

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].

Ebenso wie bei der Isostrychninsäure kondensiert sich die NH-Gruppe der Isobrucinsäure mit Phenylisocyanat und Phenylsenföl zu substituierten Harnstoffen, die als freie Basen und als perchlorsaure Salze kristallisiert erhalten werden konnten.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Platinoxid in  $n/10$  HCl nahm die Isobrucinsäure fast 3 H-Atome auf. Außer dem erwarteten Reduktionsprodukt, der Dihydro-isobrucinsäure, wurde ein basischer Stoff vom Schmp. 245–250° ( $[\alpha]_D^{16}$ : -70.20°/d) von der Zusammensetzung eines Tetrahydrobrucins isoliert. Er ist verschieden von dem auf elektrolytischem Wege gewonnenen Tetrahydrobrucin<sup>3)</sup> (Schmp. 177°) und dem Tetrahydrobrucin II (Schmp. 110–120°,  $[\alpha]_D^{16}$ : + 33°/d in Chloroform), das als Nebenprodukt bei der Hydrierung des Brucins erhalten wird<sup>4)</sup>, und dürfte dem auf analogem Wege aus Isostrychninsäure gewonnenen *iso*-Tetrahydrostrychnin<sup>5)</sup> entsprechen. Dieses sollte, unter der Voraussetzung, daß in der Isostrychninsäure ein 6-gliedriger Ätherring vorliegt, ein zur Lactamgruppe  $\gamma$ -ständiges, tertiäres Hydroxyl enthalten, das mit Acetanhydrid als Wasser abgespalten werden konnte. Zweifellos lassen sich dieselben Betrachtungen auf die Isobrucinsäure und das aus ihr erhaltene Tetrahydrobrucin, das vorläufig als *iso*-Tetrahydrobrucin bezeichnet werden soll, übertragen. In der Tat ließ sich aus dem letztgenannten durch Behandlung mit Acetanhydrid 1 Mol. Wasser abspalten. Das so erhaltene Anhydrid ist anscheinend identisch mit dem Wasserabspaltungsprodukt aus Tetrahydrobrucin II. Aus äußeren Gründen war es nicht möglich, die Identität der beiden Verbindungen sicherzustellen.

Im Gegensatz zur Acetyl-isostrychninsäure, die bei der Hydrierung etwa 3 H-Atome aufnahm und ein Di- und ein Tetrahydroderivat lieferte, konnte bei der Hydrierung der Acetyl-isobrucinsäure nur ein Stoff von der Zusammensetzung der Tetrahydroverbindung isoliert werden, der demnach ein zur Carbonylgruppe  $\gamma$ -ständiges Hydroxyl enthalten mußte.

### Beschreibung der Versuche.

#### Isobrucinsäure.

4 g Brucin wurden mit der Lösung von 2.5 g Natriumhydroxyd in 50 cm Amylalkohol 15 Min. gekocht. Die hellgelbe Reaktionslösung, deren Farbe beim Abkühlen allmählich in Rotbraun überging, wurde mit 85 + 30 cm Wasser ausgeschüttelt, die wäßr.-alkal. Schicht mit Essigsäure angesäuert und nach dem Kochen mit Tierkohle i. Vak. bis zur Krystallisation eingeengt. Die gewonnenen 1.5 g Isobrucinsäure wurden aus viel Wasser unter Konzentrieren i. Vak. zu farblosen Prismen vom Vak.-Schmp. 215–220° umgelöst.

Verlust bei 100°/15 Torr 1.1–3.9%.

$C_{23}H_{28}O_5N_2$  (412.5) Ber. C 66.97 H 6.84 Gef. C 66.53 H 6.96.  
 $[\alpha]_D^{17}$ : -1.97° × 200/3.18 × d = -123.6°/d (gel. in 1 Mol.  $n/10$  NaOH).

Isobrucinsäure gibt mit Salpetersäure eine gelbgrüne Färbung, eine ebensolche mit saurer Eisen(III)-chlorid-Lösung; diese geht jedoch in der Wärme in eine tiefrote über.

Das durch Verreiben mit  $2n$  HClO<sub>4</sub> gebildete Perchlorat kristallisiert aus warmer Lösung in Polyedern, in der Kälte in langen, watteartigen Nadeln, die bis 270° nicht schmelzen und in verd. Alkali-Lösung noch löslich sind.

Das Pikrat, dargestellt aus der in verd. Essigsäure gelösten Säure mit wäßr. Pikrinsäure, bildet Nadelbüschel vom Vak.-Schmp. 255–260° (Zers.).

<sup>3)</sup> J. M. Gulland, W. H. Perkin jun. u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London 1927, 1627. <sup>4)</sup> Vergl. die vorstehende Mitteilung.

<sup>5)</sup> H. Leuchs, M. Mengelberg u. L. Hemmann, B. 77-79, 737 [1944–46].

Äthylester: 0.2 g Isobrucinsäure wurden mit 10 ccm 10-proz. alkohol. Salzsäure  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht. Das nach dem Verdampfen des Alkohols zurückgebliebene harzige Hydrochlorid wandelte man mit Natriumhydrogencarbonat + Chloroform in den freien Ester um, der mit alkohol. Pikrinsäure in ein zunächst amorphes, nach einigem Stehen in Nadeln krystallisierendes Pikrat übergeführt wurde.

Verlust bei 60°/15 Torr 3.5%.

$C_{25}H_{32}O_5N_2$ , 2  $C_6H_5O_2N_3$  (898.7) Ber. für 2  $OCH_3$  + 1  $OC_2H_5$  7.81 ccm  $n/10$   $Na_2S_2O_3$   
Gef. für *O*-Alkyl 8.02 ccm  $n/10$   $Na_2S_2O_3$  (39.0 mg Einwaage).

Das Perchlorat des Äthylesters wurde aus Isobrucinsäure-perchlorat durch Veresterung mit alkohol. Salzsäure unter Einengen und Zusatz von wenig absol. Alkohol und Perchlorsäure in nadelförmigen Prismen vom Vak.-Schmp. 248–250° (Zers.) erhalten.

Das Jodmethylat des Äthylesters, dargestellt aus dem Esterperchlorat über den freien Ester, krystallisierte beim Anreiben mit Aceton; Vak.-Schmp. 232–238° (Zers.).

Kaum Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{26}H_{35}O_5N_2J$  (582.4) Ber. für 2  $OCH_3$  + 1  $OC_2H_5$  12.55 ccm  $n/10$   $Na_2S_2O_3$   
Gef. für *O*-Alkyl 12.72 ccm  $n/10$   $Na_2S_2O_3$  (40.6 mg Einwaage).

Acetyl-isobrucinsäure: Man erhitzte 0.6 g Isobrucinsäure mit 0.2 g Natriumacetat und 6 ccm Acetanhydrid  $\frac{1}{2}$  Stdn. auf 100° und danach noch einige Minuten zum Sieden, dampfte i. Vak. ein, kochte den Rückstand in Wasser mit Tierkohle, dampfte erneut i. Vak. ein und ließ aus Wasser krystallisieren. Es wurden 0.45 g Prismen vom Schmp. 185–200° (Vak.) erhalten. Die Verbindung gibt die rote Salpetersäure-Reaktion.

Verlust bei 95°/15 Torr 16–18%.

$C_{25}H_{30}O_6N_2$  (454.5) Ber. C 66.06 H 6.65 ( $OCH_3$ )<sub>2</sub> 13.65  
Gef. C 65.96 H 6.91  $OCH_3$  13.52.

Beim Versuch, die Acetyl-isobrucinsäure mit *n* NaOH zu verseifen, wurde der Ausgangsstoff zurückgewonnen und als Perchlorat isoliert. Es bildet zu Büscheln vereinigte Nadeln vom Vak.-Schmp. 290° (Linström-Block) und zeigt die rote Salpetersäure-Reaktion. Das Pikrat der Acetyl-isobrucinsäure bildet drusenförmige Krystalle vom Vak.-Schmp. 264° (Zers.).

Der Äthylester der Acetyl-isobrucinsäure wurde als Pikrat in der gleichen Weise dargestellt wie der Isobrucinsäure-äthylester. Er krystallisiert in Prismen und zu Büscheln vereinigten Lanzetten vom Vak.-Schmp. 142–153°.

Verlust bei 95°/15 Torr 4.3%.

$C_{27}H_{34}O_6N_2$ ,  $C_6H_5O_2N_3$  (711.7) Ber. für 2  $OCH_3$  + 1  $OC_2H_5$  8.93 ccm  $n/10$   $Na_2S_2O_3$   
Gef. für *O*-Alkyl 8.30 ccm  $n/10$   $Na_2S_2O_3$  (35.3 mg Einwaage).

Hydrierung der Acetyl-isobrucinsäure: 400 mg Acetyl-isobrucinsäure in 20 ccm  $n/10$  HCl nahmen mit 90 mg Platinoxid bei Zimmertemperatur schnell 34 ccm Wasserstoff auf. Mit Perchlorsäure fielen aus der vom Katalysator befreiten und i. Vak. eingeeengten Lösung 150 mg Prismen der Tetrahydro-acetyl-isobrucinsäure, die nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bei 236–244° (Zers.) schmolzen.

Verlust bei 95°/15 Torr 6.7%.

$C_{25}H_{34}O_6N_2$ ,  $HClO_4$  (559.0) Ber. C 53.71 H 6.31 Gef. C 53.66 H 6.35.

Jodmethylate der Isobrucinsäure und der Acetyl-isobrucinsäure: 1.15 g Isobrucinsäure reagierten mit der Lösung von 0.12 g Natrium in 4 ccm absol. Methanol und 0.4 g Methyljodid bei Zimmertemperatur unmittelbar unter Abscheidung der Natriumverbindung eines Jodmethylats, das sich nicht umkrystallisieren ließ und daher in das Methylperchlorat umgewandelt wurde: Prismen und Polyeder vom Vak.-Schmp. 260°, die keine Salpetersäure-Reaktion gaben.

Das freie Isobrucinsäure-jodmethylat wurde aus obigem Natriumsalz durch Behandeln mit Essigsäure unter Einengen im Exsiccator dargestellt; es bildet kleine Prismen vom Vak.-Schmp. 195–205°.

Acetylierung: 0.5 g Natriumsalz des Isobrucinsäure-jodmethylats wurden mit 0.4 g Natriumacetat und 8 ccm Acetanhydrid  $\frac{1}{2}$  Stdn. auf 100° und einige Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. und Aufnehmen mit Wasser (Tierkohle) erhielt man mit Perchlorsäure 320 mg Methylperchlorat; aus Wasser quadratische und rhombische Plättchen, vom Vak.-Schmp. 264° (Zers. nach Sintern). Dasselbe Acetyl-isobrucinsäure-methylperchlorat gewann man durch Umsetzung von 340 mg Acetyl-isobrucinsäure mit Methyljodid in Natriummethylat-Lösung und Behandlung des Natriumsalzes mit Perchlorsäure. Das aus dem Natriumsalz mit Essigsäure in Freiheit gesetzte Acetyl-isobrucinsäure-jodmethylat bildet Nadelchen vom Vak.-Schmp. 190–210°.

Isobrucinsäure und Phenylisocyanat: 412 mg (1 mMol) Isobrucinsäure in 20 ccm *n*/20-NaOH wurden mit 10 Tropfen Phenylisocyanat bei 0° bis zum Verschwinden des Cyanatgeruches geschüttelt. Perchlorsäure fällt aus der vom Diphenylharnstoff befreiten Lösung 550 mg *N*-[Phenyl-carbaminy]-isobrucinsäure-perchlorat, die aus Wasser in derben Prismen und Polyedern vom Vak.-Schmp. 221–226° (Zers.) kristallisierten.

Verlust bei 95°/15 Torr 3.2%.

Ber. C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub>, HClO<sub>4</sub> (632.0) Ber. C 57.00 H 5.42 Gef. C 56.77 H 5.61.

Die freie Säure isolierte man aus dem in Wasser suspendierten Perchlorat durch Behandeln mit Natriumcarbonat bis zur alkal. Reaktion und Ausschütteln mit Chloroform, wobei sie sich in Form dünner Blättchen vom Schmp. 185–192° (nach Sintern) abschied. Sie gibt positive Salpetersäure-Reaktion.

Hydrierung: 351 mg (1 mMol) des substituierten Harnstoffs in 20 ccm 50-proz. Essigsäure + 10 ccm Wasser nahmen bei 24° mit 90 mg Platinoxid in 1½ Stdn. 25 ccm Wasserstoff auf. Der harzige Rückstand der vom Katalysator befreiten Lösung kristallisierte aus Wasser in Nadeln (200 mg) vom Vak.-Schmp. 175–195°, die wahrscheinlich nicht hydriertes Ausgangsmaterial darstellten. Aus der Mutterlauge kristallisierten auf Zusatz von Perchlorsäure 200 mg Perchlorat des erwarteten Hydrierungsproduktes, das nach dem Umkristallisieren Prismen und Polyeder vom Vak.-Schmp. 195–205° (Zers.) bildete.

C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub>, HClO<sub>4</sub> (634.1) Ber. C 56.82 H 5.72 Gef. C 56.94 H 6.08.

Isobrucinsäure und Phenylsenfö: Man schüttelte 412 mg (1 mMol) Isobrucinsäure in 20 ccm *n*/20 NaOH mit 10 Tropfen Phenylsenfö, entfernte dessen Überschuß mit Benzol und säuerte mit Perchlorsäure an, wobei das Perchlorat des Thioharnstoff-Derivates ausfiel. Es zeigt positive Salpetersäure- und negative Eisenchlorid-Reaktion. Die freie Säure gewann man aus dem in wenig Wasser gelösten Perchlorat durch Zusatz der berechneten Menge von festem Natriumcarbonat. Durch Umfällen aus *n*/20 NaOH mit 10-proz. Essigsäure gewann man schwefelhaltige Nadeln vom Vak.-Schmp. 145–153°.

Verlust bei 55°/15 Torr 18.7%; ber. für 7 H<sub>2</sub>O 18.9%.

C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub>S + H<sub>2</sub>O. (565.6) Ber. C 63.70 H 6.24 Gef. C 64.04 H 6.42.

#### *iso*-Tetrahydrobrucin.

Hydrierung der Isobrucinsäure: 1 mMol Isobrucinsäure in 20 ccm *n*/10 HCl nahm bei 19° i. Ggw. von 100 mg Platinoxid 30 ccm Wasserstoff auf. Die vom Platin befreite Lösung lieferte nach dem Einengen auf die Hälfte ihres Volumens bei Zusatz von 2 ccm 2 *n* HClO<sub>4</sub> 150 mg Nadelbüschel, die nach verlustreichem Umkristallisieren aus Wasser den Vak.-Schmp. 198–205° zeigten.

Verlust bei 95°/15 Torr 6.3%.

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, HClO<sub>4</sub> (498.9) Ber. C 55.36 H 6.26

Gef. C 55.10, 55.51 H 6.74, 6.84.

Nach den Analysenwerten liegt das Perchlorat eines *iso*-Tetrahydrobrucins vor.

Die freie Base wurde unmittelbar aus dem Katalysator-Filtrat mit Natriumhydrogencarbonat + Chloroform gewonnen. Sie kristallisiert aus Aceton in derben Prismen vom Vak.-Schmp. 245–250°;  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-0.63^\circ \times 200/1.8 \times d = -70.2^\circ/d$  (in Chloroform); die Verbindung zeigt die rote Salpetersäure-Reaktion. Das Hauptprodukt der Hydrierung, die Dihydro-isobrucinsäure, wurde durch Alkalischemachen und anschließendes Ansäuern des überchlorsauren Filtrats mit Essigsäure und kurzes Aufkochen mit wäsr. Pikrinsäure als Pikrat in einer Ausbeute von 250–300 mg erhalten. Es bildet prismatische Nadeln vom Vak.-Schmp. 167–172°.

Verlust bei 95°/15 Torr 3.3–6.4%.

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> (643.6) Ber. C 54.12 H 5.18 Gef. C 53.99 H 5.40.

Wasserabspaltung aus *iso*-Tetrahydrobrucin: Man erhitzte 280 mg des isomeren Tetrahydrobrucins (Schmp. 245–250°) mit 250 mg Natriumacetat und 6 ccm Acetanhydrid 1½ Stdn. auf 100° und eine weitere Stde. unter Rückfluß, verdampfte das Acetanhydrid i. Vak., kochte den Rückstand mit Wasser und Tierkohle und engte i. Vak. auf 2–3 ccm ein. 2 *n* HClO<sub>4</sub> fällte ein Harz, das aus Wasser in messerförmigen Blättchen vom Vak.-Schmp. 265° (Zers.) kristallisierte.

Verlust bei 100°/15 Torr 2.4%.

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>, HClO<sub>4</sub> (480.9) Ber. C 57.43 H 6.08 Gef. C 57.39 H 6.07.

Die freie Base der Anhydroverbindung, die amorph blieb, zeigte  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-0.18^\circ \times 200/1.36 \times d = -26.4^\circ/d$  (in Chloroform).