

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

86. Jahrg. Nr. 2

S. 133 – 308

24. Hans - G. Boit: Über den Bromcyan-Abbau des Strychnins und Brucins
(VII. Mitteil. über Strychnos-Alkaloide*)

[Aus dem Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin]

(Eingegangen am 26. Juli 1952)

Strychnin wird durch Bromcyan in ein kristallisiertes und ein harziges Bromcyanamid verwandelt, während Dihydrostrychnin nur eine einzige Verbindung liefert, die sich als das Dihydro-Derivat des kristallisierten Bromcyanamids erweist. Aus diesem entsteht durch Reduktion und Hydrolyse eine sekundäre Base, deren *N*-Methyl-Derivat mit der aus Strychnin-chlormethylat durch Hydrierung erhältlichen 19.20-*chano*-Base VI nicht identisch ist, sondern offenbar die Konstitution VIII einer 18.19-*chano*-Base besitzt. Daher ist dem kristallisierten Bromcyanamid die Formel II, dem harzigen die Formel I zuzuschreiben. In der Brucin-Reihe verläuft der Bromcyan-Abbau analog.

Die Einwirkung von Bromcyan auf Strychnin und Brucin ist zuerst von G. Mossler¹⁾ untersucht worden, der aus beiden Alkaloiden harzige, durch Behandlung mit Wasser oder Alkohol in Strychnin-hydrobromid bzw. „Allobrucin-hydrobromid“ übergehende Produkte, aus Brucin außerdem ein kristallisiertes Salz $C_{47}H_{62}O_8N_5Br$ erhielt. H. Leuchs und H. Schulte Overberg^{2,3)} haben später die Reaktion des Brucins eingehender studiert und außer dem C_{47} -Salz, offenbar einem durch Zusammentritt von je einem Mol. Brucin und Bromcyanamid gebildeten quartären Bromid, ein kristallisiertes Bromcyanamid $C_{24}H_{28}O_4N_3Br$ isoliert; der harzige Rest lieferte beim Erhitzen mit Methanol Brucin-hydrobromid und einen als Methoxy-cyanamid anzusehenden Neutralstoff $C_{25}H_{29}O_5N_3$, ohne daß sich Anzeichen für die Bildung eines „Allobrucins“ ergaben. Im Gegensatz zu dem harzigen Produkt war das kristallisierte Bromcyanamid verhältnismäßig beständig gegen Methanol und bildete erst bei längerem Erhitzen mit diesem, ebenso wie mit Silberbenzoat oder Pyridin, Brucin bzw. dessen Hydrobromid zurück.

Es war daraus zu schließen, daß Bromcyan beim Brucin Ringspaltungen an zwei verschiedenen Stellen neben dem basischen Stickstoffatom bewirkt und es in zwei strukturisomere Bromcyanamide, ein kristallisiertes und ein harziges, überführt, die beide leicht in die Base zurückverwandelt werden können, sich aber in ihrer Reaktionsfähigkeit, insbesondere bezüglich der Austauschbarkeit des Broms gegen die Methoxy-Gruppe, deutlich voneinander unterscheiden. Demgegenüber lieferte Dihydrobrucin nur ein einziges (kristallisiertes) Bromcyanamid $C_{24}H_{28}O_4N_3Br^{4,5)}$, bei dem die Neigung zur Rückbildung der Base zwar auch noch bestand, jedoch nicht so stark ausgeprägt war wie bei den Verbindungen aus Brucin, so daß sich Kondensationsprodukte mit Pyridin, Mono- und Dimethylanilin gewinnen ließen⁶⁾.

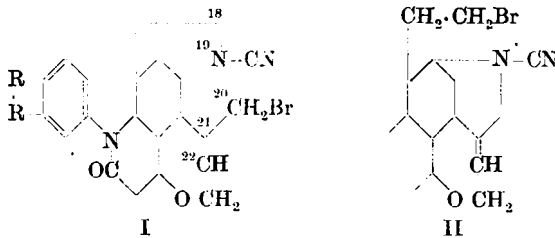
Nach den Ergebnissen beim Brucin war anzunehmen, daß Mossler¹⁾ und ebenso H. Wieland und W. Gumlich⁴⁾ auch bei der Umsetzung des Strychnins mit Bromcyan ein zweites Bromcyanamid übersehen haben. Eine Nachprüfung ergab in der Tat, daß diese Base analog dem Brucin reagiert, indem sie

*) VI. Mitteil.: Chem. Ber. **85**, 106 [1952]. ¹⁾ Mh. Chem. **31**, 1 [1910].²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **65**, 961 [1932]. ³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **66**, 79 [1933].⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. **494**, 191 [1932]; vergl. H. Wieland u. F. Hölscher, Liebigs Ann. Chem. **500**, 70 [1933].

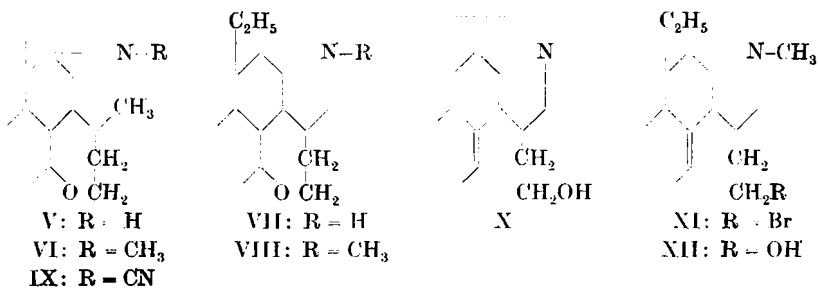
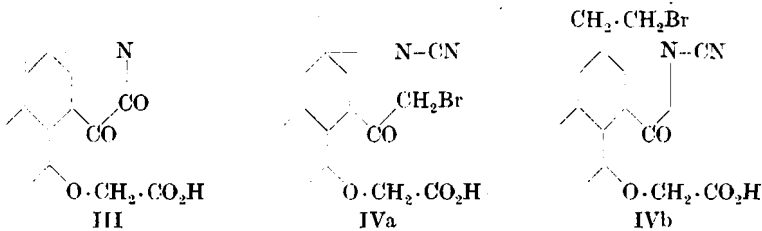
neben größeren Mengen eines harzigen Produktes, das beim Stehen an der Luft allmählich in Strychnin-hydrobromid übergang, über 30 % eines kristallisierten, ziemlich beständigen Bromcyanamids $C_{22}H_{22}O_2N_3Br$ lieferte. Dihydrostrychnin hingegen bildete wie Dihydrobrucin nur ein einziges kristallisiertes Bromcyanamid $C_{22}H_{24}O_2N_3Br$ in fast quantitativer Ausbeute. Es zeigte sich weiter, daß die Bromcyanamide der hydrierten Basen die 21.22-Dihydro-Derivate der kristallisierten (und nicht der harzigen) Bromcyanamide aus Strychnin bzw. Brucin sind, da sie auch aus diesen durch Hydrierung mit Adams-Katalysator in Essigester dargestellt werden konnten.

Die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit der harzigen und der kristallisierten Bromcyanamide läßt sich zwanglos erklären, wenn man den ersteren die Formel I, den letzteren die Formel II zuordnet.

Demgegenüber glaubte Leuchs³⁾, für die kristallisierte Verbindung aus Brucin die Formel I vorziehen zu müssen, weil sie bei der Permanganat-Oxydation eine Säure



I
Strychnin-Reihe: R = H
Brucin-Reihe: R = CH₃O



$C_{24}H_{26}O_7N_3Br$ lieferte, die nicht ein Analogon der aus Brucin auf demselben Wege erhältlichen Brucinonsäure (III) war, sondern offenbar einer der Formeln IVa oder IVb entsprach; die Umwandlung der $(CH_2)^{20}$ -Gruppe in eine CO-Gruppe war also ausgeblieben,

und diese Tatsache sollte besser durch einen Übergang I \rightarrow IVa als durch einen Übergang II \rightarrow IVb zu erklären sein. Nun ist aber bekannt, daß bei der Permanganat-Oxydation des *N*-Acetyl-*sek.*pseudostrychnins und des *N*-Acetyl-*sek.*pseudobrucins die $(\text{CH}_2)^{20}$ -Gruppe gleichfalls nicht berührt wird⁵⁾; die gegenüber den Basen unterschiedliche Reaktionsweise dieser Verbindungen und des Bromcyanamids ist daher wohl allein auf die zurückgedrängte Basizität des Stickstoffatoms zurückzuführen, so daß gegen die Formulierung der Abbausäure als IVb und folglich der kristallisierten Bromcyanamide als II keine Bedenken bestehen.

Da bei den hydrierten Bromcyanamiden die Neigung zur Rückbildung der Basen weniger stark ausgeprägt ist als bei den ungesättigten, konnte man erwarten, daß sie sich wenigstens teilweise durch reduktive Eliminierung des Broms und hydrolytische Abspaltung der Cyan-Gruppe in sekundäre Basen überführen ließen, denen dann entweder die Konstitution V oder VII zukommen mußte, je nachdem, ob die Formel I oder II für die kristallisierten Bromcyanamide zutraf. Von den 19.20-*chano*-Basen V sind aber die *N*-Methyl-Derivate (VI) bereits bekannt, so daß man diese nur mit den Methylierungsprodukten der Abbaubasen zu vergleichen brauchte, um die eine oder die andere Formel auszuschließen.

Die Base VI der Strychnin-Reihe (*N*-Methyl-tetrahydro-19.20-*chano*-strychnin) ist durch Hydrierung von Strychnin-chlormethylat bei erhöhter Temperatur mit Palladium-Katalysator in verdünnter Salzsäure⁶⁾ oder besser mit Platinoxyd in ammoniakhaltigem Methanol leicht zugänglich; sie entsteht ferner als Nebenprodukt bei der Hydrierung von *N*-Methyl-*sek.*pseudostrychnin-jodmethylat⁷⁾, wie schon früher⁸⁾ vermutet und nunmehr bestätigt wurde.

Man reduzierte daher das Bromcyanamid aus Dihydrostrychnin mit Zinkstaub in Eisessig und zerlegte das Reaktionsprodukt in basische (55 %) und neutrale (45 %) Anteile. Die basische Fraktion bestand aus 72 % Dihydrostrychnin und 28 % einer nicht kristallisierten sekundären Base, die glatt ein *N*-Nitroso- und ein *N*-Acetyl-Derivat bildete und nach deren Analyse die Zusammensetzung $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$ eines Tetrahydro-*chano*-strychnins besaß. Durch Methyljodid wurde sie in eine Base $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2$ mit je einer *N*- CH_3 - und *C*- CH_3 -Gruppe übergeführt, für die nur die Formel VI oder VIII in Betracht kam. Diese *N*-Methyl-Base war nun mit dem oben genannten *N*-Methyl-tetrahydro-19.20-*chano*-strychnin (VI) nicht identisch und unterschied sich zudem von ihm erheblich in ihrem chemischen Verhalten. So lagerte sie im Gegensatz zu VI kaum Methyljodid an, sondern ließ sich erst durch wiederholte Behandlung mit Dimethylsulfat und Alkali in quartäre Salze umwandeln; sie reagierte auch nicht mit Bromcyan, welches VI in das *N*-Cyan-Derivat IX der Norbase überführte. Andererseits lieferte sie mit Salpetriger Säure in der Hitze neben einem Abbauprodukt $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2$ mit 40 % Ausbeute die erwähnte *N*-Nitroso-Verbindung der Norbase, während die analoge Entmethylierung bei VI völlig unbefriedigend verlief. Schließlich zeigten beide Basen deutlich verschiedene Otto-Reaktion. Es kann damit als sicher gelten, daß die sekundäre Abbaubase und ihr *N*-Methyl-Derivat die 18.19-*chano*-

⁵⁾ H. Leuchs, Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 1392 [1940].

⁶⁾ O. Achmatowicz, Roczniki Chem. **13**, 25 [1933] (C. **1933** I, 2546).

⁷⁾ H. Leuchs, Ber. dtsh. chem. Ges. **70**, 2455 [1937], **71**, 660 [1938].

⁸⁾ H.-G. Boit, Chem. Ber. **83**, 217 [1950].

Struktur VII bzw. VIII besitzen⁹⁾; das kristallisierte Bromcyanamid aus Strychnin muß folglich als II formuliert werden, während dem harzigen Isomeren in Übereinstimmung mit seiner größeren Reaktionsfähigkeit die Formel I zuzuschreiben ist.

Aus der bei der Reduktion mit Zink in Eisessig erhaltenen Neutralstoff-Fraktion waren bis auf eine Verbindung $C_{22}H_{28}O_3N_2$, die offenbar das *N*-Formyl-Derivat der Base VII ist, einheitliche Stoffe kaum zu isolieren. Die Gesamtmenge wurde daher mit starker Salzsäure hydrolysiert, worauf man einen Teil der Reaktionsprodukte als Dihydro-isostrychnin-I (X) abscheiden konnte. Der nicht kristallisierte Rest, im wesentlichen sekundär-basische Verbindungen, ließ sich durch Methyljodid größtenteils in eine kristallisierte Base $C_{22}H_{28}O_2N_2$ überführen, die im Gegensatz zu der isomeren Base VIII ein *O*-Acetyl-Derivat bildete. Die naheliegende Annahme, daß es sich bei ihr um das *N*-Methyl-tetrahydro-18.19-*chano*-isostrychnin (XII) handelte, daß sie also zu der Base VIII in der gleichen strukturellen Beziehung stand wie Dihydro-isostrychnin-I zum Dihydrostrychnin, wurde dadurch bewiesen, daß sie aus der Base VIII über die Brom-desoxy-Verbindung XI darstellbar war. Die aus der Neutralstoff-Fraktion isolierten Produkte unterscheiden sich somit von denen der basischen Fraktion lediglich durch die Aufspaltung der Ätherbrücke, die zweifellos während der Säurehydrolyse erfolgt ist.

Schließlich wurde noch das Bromcyanamid aus Dihydrobrucin der Reduktion mit Zinkstaub in Eisessig unterworfen, um sicherzustellen, daß sich die in der Strychnin-Reihe gewonnenen Ergebnisse auch auf die Brucin-Reihe übertragen lassen. Erwartungsgemäß entstanden hierbei an basischen Verbindungen Dihydrobrucin und eine sekundäre Base, deren *N*-Methyl-Derivat ($C_{22}H_{32}O_4N_2$) mit dem VI entsprechenden *N*-Methyl-tetrahydro-19.20-*chano*-brucin¹⁰⁾ nicht identisch war und folglich das Analogon des *N*-Methyl-tetrahydro-18.19-*chano*-strychnins (VIII) sein mußte.

Beschreibung der Versuche

Bromcyanamide aus Strychnin: Man fügt zu der heißen Lösung von 3.0 g Strychnin in 150 ccm trockenem Benzol die Lösung von 1.5 g Bromcyan in 15 ccm Benzol, filtriert nach 1 stdg. Stehenlassen von dem gebildeten Niederschlag (0.1 g wahrscheinlich quartärem Bromid) ab, dampft i. Vak. ein und kocht den Rückstand mit 40 ccm Aceton, wobei sich 0.35 g Prismen des Bromcyanamids II abscheiden. Durch Einengen der Mutterlauge auf 10 ccm erhält man weitere 0.9 g desselben Stoffes, die man mit Aceton vom Harz befreit und zusammen mit den 0.35 g aus 120 ccm Aceton (unter Einengen) zu kurzen, derben Prismen vom Schmp. 193° (Zers.) umlöst. Kein Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{22}H_{28}O_2N_3Br$ (440.3) Ber. C 60.00 H 5.04 N 9.54 Gef. C 60.05 H 5.09 N 9.54

⁹⁾ Ein direkter Beweis könnte erbracht werden, wenn sich die *N*-Methyl-Base mit dem sog. Dihydro-methoxymethyl-dihydro-neostrychnin (O. Achmatowicz, G. R. Clemo, W. H. Perkin jr. u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1932, 767), dem die Konstitution eines 18-Methoxy-Derivates von VIII zukommt, experimentell verknüpfen ließe.

¹⁰⁾ O. Achmatowicz u. B. Bochwic, Roczniki Chem. 14, 1330 [1934] (C. 1935 I, 2184).

Die Mutterlauge der 0.9 g, die das isomere, nicht kristallisierende Bromcyanamid I enthält, scheidet beim Stehen im offenen Gefäß während zweier Wochen bis zu 2.0 g Strychnin-hydrobromid ab, die man durch Umkristallisieren aus Aceton von anhaftendem Bromcyanamid befreit und danach durch Lösen in heißem Wasser und Versetzen mit Ammoniak in Strychnin überführt (Schmp. und Misch-Schmp.).

Bromcyanamid aus Dihydrostrychnin: a) Man löst 7.0 g Dihydrostrychnin (aus Aceton kristallisiert) in 70 ccm trockenem Benzol und fügt in der Wärme die Lösung von 3.5 g Bromcyan in 35 ccm Benzol hinzu, worauf sich 8.4 g glitzernde Tafeln des Bromcyanamids vom Schmp. 252° (Zers.) abscheiden, die man nach 1 Stde. in der Kälte absaugt. Weitere 0.6 g von demselben Schmelzpunkt gewinnt man aus der Mutterlauge durch Eindampfen i. Vak., Lösen des Rückstandes in Chloroform. Einengen auf 5 ccm und Zugabe von 5 ccm Methanol. Die Gesamtmenge wird aus 200 ccm Chloroform mit oder ohne Zusatz von Methanol zu länglichen Tafeln bzw. flachen Prismen vom Schmp. 256° (Zers.) umkristallisiert; nochmaliges Umlösen aus 500 Tln. Aceton (unter Einengen) erhöht den Schmelzpunkt nicht weiter. Kein Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{22}H_{24}O_2N_3Br$ (442.4) Ber. C 59.73 H 5.47 N 9.50 Gef. C 59.81 H 5.51 N 9.52

b) 0.44 g (1 mMol) Bromcyanamid II (Schmp. 193°) in 100 ccm Essigsäureäthylester werden i. Ggw. von 90 mg Platinoxid bei Zimmertemperatur hydriert. Nach der Aufnahme von etwa 1.5 mMol Wasserstoff, die innerhalb von 20 Min. erfolgt, bricht man die Hydrierung ab, bringt die abgeschiedenen Kristalle durch warmes Chloroform in Lösung und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand kristallisiert aus wenig Chloroform und aus Chloroform + Methanol in 0.4 g flachen Prismen, die für sich und im Gemisch mit dem nach a) dargestellten Stoff bei 256° (Zers.) schmelzen.

Reduktion und Hydrolyse des Bromcyanamids aus Dihydrostrychnin: Man löst 2.0 g Bromcyanamid aus Dihydrostrychnin in 100 ccm heißem Eisessig, kocht nach Zugabe von 4.0 g Zinkstaub 4 Stdn. unter Rückfluß (Badtemp. 130°), dekantiert noch warm vom Zinkschlamm und dampft die Lösung i. Vak. ein. Der aus 3 solchen Ansätzen (entspr. 6.0 g Bromcyanamid) erhaltene Rückstand wird in warmem Wasser gelöst, stark ammoniakalisch gemacht und mehrmals mit insgesamt 150 ccm Chloroform extrahiert, dem man darauf die Basen durch 3 maliges Ausschütteln mit je 100 ccm *n* HCl entzieht. Die mit Chloroform gewaschene salzsaure Lösung wird ammoniakalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert, das nach dem Verdampfen ein Harz hinterläßt, aus dem man durch Umlösen aus Aceton 1.7 g Dihydrostrychnin (Schmp. und Misch-Schmp. 221°) abtrennt. Der nicht kristallisierte Rest besteht aus etwa 0.7 g Tetrahydro-18.19-*chano*-strychnin (VII) und geringen Mengen Dihydrostrychnin („Rohbase VII“, s. u.).

Die von den Basen befreite, die Neutralstoffe enthaltende Chloroform-Lösung wird eingedampft und ein Teil des zurückbleibenden Harzes in wenig Aceton gelöst und mit Wasser versetzt, worauf sich halogenfreie domatische Täfelchen, später auch feine Prismen von unscharfem Schmelzpunkt abscheiden. Durch sorgfältiges Fraktionieren aus Aceton läßt sich eine geringe Menge kurzer Prismen vom Schmp. 214–216° abtrennen, die offenbar das *N*-Formyl-Derivat der Base VII darstellen. Kaum Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{22}H_{26}O_3N_2$ (366.4) Ber. C 72.10 H 7.15 N 7.65 1-N-CHO 7.92
Gef. C 72.14 H 7.30 N 7.75 N-CHO 7.54¹¹⁾

Da eine weitere Aufteilung der Neutralstoff-Fraktion wenig Erfolg verspricht, löst man die Gesamtmenge in 10 ccm Alkohol, gibt 15 ccm 10*n* HCl hinzu und erhitzt 12 Stdn. auf dem Dampfbad. Danach macht man ammoniakalisch, extrahiert mit Chloroform und schüttelt dieses 3 mal mit je 40 ccm *n* HCl aus. Im Chloroform verbleiben etwa 0.4 g Neutralstoffe, die nicht weiter untersucht werden. Die mit Chloroform gewaschene salzsaure Lösung macht man ammoniakalisch, nimmt die ausgefallenen Basen in Chloroform auf, dampft ein und verreibt den Rückstand mit warmem Aceton, wobei 0.4 g Täfelchen

¹¹⁾ *N*-CHO-Bestimmung durch Hydrolyse mit 2*n* H₂SO₄ und Titration der flüchtigen Säure; vergl. R. B. Woodward u. W. J. Brehm, J. Amer. chem. Soc. 70, 2114 [1948].

kristallisieren, die nach dem Umlösen aus wenig Methanol + Aceton wie Dihydro-isostrychnin-I¹²⁾ und im Gemisch mit diesem bei 249–250° schmelzen. Kein Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{21}H_{24}O_2N_2$ (336.4) Ber. C 74.97 H 7.19 Gef. C 74.93 H 7.28

Das aus der Base mit Methyljodid in Methanol dargestellte Jodmethylat kristallisiert aus Methanol wie Dihydro-isostrychnin-I-jodmethylat in kurzen Stäbchen vom Schmp. gegen 320° (Zers.; Linström-Block).

Das nach der Abtrennung des Dihydro-isostrychnins-I verbleibende Harz wird mit 3 ccm Methanol und 6 ccm Methyljodid 1 Stde. unter Rückfluß gekocht und der nach dem Abdestillieren erhaltene Rückstand mit Aceton angerieben, wobei er größtenteils kristallisiert. Ohne weitere Reinigung löst man ihn in heißem Wasser, macht ammoniakalisch und schüttelt mit Chloroform aus, das nach dem Verdampfen etwa 1.2 g rohe Base XII (s. u.) hinterläßt. In der wäbr. Schicht verbleiben geringe Mengen quartäres Salz.

N-Nitroso-tetrahydro-18.19-*chano*-strychnin (*N*-Nitroso-VII): $\frac{1}{3}$ der Rohbase VII (s. o.), entspr. 2.0 g Bromcyanamid, löst man in 4 ccm *n*HCl und fügt unter Kühlung 0.2 g Natriumnitrit in wenig Wasser hinzu. Der harzige Niederschlag kristallisiert bald in 0.22 g blaßgelben Prismen, die nach dem Umlösen aus Methanol bei 252° erweichen und bei 255° schmelzen. Kein Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{21}H_{25}O_3N_3$ (367.4) Ber. C 68.64 H 6.86 N 11.44 Gef. C 68.48 H 6.91 N 11.54

N-Acetyl-tetrahydro-18.19-*chano*-strychnin (*N*-Acetyl-VII): Das $\frac{2}{3}$ der Rohbase VII wird mit 2 ccm Pyridin und 2 ccm Acetanhydrid 4 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Man dampft die Lösung i. Vak. zur Trockne, nimmt den Rückstand in 10 ccm Chloroform auf, entfernt aus diesem die basischen Anteile durch mehrmaliges Ausschütteln mit insgesamt 20 ccm *n*H₂SO₄ und dampft die Chloroform-Lösung ein. Der größtenteils kristallisierte Rückstand wird aus Aceton zu 0.22 g kurzen Prismen und Polyedern vom Schmp. 266–267° umgelöst. Kein Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{25}H_{28}O_3N_2$ (380.5) Ber. C 72.87 H 7.42 CH₃CO 11.31

Gef. C 72.67 H 7.49 CH₃CO 11.13

Aus der schwefelsauren Schicht werden mit Ammoniak und Chloroform etwa 50 mg Dihydrostrychnin isoliert.

N-Methyl-tetrahydro-18.19-*chano*-strychnin (VIII): Das letzte Drittel der Rohbase VII löst man in wenig Methanol, gibt 3 ccm Methyljodid zu und läßt über Nacht eindunsten. Der Rückstand wird in heißer n_{10} CH₃CO₂H gelöst, mit frisch gefälltem Silberchlorid aus 0.5 g Silbernitrat $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Dampfbad erhitzt und filtriert. Man macht ammoniakalisch und schüttelt mit Chloroform aus, dessen Verdampfungsrückstand beim Anreiben mit Methanol oder Aceton 0.23 g Prismen liefert, die nach dem Umlösen aus Methanol (40 Tln.) oder Aceton bei 188–189° schmelzen. Kein Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{22}H_{28}O_2N_2$ (352.5) Ber. C 74.96 H 8.01 *N*-CH₃ 4.26 *C*-CH₃ 4.26

Gef. C 74.89 H 7.99 *N*-CH₃ 4.70 *C*-CH₃ 3.00

Aus der von der Chloroform-Lösung abgetrennten wäbr. Schicht werden nach dem Einengen und Zusatz von Natriumjodid 50 mg Dihydrostrychnin-jodmethylat vom Schmp. und Misch-Schmp. gegen 330° (Zers.; Linström-Block) isoliert.

Die Base VIII gibt mit *N*-Methyl-tetrahydro-19.20-*chano*-strychnin (VI; s. u.) eine Schmp.-Erniedrigung von etwa 30°. Sie zeigt beim Verrühren mit Kaliumbichromat-Schwefelsäure (0.05-proz. Lösung in 75-proz. Säure) wie Strychnin intensive Blauviolett-färbung, die verhältnismäßig langsam in eine beständige Orangefärbung übergeht. Erhitzen mit Bromcyan in Benzol oder mit Acetanhydrid in Pyridin läßt die Base im wesentlichen unverändert.

Das Hydrojodid fällt aus der verd. essigsäuren Lösung der Base auf Zusatz von Natriumjodid in rautenförmigen und länglichen 6seitigen Tafeln, die nach dem Umkri-

¹²⁾ A. E. Oxford, W. H. Perkin jr. u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1927, 2389; H. Leuchs u. A. Dornow, Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 2234 [1935].

stallisieren aus Wasser oder Aceton bei 289–290° (Zers.; Linström-Block) schmelzen. Kaum Verlust bei 100°/15 Torr (Präp. aus Aceton).

$C_{22}H_{28}O_2N_2 \cdot HJ$ (478.4) Ber. C 55.23 H 6.11 Gef. C 55.08 H 6.11

Das Perchlorat, analog dargestellt, kristallisiert aus Wasser in nadelförmigen Prismen vom Schmp. 277–278° (Zers. nach Verfärbung). Kaum Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{22}H_{28}O_2N_2 \cdot HClO_4$ (452.9) Ber. C 58.34 H 6.45 Gef. C 58.50 H 6.36

Aus der heißen, wäbr. Lösung der Salze fällt die Base auf Zusatz von Ammoniak in derben, rechteckigen Tafelchen vom Schmp. 188–189°.

Methylierung der Base VIII: 0.2 g Base VIII in 1 ccm Benzol erhitzt man mit 1 ccm Dimethylsulfat $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Dampfbad unter Rückfluß, macht dann ungeachtet der abgeschiedenen Kristalle mit $nNaOH$ alkalisch und setzt das Erhitzen im offenen Kolben bis zum Verschwinden des Öles fort, wobei durch Zutropfen von $nNaOH$ stets für alkalische Reaktion gesorgt wird. In der gleichen Weise behandelt man das Gemisch noch 2 mal mit 0.5 und 0.3 ccm Dimethylsulfat in wenig Benzol und schüttelt danach mit Chloroform aus, das nach dem Verdampfen 30 mg Ausgangsstoff hinterläßt. Die wäbr. Schicht wird mit Essigsäure neutralisiert, auf 8 ccm eingeeengt und mit Natriumjodid versetzt, worauf sich sehr langsam 30 mg Jodmethylat in derben Prismen abscheiden, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 222–223° schmelzen. Verlust bei 100°/15 Torr 3.6%; ber. für 1 H_2O 3.5%.

$C_{23}H_{31}O_2N_2J$ (494.4) Ber. C 55.87 H 6.32 Gef. C 55.66 H 6.39

Die Hauptmenge der quartären Verbindung fällt aus der Mutterlauge der 30 mg auf Zusatz von Natriumperchlorat harzig.

Nach 8stdg. Kochen von 0.1 g Base VIII mit 5 ccm Methyljodid unter Rückfluß werden 85 mg unverändert zurückgewonnen und nur wenige mg Jodmethylat erhalten.

Entmethylierung der Base VIII mit Salpetriger Säure: Man löst 0.15 g Base VIII in 3 ccm $nHCl$, fügt die Lösung von 0.15 g Natriumnitrit in wenig Wasser hinzu und erhitzt 1 Stde. auf dem Dampfbad. Es scheiden sich 65 mg blaßgelbe Prismen ab, die nach dem Umlösen aus Methanol wie *N*-Nitroso-tetrahydro-18.19-*chano*-strychnin (s. o.) und im Gemisch mit diesem bei 252° erweichen und bei 255° schmelzen. Die Mutterlauge schüttelt man mit Chloroform aus, verdampft dieses und erhält durch Lösen des Rückstandes in wenig Methanol und Zufügen des doppelten Vol. Aceton 30 mg farblose Prismen, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus Methanol+Aceton bei 292° (Zers. nach Verfärbung; Linström-Block) schmelzen. Der Stoff ist in $2n NaOH$ unlöslich und gibt positive Otto-Reaktion. Kein Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{19}H_{24}O_6N_2$ (344.4) Ber. C 66.26 H 7.02 N 8.13 Gef. C 66.34 H 7.14 N 8.15

Aus der von der Chloroform-Lösung abgetrennten wäbr. Schicht werden mit Ammoniak-Chloroform 15 mg Ausgangsstoff zurückgewonnen.

Brom-desoxy-*N*-methyl-tetrahydro-18.19-*chano*-isostrychnin (XI): Man kocht 0.2 g *N*-Methyl-tetrahydro-18.19-*chano*-strychnin (VIII) mit 2 ccm Eisessig, 1.5 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure und 0.1 g rotem Phosphor 4 Stdn. unter Rückfluß (Badtemp. 130°), filtriert noch warm durch ein Glasfilter und dampft die Lösung i. Vak. ein. Der Rückstand wird in heißem Wasser gelöst und mit überschüss. Natriumperchlorat versetzt, worauf sich 0.25 g Perchlorat in kleinen Prismen abscheiden. Zur Analyse kristallisiert man eine Probe aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle zu keilförmigen Prismen vom Schmp. 241–242° (Zers. nach Sintern und Verfärbung ab 230°) um. Kaum Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{22}H_{27}ON_2Br \cdot HClO_4$ (515.8) Ber. C 51.22 H 5.47 Gef. C 51.40 H 5.77

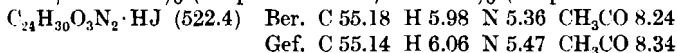
N-Methyl-tetrahydro-18.19-*chano*-isostrychnin (XII): a) Die nach der Hydrolyse der Neutralstoffe erhaltene rohe Base XII (s. o) löst man in wenig Aceton und fügt vorsichtig Wasser hinzu, wobei 1.0 g Drusen von Prismen fallen, die man aus wenig Aceton unter Zusatz von Petroläther zu kurzen Prismen vom Schmp. 195–197° umlöst. Kein Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{22}H_{28}O_2N_2$ (352.5) Ber. C 74.96 H 8.01 Gef. C 74.80 H 8.11

b) Man kocht 0.2 g rohes Perchlorat der Brom-desoxy-Verbindung XI 1 Stde. mit 10 ccm $n\text{H}_2\text{SO}_4$ und nach dem Verdünnen mit je 10 ccm Wasser noch 2 mal 1 Stde. unter Rückfluß, macht ammoniakalisch und schüttelt mit Chloroform aus, dessen Verdampfungsrückstand beim Anreiben mit Aceton 0.1 g Kristalle liefert, die nach dem Umlösen aus wenig Aceton + Petroläther für sich und im Gemisch mit der nach a) dargestellten Base bei 195–197° schmelzen.

Die Base XII gibt mit den Basen VIII und VI eine Schmp.-Erniedrigung von etwa 30°. Sie zeigt mit Kaliumbichromat-Schwefelsäure wie Dihydro-isostrychnin-I intensive Blauviolett färbung, die allmählich in Hellbraun übergeht. Das Hydrojodid und das Perchlorat fallen aus wäbr. Lösung harzig.

O-Acetyl-Derivat: Man erhitzt 0.2 g Base XII mit 1.5 ccm Pyridin und 2 ccm Acetanhydrid 5 Stdn. (oder mit 2 ccm Eisessig und 5 ccm Acetylchlorid 2 Stdn.) auf dem siedenden Wasserbad, dampft i. Vak. ein, nimmt den Rückstand in Chloroform auf, schüttelt dieses mehrmals mit $n\text{H}_2\text{SO}_4$ aus, macht die mit Chloroform gewaschene schwefelsaure Lösung unter Kühlung schwach ammoniakalisch und extrahiert mit Chloroform. Der Verdampfungsrückstand der Chloroform-Lösung wird in 3 ccm $n\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ gelöst, mit Aktivkohle gekocht und mit Natriumjodid versetzt, worauf 0.18 g flache, domatische Prismen des Hydrojodids fallen, die nach dem Umlösen aus 4 ccm Wasser oder 90 ccm Aceton (unter Einengen) gegen 245° sintern und bei 251–252° schaumig schmelzen. Verlust bei 100°/15 Torr 0% (Präp. aus Aceton) bzw. 5.0% (Präp. aus Wasser).



Aus der Mutterlauge des Hydrojodids scheiden sich auf Zusatz von Natriumperchlorat 20 mg Prismen des Perchlorats ab, die man ebenso aus der wäbr. Lösung des Hydrojodids erhält. Sie schmelzen nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 255–256° (Zers.). Kaum Verlust bei 100°/15 Torr.



Der freie Ester ist ein in Aceton leicht lösliches Harz.

Verseifung des Acetyl-Derivates: 0.1 g Hydrojodid werden mit 8 ccm 12-proz. alkohol. Salzsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Den nach dem Abdestillieren erhaltenen Rückstand löst man in heißem Wasser, filtriert über Aktivkohle, macht ammoniakalisch und schüttelt mit Chloroform aus. Nach dem Eindampfen verbleibt ein Harz, das beim Anreiben mit Aceton 50 mg Base XII vom Schmp. und Misch-Schmp. 195–197° liefert.

N-Methyl-tetrahydro-19.20-*chano*-strychnin (VI): 2.5 g Strychnin-chlormethylat (dargestellt aus dem Jodmethylat durch Erhitzen mit überschüss. Silberchlorid in Wasser) löst man in 200 ccm Methanol, fügt 2 ccm 35-proz. Ammoniak-Lösung hinzu und hydriert bei 50° i. Ggw. von 80 mg Platinoxyd, wobei ziemlich schnell etwa 1.5 Mol. Wasserstoff je Mol. Salz aufgenommen werden. Man dampft ein, löst den Rückstand in 100 ccm heißer $n/_{10} \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ und läßt erkalten, worauf sich 0.7 g Dihydrostrychnin-chlormethylat abscheiden. Die Mutterlauge macht man ammoniakalisch, nimmt die Basen in Chloroform auf und kristallisiert den Verdampfungsrückstand der Chloroform-Lösung aus Methanol zu 0.95 g (40% d.Th.) Prismen des *N*-Methyl-tetrahydro-19.20-*chano*-strychnins vom Schmp. 200–201° um⁶). Aus der wäbr. Schicht werden beim Einengen weitere 0.3 g Dihydrostrychnin-chlormethylat erhalten. Hydriert man Strychnin-chlormethylat in Wasser von 70° b. Ggw. von Platinoxyd, so entstehen neben Dihydrostrychnin-chlormethylat nur etwa 3% d.Th. an Base VI.

Die Base zeigt mit der aus *N*-Methyl-*sek*-pseudostrychnin-jodmethylat durch Hydrierung erhaltenen⁷) (Schmp. 199–200°) keine Schmp.-Erniedrigung. Sie gibt mit Kaliumbichromat-Schwefelsäure eine schnell in Orange übergehende Violett färbung.

Jodmethylat: Man kocht 0.1 g Base VI in 3 ccm Methanol mit 2 ccm Methyljodid 2 Stdn. unter Rückfluß, destilliert ab, löst den Rückstand in 3 ccm Wasser und fügt einige Kriställchen Natriumjodid zu, worauf sich in der Kälte 0.11 g schräg ab-

geschnittene, flache Prismen und Rauten abscheiden. Durch Umkristallisation aus Aceton erhält man Prismen, die gegen 225° unter Aufschäumen harzig und bei 260–262° rot-flüssig werden. Kein Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{23}H_{31}O_2N_2J$ (494.4) Ber. C 55.87 H 6.32 Gef. C 56.00 H 6.43

Aus der wäBr. Lösung des Jodmethylats fällt auf Zusatz von Natriumperchlorat das Methylperchlorat in 6seitigen Tafelchen vom Schmp. 282–283° (Zers.).

N-Cyan-tetrahydro-19.20-*chano*-strychnin (IX): Man erhitzt 0.6 g Base VI in 6 ccm Benzol mit der Lösung von 0.5 g Bromcyan in 5 ccm Benzol 1/2 Stde. unter Rückfluß, dampft danach i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand 2mal aus etwa 20 Tln. Methanol zu 0.45 g halogenfreien domatischen Prismen vom Schmp. 177–178° um. Kein Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{22}H_{25}O_2N_3$ (363.4) Ber. C 72.70 H 6.93 Gef. C 72.80 H 6.96

Bei der Hydrolyse des Cyanamids mit heißer 10*n* HCl oder 60-proz. Schwefelsäure werden nur geringe Mengen harziger Basen erhalten.

Hydrierung des kristallisierten Bromcyanamids aus Brucin: 0.25 g (0.5 mMol) Bromcyanamid²⁾ (aus Methanol umkristallisiert; Schmp. 171° nach Erweichen ab 160°) in 40 ccm Essigsäureäthylester hydriert man bei Zimmertemperatur i. Ggw. von 60 mg Platinoyd bis zur Aufnahme von 18 ccm Wasserstoff, dampft die Lösung i. Vak. ein, löst den Rückstand in sehr wenig Chloroform, fügt 5 ccm Aceton hinzu und engt auf dem Dampfbad bis zur Kristallisation ein. Man erhält 0.22 g hydriertes Bromcyanamid, das für sich und im Gemisch mit der aus Dihydrobrucin dargestellten Verbindung^{3,4)} bei 240–242° schmilzt.

Reduktion und Hydrolyse des Bromcyanamids aus Dihydrobrucin: Man erhitzt 3.0 g des Bromcyanamids in 75 ccm Eisessig mit 6.0 g Zinkstaub unter Rückfluß, dampft die vom Zinkschlamm befreite Lösung i. Vak. ein, löst den Rückstand in heißem Wasser, macht stark ammoniakalisch und extrahiert mit Chloroform, das man darauf 3mal mit je 50 ccm *n* HCl ausschüttelt. Aus der mit Chloroform gewaschenen salzsaurigen Lösung werden die Basen mit Ammoniak + Chloroform isoliert und in wenig Methanol mit 5 ccm Methyljodid 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Den nach dem Eindunsten verbliebenen Rückstand löst man in heißer $n/_{10}$ CH_3CO_2H , erwärmt die Lösung mit Silberchlorid aus 1.0 g Silbernitrat 1 Stde. auf dem Dampfbad, filtriert, macht ammoniakalisch und schüttelt mit Chloroform aus. Der Verdampfungsrückstand der Chloroform-Lösung wird aus Methanol zu 0.17 g länglichen Tafelchen des *N*-Methyl-tetrahydro-18.19-*chano*-brucins vom Schmp. 211–212° umkristallisiert (*N*-Methyl-tetrahydro-19.20-*chano*-brucin schmilzt bei 164–165°¹⁰⁾). Kein Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{24}H_{32}O_4N_2$ (412.5) Ber. C 69.87 H 7.82 $2OCH_3$ 15.05 $1N-CH_3$ 3.64
Gef. C 69.99 H 7.92 OCH_3 15.02 $N-CH_3$ 3.15

Das Hydrojodid fällt aus der Lösung der Base in verd. Essigsäure auf Zusatz von Natriumjodid in Rhomboedern, die nach dem Umlösen aus Wasser bei 297–298° (Zers.; Linström-Block) schmelzen.

Das Perchlorat kristallisiert aus Wasser in rautenförmigen Tafeln vom Schmp. 258–259° (Zers. nach Verfärbung und Sintern).

Die von der Chloroform-Lösung abgetrennte wäBr. Schicht wird eingeeengt und mit Natriumjodid versetzt, worauf sich 0.7 g quartäres Jodid abscheiden, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol wie Dihydrobrucin-jodmethylat und im Gemisch mit diesem bei 290–292° (Zers.; Linström-Block) schmelzen.