

## 50. Hermann Leuchs † und Margarete Mengelberg: Über ein neues Tetrahydrobrucin und Versuche mit Dihydrobrucin und dessen Isomeren II. (Über Strychnos-Alkaloide, 124. Mitteil.\*)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 10. September 1948.)

Durch katalytische Hydrierung von Brucin wird neben Dihydrobrucin Tetrahydrobrucin erhalten, das dem analog gewonnenen Tetrahydrostrychnin II entspricht. Es läßt sich durch Erhitzen mit Acetanhydrid in eine Anhydroverbindung umwandeln.

Als neue Derivate des Dihydrobrucins werden das Aminoxyd und daraus das Sulfaminsäureanhydrid dargestellt. Durch amyalkoholische Natronlauge und anschließende Behandlung mit Mineralsäure, oder durch Einwirkung von Schwefelsäure wird Dihydrobrucin in Dihydro-isobrucin II übergeführt. Letzteres läßt sich zu Dihydro-bisopomethyl-isobrucin II entmethylieren.

Dihydrobrucin ist zuerst von A. Skita u. H. Franck<sup>1)</sup>, später von W. Gumlich<sup>2)</sup> katalytisch dargestellt worden. Ausführliche Angaben finden sich bei englischen Chemikern<sup>3)</sup>. Diese sind jedoch im Irrtum, wenn sie meinen, bei den Versuchen von Skita sei nur die Hälfte der theoretischen Wasserstoffmenge aufgenommen worden, denn sie haben übersehen, daß unter 2 Atm. Druck gearbeitet worden ist. Wir haben oftmals, wie Gumlich, Brucin mit Platinoxyd in essigsaurer Lösung oder als Sulfat oder Chlorid hydriert und dabei eine weitergehende Hydrierung zu einem Tetrahydrobrucin beobachtet. Die Untersuchung dieser Reaktion hat uns veranlaßt, auch die Angaben über das Dihydrobrucin, seine Löslichkeit, Drehung und seine Salze zu ergänzen. Literaturangaben über das Jodmethylat wurden bereits früher richtiggestellt<sup>4)</sup>. Wasserstoffperoxyd führte Dihydrobrucin in das kristallisierte Aminoxyd über, das mit Schwefliger Säure einen Stoff mit der Gruppierung  $\text{:N}^+-\text{SO}_3^-$  und weiter wieder Dihydrobrucin lieferte. Durch siedende amyalkoholische Natronlauge konnte im Dihydrobrucin die Lactam-Gruppe zur Aminosäure aufgespalten werden. Die freie Dihydro-isobrucinsäure wurde jedoch nicht isoliert, da sie sich in mineralaurer Lösung unmittelbar zu Dihydro-isobrucin II<sup>4)</sup> lactamisierte. Diese Base entstand auch beim Kochen von Dihydrobrucin mit 13 n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in einer Ausbeute von 65 %; der Rest stellte entmethylierte Base dar, welche jedoch nicht einheitlich gefaßt werden konnte. Das reine

\*) Die 123. Mitteilung ist in dem im Nachdruck befindlichen Heft 11/12 des 77. Jahrgangs [1944] der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (B. 77-79, 737 [1944-46]) abgedruckt.

Professor Hermann Leuchs, der langjährige leitende Redakteur der „Berichte“, schied im Mai 1945 in Berlin freiwillig aus dem Leben. Seines Lebenswerks wird in einem in den „Berichten“ erscheinenden Nachruf gedacht werden.

Die Manuskripte der vorliegenden 124. und der anschließend (S. 250) veröffentlichten 125. Mitteilung über Strychnos-Alkaloide waren schon am 30. Januar 1945 bei der Berichte-Redaktion eingegangen, gerieten aber durch die Kriegsergebnisse in Verlust; sie wurden von Frä. Dr. M. Mengelberg der Redaktion der Chemischen Berichte erneut eingereicht.

Die Redaktion.

<sup>1)</sup> B. 44, 2863 [1911]. <sup>2)</sup> s. H. Wieland und W. Münster, A. 480, 43, Anm. [1930].

<sup>3)</sup> O. Achmatowicz, R. C. Fawcett, W. H. Perkin jun. u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London 1930, 1769.

<sup>4)</sup> H. Leuchs u. A. Dornow, B. 68, 2234 [1935].

Dihydro-bisapomethyl-isobrucin II wurde aus Dihydro-isobrucin II mit Salpetersäure und Reduktion des erhaltenen Chinons mit Schwefliger Säure dargestellt; man erhielt es als gut krystallisiertes Perchlorat. Nach seinen Eigenschaften, besonders der Drehung, ist es identisch mit dem Dihydro-bisapomethyl-isobrucin, das aus Dihydro-bisapomethyl-bromdesoxy-isobrucin durch saure Hydrolyse entsteht<sup>5)</sup>.

Die Überführung in Sulfonsäuren mit Hilfe von Mangandioxyd und Schwefliger Säure, die beim Strychnin und Brucin sehr leicht gelingt, ließ sich beim Dihydrobrucin nicht erreichen. Anscheinend ist die Anwesenheit der C,C-Lückenbindung für diese eigentümliche Reaktion notwendig, indem sie eine andere Gruppe im Molekül aktiviert.

Bei der katalytischen Hydrierung von Brucin als Sulfat und Chlorid mit Platinoxid wurden wie beim Strychnin<sup>6)</sup> 2.2 H-Atome aufgenommen. Bei der fraktionierten Fällung mit Perchlorsäure wurde neben Dihydrobrucin aus dessen Mutterlauge ein zweiter Stoff isoliert, der als freie Base in Aceton weiter angereichert und als erst in 150 Teilen Wasser von 100<sup>0</sup> lösliches Perchlorat von dem in 18 Teilen löslichen Dihydrobrucin-Salz abgetrennt werden konnte. Die Ausbeute betrug 2–3%. Die Verbindung erwies sich als Perchlorat eines Tetrahydrobrucins,  $C_{23}H_{30}O_4N_2$ , das aber von dem auf elektrolytischem Wege gewonnenen Tetrahydrobrucin<sup>7)</sup> mit der Gruppierung (a)  $:NH | HOCH_2$  verschieden war. Die freie, in Aceton ziemlich schwer lösliche Base enthält 4 Mol.  $H_2O$  und schmilzt bei 110–120<sup>0</sup>;  $[\alpha]_D^{15} : + 33^0/d$  (2% in Chloroform). Auf Grund seiner Bildungsweise ist es zweifellos das Analogon des Tetrahydrostrychnins II<sup>6)</sup> und als Tetrahydrobrucin II zu bezeichnen. Es lieferte demgemäß beim Kochen mit Acetanhydrid eine Anhydroverbindung, die nach Abscheidung mit mäßig warmer Natronlauge als Hydrobromid,  $C_{23}H_{28}O_3N_2 \cdot HBr + 7H_2O$ , vom Schmp. 60<sup>0</sup> in über 60-proz. Ausbeute isoliert wurde.

### Beschreibung der Versuche.

#### Di- und Tetrahydrierung von Brucin.

9.6 g (24 mMol) bei 100<sup>0</sup> getrocknetes Brucin nahmen in 160 ccm Wasser, die 12 ccm *n* HCl und *n*  $H_2SO_4$  sowie 24 ccm *n*  $CH_3CO_2H$  enthielten, mit 130 mg Platinoxid in 2 bis 3 Stdn. 630 statt 576 ccm Wasserstoff auf, wobei das zunächst auskrystallisierte Sulfat in Lösung ging. Nach Entfernung des Platins erhielt man durch Versetzen mit 22 ccm *n*  $HClO_4$  in der Wärme 7.3 + 0.9 g Blättchen, mit weiteren 12 ccm *n* Säure in der Kälte noch 4.2 g Dihydrobrucin-perchlorat. Die mit Natriumhydrogencarbonat + Chloroform aus der letzten Mutterlauge isolierten Basen ließ man aus 5 ccm Aceton krystallisieren (0.4 g), verwandelte sie in die Perchlorate und kochte diese mit 10–20 Tln. Wasser aus. Die ungelösten 0.2–0.3 g wurden mit 120–140 Tln. heißem Wasser, Tierkohle und wenig Perchlorsäure behandelt, wobei 0.2 g lanzettförmige Nadeln von Tetrahydrobrucin-perchlorat fielen. Durch Auskochen der letzten Dihydrobrucin-perchlorat-Fractionen ließen sich ebenso noch 0.05–0.1 g der Tetrahydroverbindung gewinnen. Das Perchlorat löst sich in 140–150 Tln. Wasser von 100<sup>0</sup>, verfärbt sich bei 280<sup>0</sup> und geht oberhalb 300<sup>0</sup> in ein schwarzes Harz über.

Verlust bei 15 und 100<sup>0</sup>/15 Torr 1.5%.

$C_{23}H_{30}O_4N_2 \cdot HClO_4$  (498.9) Ber. C 55.4 H 6.26 Gef. C 55.5 H 6.33.

<sup>5)</sup> H. Leuchs u. H. Schulte, B. 75, 1522 [1942].

<sup>6)</sup> H. Leuchs, B. 77, 675 [1944].

<sup>7)</sup> J. M. Gulland, W. H. Perkin jun. u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London 1927, 1627.

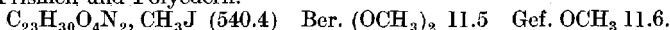
Die mit Natronlauge + Chloroform in Freiheit gesetzte Base (Tetrahydrobrucin II) kam aus Aceton in derben, mit 4 Mol.  $\text{H}_2\text{O}$  krystallisierenden Prismen vom Schmp. 110 bis  $120^\circ$  (unter Aufschäumen).

Verlust bei  $115^\circ/15$  Torr 15.7%; ber. für 4  $\text{H}_2\text{O}$  15.3%.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{18} + 34^\circ \times 200/2.06 \times d = + 33^\circ/d \text{ (2\% in Chloroform),}$$

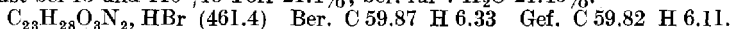
$$[\alpha]_{\text{D}}^{18} + 35^\circ \times 200/2.05 \times d = + 34.1^\circ/d \text{ (2\% in absol. Alkohol).}$$

Das Hydrobromid bildete lanzettförmige Nadeln vom Schmp.  $230-280^\circ$ , das Pikrat glänzende orangefarbene Nadeln vom Zersp.  $181-183^\circ$  (nach Sintern). Das Jodmethylat krystallisierte aus wenig Methanol in derben Prismen vom Vak.-Schmp.  $225^\circ$ , aus Wasser in derben Prismen und Polyedern.



Wasserabspaltung aus Tetrahydrobrucin II: 0.45 g reines Tetrahydrobrucin-II-perchlorat kochte man mit 9 ccm Acetanhydrid und 0.45 g Natriumacetat 3 Stdn. unter Rückfluß, entfernte das Acetanhydrid i. Vak., nahm den Rückstand in sehr verd. Schwefelsäure auf, behandelte mit Tierkohle, engte wieder i. Vak. ein und zerlegte noch warm mit Natronlauge und Chloroform, dessen basischer Rest mit Wasser und 2 ccm  $n\text{HBr}$  nach längerem Stehen 0.31 + 0.03 g blättrige Krystalle des Hydrobromids der Anhydroverbindung lieferte. Diese wurden aus  $n/5$   $\text{HBr}$  zu 0.25 g unregelmäßigen, glänzenden Blättchen aufgelöst, die bei  $55-60^\circ$  schmolzen und nach dem Wiedererstarren bei  $240-250^\circ$  verharzten.

Verlust bei  $15$  und  $110^\circ/15$  Torr 21.4%; ber. für 7  $\text{H}_2\text{O}$  21.46%.



Das aus dem Hydrobromid mit  $n\text{HClO}_4$  erhaltene Perchlorat bildet unregelmäßige, flache Prismen vom Zersp.  $255-263^\circ$ .

Derselbe Stoff wird in nicht ganz reiner Form auch durch kurzes Kochen von Tetrahydrobrucin-II-perchlorat mit 60 Raum-Tln.  $5n$   $\text{H}_2\text{SO}_4$  unter Abdestillieren auf  $2/3$  des Volumens erhalten.

### Dihydrobrucin.

Das bei der Hydrierung abgeschiedene Dihydrobrucin-perchlorat bildet meist rhombische Blättchen, aus verd. Lösung auch Rhomboeder, die bei  $185-190^\circ$ , nach dem Trocknen bei  $205-210^\circ$  harzig werden. Sie lösen sich in 18 Tln. siedendem Wasser oder in 30 Tln.  $n/10$   $\text{HClO}_4$  bei  $100^\circ$ .

Verlust bei  $100^\circ/15$  Torr 6.00%; ber. für 2  $\text{H}_2\text{O}$  6.76%.

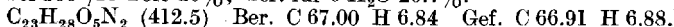
Das Hydrobromid des Dihydrobrucins krystallisiert gleichfalls in rhombischen Blättchen vom Schmelzbereich  $115-135^\circ$ . Das Sulfat bildet aus  $5n$   $\text{H}_2\text{SO}_4$  derbe Prismen, welche bei  $203-205^\circ$  zu einem farblosen Harz zusammenschmelzen. Das Nitrat krystallisiert in flachen, rechtwinkligen Prismen.

Die mit Natronlauge + Chloroform in Freiheit gesetzte Base kam aus heißem Wasser als Tetrahydrat in derben Prismen oder 6-seitigen Tafeln, aus 8 Raum-Tln. 80-proz. Aceton in Büscheln derber Prismen.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -0.22^\circ \times 200/2.52 \times d = -17.4^\circ/d \text{ (2.5\% in absol. Alkohol).}$$

Dihydrobrucin-aminoxyd: 2 g Dihydrobrucin wurden mit 30 ccm 3-proz. Wasserstoffperoxyd-Lösung 2 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt; beim Reiben erhielt man das Aminoxyd in 6-seitigen Tafelchen vom Schmp.  $186-190^\circ$ . Es ist wenig löslich in Aceton, leicht dagegen in Wasser, aus dem es in 6-seitigen Tafeln erhalten wird.

Verlust bei  $100^\circ/15$  Torr 20%; ber. für 6  $\text{H}_2\text{O}$  20.7%.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{18} + 0.86^\circ \times 200/2.84 = + 61.9^\circ \text{ (3\% in Wasser).}$$

Das Perchlorat bildete Lanzetten, die aus Wasser von  $100^\circ$  in meist quadratischen Tafelchen vom Zersp.  $250-255^\circ$  (nach Verfärbung) krystallisierten.

Mit Schwefliger Säure liefert das Aminoxyd Büschel dünner Prismen vom Schmp.  $245$  bis  $248^\circ$  (Zers.), die nach dem S-Gehalt eine Verbindung mit der Gruppe  $\text{N}^+-\text{SO}_3^-$  darstellen. Durch Kochen wird sie in Dihydrobrucin-sulfat umgewandelt.

Spaltung des Dihydrobrucins: a) 2 g Base wurden 15 Min. mit einer Lösung von 1.25 g Natriumhydroxyd in 25 ccm Amylalkohol gekocht und danach mit 45 + 15 ccm Wasser ausgezogen. Chloroform nahm aus der wäbr. alkal. Schicht nichts auf. Da mit Essigsäure kein Niederschlag erhalten wurde, versetzte man mit Perchlorsäure, wobei sich Krystalle des Dihydroisobrucin-II-perchlorats abschieden, wie der Schmp.  $215$  bis  $218^\circ$  (Vak.) sowie die Drehung ( $-25.5/d$  in Chloroform) der daraus dargestellten freien Base sowie der Schmp.  $203-213^\circ$  und die Krystallform des Jodmethylates zeigten.

b) 4 g Dihydrobrucin-perchlorat wurden 3 Stdn. mit 40 ccm 13  $n$  H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gekocht. Auf Zugabe von 100 ccm Wasser und 25 ccm 2  $n$  HClO<sub>4</sub> fielen 1.8–2.4 g flache Prismen, die nach dem Umlösen bei 230–232° (unter Aufschäumen nach Sintern ab 212°) schmolzen. Die freie, aus Methanol zu Polyedern umkristallisierte Base zeigte den Schmp. 130–135°, nach dem Trocknen 215–216°.

Die Mutterlauge lieferte bei 0° 0.7–0.8 g watteartige Nadelchen, in denen eine Mischung der Salze von Dihydro-isobrucin II und der entsprechenden entmethylierten Base vorlag. Die glatte Entmethylierung des Dihydro-isobrucins II gelang durch Oxydation mit 5  $n$  HNO<sub>3</sub> bei 0° und Behandeln der roten Chinon-Lösung mit Schwefliger Säure und Perchlorsäure. Man erhielt farblose, derbe Krystalle des Dihydro-bisapomethyl-isobrucin-II-perchlorats, welches identisch war mit dem aus Dihydro-bisapomethyl-bromdesoxy-isobrucin durch saure Hydrolyse gewonnenen Salz.

$$[\alpha]_D^{20}: + 0.38^0 \times 200/2.66 = + 28.5^0 \text{ (2.66\% in 50-proz. Essigsäure).}$$

Dihydro-bisapomethyl-isobrucin-II-perchlorat zeigt die Drehung

$$[\alpha]_D^{20}: + 0.40^0 \times 200/2.72 = + 29.4^0 \text{ (2.72\% in 50-proz. Essigsäure).}$$

## 51. Hermann Leuchs † und Margarete Mengelberg: Darstellung und Konstitution der Isobrucinsäure (Über Strychnos-Alkaloide, 125. Mittel.).

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 10. September 1948.)

Durch amylalkoholische Natronlauge wird Brucin in die der Isostrychninsäure analoge Isobrucinsäure übergeführt, deren sekundäre Aminogruppe sich mit Acetanhydrid, Phenylisocyanat und Phenylsenföhl umsetzt. Ihre katalytische Hydrierung liefert neben Dihydroisobrucinsäure ein *iso*-Tetrahydrobrucin, welches dem analog gewonnenen *iso*-Tetrahydrostrychnin entspricht. Es bildet bei der Behandlung mit Acetanhydrid eine Anhydroverbindung, die wahrscheinlich mit der aus Tetrahydrobrucin II gewonnenen identisch ist. Aus Acetyl-isobrucinsäure wird durch katalytische Hydrierung nur eine Tetrahydroverbindung gewonnen.

Im Gegensatz zu der seit langem bekannten Isostrychninsäure ist die Isobrucinsäure bisher nicht dargestellt worden. J. Tafel<sup>1)</sup> hat lediglich die Brucinsäure näher untersucht, die, wie die Strychninsäure, sehr leicht durch Wasserabspaltung das Alkaloid zurückbildet. Wir haben nun auch die Isobrucinsäure nach dem Verfahren, das sich beim Strychnin als das beste erwiesen hat, nämlich Aufspaltung des Lactamringes und Umlagerung durch Natriumhydroxyd in siedendem Amylalkohol<sup>2)</sup>, in einer Ausbeute von 36 % d. Th. erhalten. Sie enthält kein oder leicht entfernbare Kristallwasser, ist in  $n$  NaOH löslich, reagiert aber als Aminosäure neutral. Sie bildet Salze mit 1 und 2 Mol. Mineralsäure. Ihr Äthylester wurde als Dipikrat und als Jodmethylat analysiert. Sie zeigt Farbreaktionen mit Salpetersäure (jedoch nicht die rote) und mit Eisen(III)-chlorid.

Mit Acetanhydrid setzte sich die Isobrucinsäure zu einem in der Kälte nicht verseifbaren *N*-Acetyl-Derivat um, das die rote Salpetersäure-Reaktion gab. Von ihren Salzen wurden ein Monoperchlorat und ein Monopikrat hergestellt. Den Äthylester erhielt man als kristallisiertes Pikrat. Das Jodmethylat der *N*-Acetyl-isobrucinsäure konnte auf zwei Wegen gewonnen werden, entweder durch Umsetzung von Acetyl-isobrucinsäure mit Methyljodid oder durch Überführung der Isobrucinsäure in ihr Jodmethylat und dessen Acetylierung.

<sup>1)</sup> A. 304, 38 [1899].

<sup>2)</sup> H. Leuchs u. H. Schulte, B. 76, 1042 [1943].