (16.5° , 761 mm).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}$. Ber. C 63.8, H 5.0, N 4.6. Gef. C 63.8, H 4.8, N 5.1.

8) Versuch zur Bildung einer Benzylidenverbindung aus Oxodihydronorlycorinonanhydrid: Das Keton und frisch destillierter Benzaldehyd wurden in Alkohol gelöst, frisch bereitete Natriumalkoholat-Lösung zugesetzt, 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann 16—17 Stdn. auf 50° erhitzt; nach dieser Behandlung war das Keton noch unverändert.

9) Mono-oxim des Oxodihydronorlycorinonanhydrids: Das Keton wurde mit essigsäurem Hydroxylamin 3 Stdn. erhitzt. Nach dem Aufarbeiten wie üblich wurde das Oxim aus Alkohol, dann Essigester umgelöst. Kleine Nadeln vom Zers.-Punkt 293 — 295° .

3.369 mg Sbst.: 0.219 ccm N (12° , 764 mm).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{N}_2$. Ber. N 8.9. Gef. N 7.83.

10) $\text{N}\cdot\text{CH}_3$ -Verbindung des Oxodihydronorlycorinonanhydrids: 0.3 g Keton wurden in 4 ccm 2-proz. NaOH gelöst, 0.12 ccm Dimethylsulfat zugesetzt und stark geschüttelt. Es schieden sich sogleich Krystalle aus, welche nach etwa $1\frac{1}{2}$ -stdg. Schütteln abfiltriert wurden. Ausb. 0.29 g. Nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol Nadeln vom Schmp. 258° , Ausb. 0.23 g. Diese lösten sich in verd. NaOH nicht mehr, auch nicht in $n\text{-HCl}$ und H_2O .

3.315 mg Sbst.: 7.850 mg CO_2 , 1.400 mg H_2O . — 4.436 mg Sbst.: 0.569 mg AgJ.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$. Ber. C 64.8, H 5.4 (CH_3O 9.4). Gef. C 64.6, H 4.7 (CH_3O 1.6).

11) Mono-oxim der $\text{N}\cdot\text{CH}_3$ -Verb. des Ketons: 0.06 g $\text{N}\cdot\text{CH}_3$ -Verb. wurden ebenso wie bei 9) behandelt. Ausb. 0.055 g. Nach dem Waschen mit Wasser wurde das Oxim aus Alkohol umgelöst; Nadeln vom Zers.-Punkt 266 — 268° .

3.365 mg Sbst.: 0.528 ccm N (20° , 751 mm). — 3.469 mg Sbst.: Kein AgJ (bis 300°), 3.469 mg AgJ (oberhalb 310°).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2$. Ber. N 8.5, $\text{N}\cdot\text{CH}_3$ 4.55. Gef. N 8.83, $\text{N}\cdot\text{CH}_3$ 4.59.