

## 288. Hans-G. Boit und Lieselotte Paul: Reduktion des *N*-Methyl-pseudostrychnins und verwandter Verbindungen mit Lithiumaluminiumhydrid (VIII. Mitteil. über Strychnos-Alkaloide\*)

[Aus dem Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin]

(Eingegangen am 4. Oktober 1954)

Lithiumaluminiumhydrid reduziert im *N*-Methyl-pseudostrychnin (I) und *N*-Methyl-pseudobrucin (III) sowohl die Lactam- als auch die durch andere Reduktionsmittel nicht angreifbare Keto-Gruppe unter Bildung der Alkoholbasen VI bzw. VII, die auch aus *N*-Methyl-pseudostrychnidin (II) bzw. *N*-Methyl-pseudobrucidin (IV) durch Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid erhältlich sind. Die Reduktion des *N*-Methyl-isopseudostrychnidins (IX) führt analog der von II und IV zu der Alkoholbase XI; *N*-Methyl-isopseudostrychnin (VIII) liefert hingegen eine Base der wahrscheinlichen Konstitution X.

Die Keto-Gruppe des *N*-Methyl-*sek.*-pseudostrychnins (I), *N*-Methyl-*sek.*-pseudobrucins (Novacins (III)) und Vomiceins (I, OH in 4-Stellung) zeichnet sich durch eine ungewöhnliche Reaktionsträgheit gegenüber Ketonreagentien und Reduktionsmitteln aus, die darauf zurückgeführt wird, daß sich am Grundzustand dieser Basen eine aus der Aminoketon-Form durch Anlagerung des basischen Stickstoffatoms an die räumlich benachbarte Keto-Gruppe hervorgehende zwitterionische Grenzstruktur  $\overset{\ominus}{\text{O}}-\overset{\oplus}{\text{C}}-\overset{\ominus}{\text{N}}-\text{CH}_3$  maßgeblich beteiligt<sup>1)</sup>; ringoffene Strukturanaloga vom Typ XII und XIII, bei denen der Stickstoff nicht mehr in unmittelbarer Nachbarschaft der Keto-Gruppe fixiert ist, lassen sich demgegenüber ohne weiteres zu den entsprechenden Alkoholbasen reduzieren<sup>2)</sup> und sind, wie im Versuchsteil an zwei Beispielen gezeigt wird, glatt zur Oxim-Bildung befähigt. Verschiedene Eigenschaften des *N*-Methyl-pseudostrychnins, insbesondere sein Verhalten gegenüber katalytisch erregtem Wasserstoff, der in saurem wie in alkalischem Medium lediglich die C<sup>21</sup>,C<sup>22</sup>-Doppelbindung absättigt und nicht, wie es beim *N*-Methyl-isopseudostrychnin (VIII) der Fall ist<sup>3)</sup>, einen von der zwitterionischen Form ausgehenden Emde-Abbau bewirkt, sprechen nun aber dafür, daß sein Reaktionsvermögen noch weitgehend von der Aminoketon-Form bestimmt wird. Wir haben daher untersucht, ob Lithiumaluminiumhydrid im Gegensatz zu den früher angewandten Reduktionsmitteln die mehr oder weniger stark maskierte Keto-Gruppe im *N*-Methyl-pseudostrychnin und *N*-Methyl-pseudobrucin zu reduzieren vermag. Gleichzeitig sollte dabei festgestellt werden, ob der durch Lithiumaluminiumhydrid zu erwartende Angriff der Lactam-Gruppe bei den beiden Basen ähnlich unterschiedlich erfolgt wie beim Strychnin und Brucin, von denen das erstere in das auch durch elektrolytische Re-

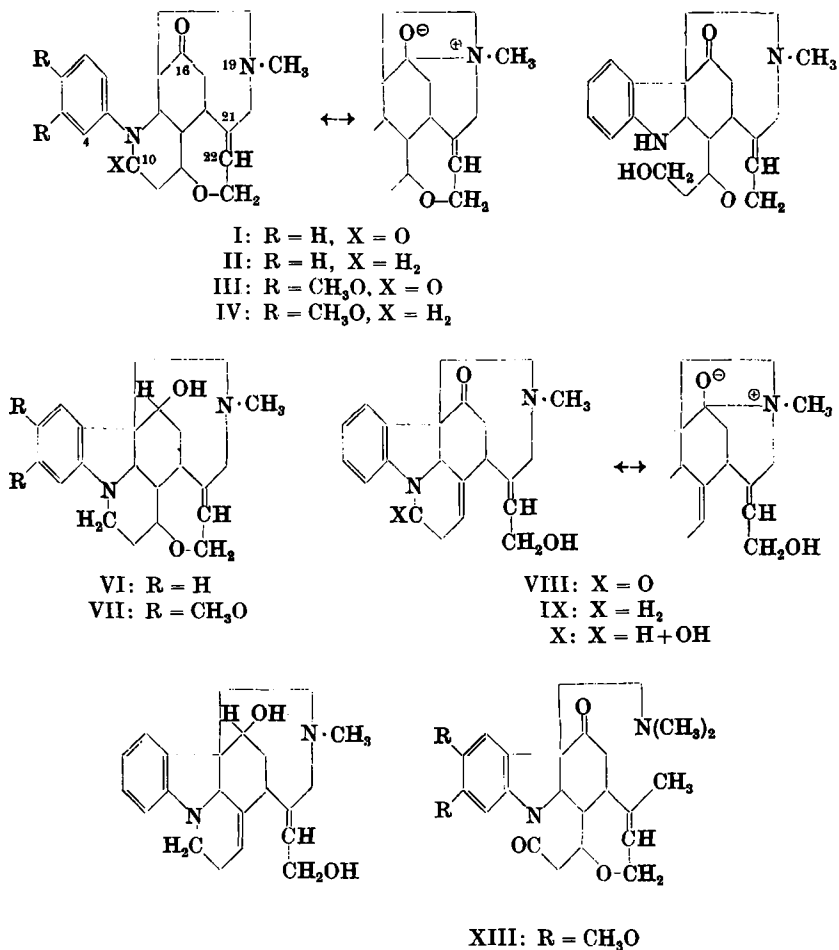
\*) VII. Mitteil.: H.-G. Boit, Chem. Ber. 86, 133 [1953].

1) R. Huisgen, H. Wieland u. H. Eder, Liebigs Ann. Chem. 561, 193 [1949].

2) H.-G. Boit, Chem. Ber. 84, 923 [1951].

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

duktion erhältliche Strychnidin<sup>4)</sup>, das letztere hingegen in 10.11-Dehydrobrucidin übergeführt wird<sup>5)</sup>.



Wir haben *N*-Methyl-pseudostrychnin (I) und *N*-Methyl-pseudobrucin (III) zunächst elektrolytisch nach Tafel reduziert und hierbei die erwarteten Verbindungen *N*-Methyl-pseudostrychnidin (II) und *N*-Methyl-pseudobrucidin (IV), im ersteren Falle außerdem als Nebenprodukt das dem Tetrahydrostrychnin entsprechende *N*-Methyl-pseudotetrahydrostrychnin (V) erhalten. Die Reduktion des *N*-Methyl-pseudostrychnins und des *N*-Methyl-pseudobrucins mit Lithiumaluminiumhydrid führte zu Basen der Zusammensetzung C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> bzw. C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, die gegenüber dem *N*-Methyl-pseudostrychnidin bzw. *N*-Me-

thyl-pseudobrucidin jeweils einen Mehrgehalt von 2 Wasserstoffatomen aufwiesen und auch aus den letztgenannten Verbindungen durch Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid dargestellt werden konnten. Daß es sich bei ihnen tatsächlich um die den Ketobasen *N*-Methyl-pseudostrychnidin bzw. *N*-Methyl-pseudobrucidin entsprechenden Alkoholbasen VI (*N*-Methyl-16.19-dihydro-*chano*-pseudostrychnidin<sup>6)</sup>) bzw. VII (*N*-Methyl-16.19-dihydro-*chano*-pseudobrucidin) handelte, wurde für die Verbindung der Pseudostrychnin-Reihe durch das Ultrarot-Spektrum<sup>7)</sup> bewiesen, welches keine Bande im Gebiet der Carbonyl-Absorption (5.8 bis 6.0  $\mu$ ), wohl aber eine Hydroxyl-Bande bei 3.0  $\mu$  zeigte. In Übereinstimmung damit bildete die Base ein Phenylurethan und lagerte glatt Methyljodid an, wozu *N*-Methyl-pseudostrychnin und *N*-Methyl-pseudostrychnidin wegen der eingangs erwähnten Wechselwirkung zwischen dem Stickstoffatom und der Keto-Gruppe nicht befähigt sind.

Nach den erfolgreichen Versuchen beim *N*-Methyl-pseudostrychnin und *N*-Methyl-pseudobrucin haben wir uns bemüht, auch im *N*-Methyl-isopseudostrychnin (VIII) die Keto-Gruppe durch Lithiumaluminiumhydrid zu reduzieren. Dies gelang uns nicht; vielmehr erhielten wir eine gegenüber dem Ausgangsstoff um 2 Wasserstoffatome reichere Base  $C_{22}H_{26}O_3N_2$ , die weder Strychnidin- noch Otto-Reaktion zeigte und daher vermutlich als 10-Oxy-*N*-methyl-isopseudostrychnidin (X) zu formulieren ist. Als wir jedoch *N*-Methyl-isopseudostrychnin zunächst elektrolytisch zum *N*-Methyl-isopseudostrychnidin (IX) reduzierten und dieses dann mit Lithiumaluminiumhydrid umsetzten, gelangten wir zu einer Base  $C_{22}H_{28}O_2N_2$ , die wie das Reduktionsprodukt VI glatt ein Jodmethylat bildete und zweifellos die Alkoholbase XI (*N*-Methyl-16.19-dihydro-*chano*-isopseudostrychnidin) darstellte.

Me

Methyl-pseudostrychnin

2.0 g *N*-Methyl-pseudostrychnin (I) in 140 ccm 45-proz. Schwefelsäure werden 12 Stdn. bei 5–15° mit 5 Amp. an einer Bleikathode unter Verwendung von 130 ccm 30-proz. Schwefelsäure als Anodenflüssigkeit reduziert. Man fällt aus der Kathodenflüssigkeit mit Ammoniak in der Kälte 1.0 g rohes *N*-Methyl-pseudostrychnidin und schüttelt die Mutterlauge mit Chloroform aus, dessen Verdampfungsrückstand beim Verreiben mit Aceton 0.3 g *N*-Methyl-pseudotetrahydrostrychnin liefert.

Methyl-pseudostrychnin

22226

<sup>4)</sup> Dieser Bezeichnung ist nicht die Aminoketon- oder *sek.*-Form, sondern die Oxy-Form des Pseudostrychnins zugrunde gelegt.

<sup>7)</sup> Aufgenommen in Kohlenstofftetrachlorid-Lösung.

<sup>6)</sup> *N*-Methyl-pseudostrychnidin (Schmp. gegen 200° unt. Zers.) ist mit sehr geringer Ausbeute bereits von H. Leuchs (Ber. deutsch. chem. Ges. 70, 2455 [1937]) durch Clemmensen-Reduktion von *N*-Methyl-pseudostrychnin erhalten worden. Kürzlich haben F. A. L. Anet, A. S. Bailey u. R. Robinson (Chem. and Ind. 1953, 944) über das Ultrarot-Spektrum der Verbindung berichtet, ohne indes Angaben über ihre Darstellung und Eigenschaften zu machen.

Die Base wird nach 12stdg. Erhitzen mit Methyljodid im wesentlichen unverändert zurückgewonnen. Sie ist in Chloroform leicht, in Aceton und Methanol schwer löslich. Farbreaktionen: Mit konz. Salpetersäure oder Eisen(III)-chlorid blutrot, mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd und verd. Salzsäure in Alkohol<sup>9)</sup> himmelblau.

*N*-Methyl-pseudostrychnidin-perchlorat fällt aus der Lösung der Base in verd. Essigsäure auf Zusatz von Natriumperchlorat in wetzsteinförmigen Kristallen, die nach dem Umlösen aus Wasser bei 279–280° (Zers.) schmelzen.

*N*-Methyl-pseudotetrahydrostrychnin kristallisiert aus Aceton in nadelförmigen Prismen vom Schmp. 232–233° (Zers.). Kein Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{22}H_{28}O_3N_2$  (368.5) Ber. C 71.71 H 7.66 Gef. C 71.15 H 7.46

Die Base ist in Chloroform und Methanol leicht, in Aceton mäßig löslich. Farbreaktionen: Mit konz. Salpetersäure braunorange, mit Eisenchlorid orange, mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd<sup>9)</sup> grüngelb.

#### *N*-Methyl-16.19-dihydro-*chano*-pseudostrychnidin (VI)

a) Man gibt zu der Lösung von 0.4 g *N*-Methyl-pseudostrychnin in 10 ccm reinem Tetrahydrofuran tropfenweise 15 ccm 0.25 *m* äther. Lithiumaluminiumhydrid-Lösung und erhitzt mindestens 5 Stdn. bei Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß. Nach Zersetzung des überschüss. Hydrids durch einige Tropfen Wasser filtriert man, kocht den Niederschlag mehrmals mit Chloroform aus, dampft die vereinigten Lösungen ein und erhält durch Verreiben des Rückstandes mit Methanol 0.27 g Blättchen, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 216–218° schmelzen. Verlust bei 100°/15 Torr 4.0%.

$C_{22}H_{28}O_2N_2$  (352.5) Ber. C 74.96 H 8.01 Gef. C 74.83 H 8.04

b) Man kocht 0.3 g *N*-Methyl-pseudostrychnidin (II) in 10 ccm Tetrahydrofuran 12 Stdn. mit 15 ccm 0.25 *m* äther. Lithiumaluminiumhydrid-Lösung unter Rückfluß und isoliert nach der Aufarbeitung wie bei a) 0.25 g Blättchen, die für sich und im Gemisch mit dem nach a) dargestellten Präparat bei 216–218° schmelzen.

Die Base wird nach 3stdg. Erhitzen mit Hydroxylamin-hydrochlorid und Kaliumacetat in 70-proz. Alkohol im wesentlichen unverändert zurückgewonnen. Sie ist in Chloroform und Äther leicht, in Methanol und Aceton wenig löslich. Die Lösungen in den genannten Mitteln färben sich allmählich rot, während die Lösung in Kohlenstoff-tetrachlorid blau wird und ebenso gefärbte Flocken abscheidet. Farbreaktionen: Mit konz. Salpetersäure oder Eisenchlorid blutrot, mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd<sup>9)</sup> tiefgrün.

Jodmethylat: Man hält 0.1 g nach a) oder b) dargestellte Base mit überschüss. Methyljodid 14 Stdn. bei Raumtemp., destilliert ab und löst den Rückstand aus Wasser zu 0.1 g meist nadelförmigen Prismen vom Schmp. 216–217° um. Kein Verlust bei 100°/Hochvak.

$C_{23}H_{31}O_2N_2J$  (494.4) Ber. C 55.87 H 6.32 2N-CH<sub>3</sub> 6.08  
Gef. C 55.77 H 6.46 N-CH<sub>3</sub> 6.01

Das gegen Ammoniak beständige, in Chloroform etwas lösliche Salz wird durch Silbernitrat zu einem roten Farbstoff oxydiert.

Phenylurethan: Aus der mit 0.04 ccm Phenylisocyanat versetzten Lösung von 0.1 g Base in 0.2 ccm warmem Pyridin scheiden sich nach 4stdg. Aufbewahren bei 0° Kristalle ab, die man nach dem Absaugen des Lösungsmittels i. Vak. aus wenig Aceton oder Methanol zu 0.08 g derben Prismen vom Schmp. 123° (unter Aufschäumen) umlöst. Verlust bei 100°/Hochvak. 6.2% (Präp. aus Aceton).

$C_{25}H_{33}O_3N_3$  (471.6) Ber. C 73.88 H 7.05 Gef. C 73.86 H 7.21

<sup>9)</sup> Etwa 1 mg Base in 0.3 ccm Alkohol wird mit 5 Tropfen einer Lösung von 0.12 g *p*-Dimethylamino-benzaldehyd in 3 ccm Alkohol und 10 ccm 5*n*HCl 2 Min. auf dem Dampfbad erhitzt; vergl. H. L. Holmes, H. T. Openshaw u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1946, 910.

*N*-Methyl-isopseudostrychnidin (IX)

0.85 g *N*-Methyl-isopseudostrychnin (VIII)<sup>3)</sup> in 75 ccm 50-proz. Schwefelsäure werden 12 Stdn. bei 5–15° mit 5 Amp. an einer Bleikathode unter Verwendung von 75 ccm 30-proz. Schwefelsäure als Anodenflüssigkeit reduziert. Der unter Kühlung ammoniakalisch gemachten Kathodenflüssigkeit entzieht man durch Chloroform 0.65 g Basen, die nach mehrmaligem Umlösen aus Benzol 0.45 g Blättchen vom Schmp. 207 bis 210° (evak. Röhren) liefern. Kaum Verlust bei 100°/Hochvak.

$C_{22}H_{28}O_2N_2$  (350.4) Ber. C 75.40 H 7.48 Gef. C 74.95 H 7.75

Die Base ist in Methanol und Aceton sehr leicht, in Benzol mäßig, in Äther schwer löslich. Farbreaktionen: Mit konz. Salpetersäure oder Eisenchlorid blutrot, mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd blaßgrün.

Das Hydrojodid kristallisiert aus der Lösung der Base in verd. Essigsäure auf Zusatz von Natriumjodid in verdrusteten Prismen, die nach dem Umlösen aus Wasser bei 156° schaumig werden und bei 200–210° unter Zers. schmelzen.

Das Perchlorat, analog dem Hydrojodid dargestellt, kristallisiert aus Wasser in nadelförmigen Prismen vom Schmp. 232–233° (Zers.).

*N*-Methyl-16.19-dihydro-*chano*-isopseudostrychnidin (XI)

0.15 g *N*-Methyl-isopseudostrychnidin (IX) in 5 ccm Tetrahydrofuran werden mit 10 ccm 0.25 *m* äther. Lithiumaluminiumhydrid-Lösung 11 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man löst das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Reaktionsprodukt aus Benzol zu 0.1 g sechseckigen Tafeln vom Schmp. 121–123° (unter Aufschäumen; evak. Röhren) um. Kaum Verlust bei 80°/Hochvak.

$C_{22}H_{28}O_2N_2$  (352.5) Ber. C 74.96 H 8.01 Gef. C 74.78 H 8.14

Die Base ist in Chloroform, Methanol und Aceton leicht, in Benzol mäßig löslich. Farbreaktionen: Mit konz. Salpetersäure oder Eisenchlorid blutrot, mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd blaßgrün.

Das Jodmethylat, dargestellt durch 18stdg. Einwirkung von Methyljodid auf die Base bei Raumtemp., kristallisiert aus Aceton-Wasser (3:1) in nadelförmigen Prismen vom Schmp. 223–225° (Zers.). Das Salz wird durch Ammoniak nicht zerlegt. Verlust bei 100°/Hochvak. 3.1%; ber. für 1 H<sub>2</sub>O 3.5%.

$C_{23}H_{31}O_2N_2J$  (494.4) Ber. C 55.87 H 6.32 Gef. C 55.79 H 6.44

10-Oxy-*N*-methyl-isopseudostrychnidin (X)

0.35 g *N*-Methyl-isopseudostrychnin (VIII) in 25 ccm Tetrahydrofuran werden mit 12 ccm 0.25 *m* äther. Lithiumaluminiumhydrid-Lösung 3 Stdn. oder länger unter Rückfluß erhitzt. Man löst das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Reaktionsprodukt mehrmals aus wenig Methanol-Aceton (1:1) zu 0.15 g feinen Nadeln vom Schmp. 241–243° um. Kein Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{22}H_{26}O_3N_2$  (366.4) Ber. C 72.10 H 7.15 Gef. C 72.12 H 7.10

Die Base ist in Methanol leicht, in Aceton schwer löslich. Sie gibt mit Salpetersäure, Eisenchlorid oder *p*-Dimethylamino-benzaldehyd keine, mit Kaliumdichromat + konz. Schwefelsäure blaßviolette Farbreaktion.

*N*-Methyl-pseudobrucidin (IV)

3.0 g *N*-Methyl-pseudobrucin (III) in 120 ccm 50-proz. Schwefelsäure werden an einer Bleikathode unter Verwendung von 120 ccm 30-proz. Schwefelsäure als Anodenflüssigkeit 12 Stdn. bei 5–15° mit 5 Amp. reduziert. Die in der Kälte mit Ammoniak-Chloroform isolierten Basen liefern nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol 1.0 g verfilzte Nadeln vom Schmp. 255–256°. Verlust bei 100°/15 Torr 4.3%; ber. für 1 H<sub>2</sub>O 4.2%.

$C_{24}H_{30}O_4N_2$  (410.5) Ber. C 70.22 H 7.37 Gef. C 70.48 H 7.56

Die Base ist in Chloroform leicht, in Aceton und Methanol mäßig löslich; die Lösungen färben sich an der Luft rasch rot. Farbreaktionen: Mit konz. Salpetersäure grün-gelb, mit Eisenchlorid grünschwarz, später olivgrün.

*N*-Methyl-16.19-dihydro-*chano*-pseudobrucidin (VII)

a) Man erhitzt 0.3 g *N*-Methyl-pseudobrucidin (IV) in 8 ccm Tetrahydrofuran mit 10 ccm 0.25 *m* äther. Lithiumaluminiumhydrid-Lösung 12 Stdn. unter Rückfluß und erhält nach der üblichen Aufarbeitung durch mehrmaliges Umlösen des Reaktionsproduktes aus Methanol 0.25 g verfilzte Nadeln vom Schmp. 208–218° (evak. Röhren). Kein Verlust bei 100°/Hochvak.

$C_{24}H_{32}O_4N_2$  (412.5) Ber. C 69.88 H 7.82 Gef. C 69.92 H 7.75

b) Man erhitzt 0.4 g *N*-Methyl-pseudobrucin (III) in 6 ccm Tetrahydrofuran mit 15 ccm 0.25 *m* äther. Lithiumaluminiumhydrid-Lösung 12 Stdn. unter Rückfluß. Das wie vorstehend isolierte Reduktionsprodukt schmilzt nach dem Umlösen aus Methanol (verfilzte Nadeln) oder aus Aceton (derbe domatische Prismen) für sich und im Gemisch mit dem nach a) dargestellten Präparat bei 208–218°.

Die Base ist in Chloroform leicht, in Methanol und Aceton mäßig löslich. Sie gibt mit konz. Salpetersäure grüngelbe, mit Eisenchlorid schwarzgrüne, später olivgrüne Farb-reaktion.

*N,N*-Dimethyl-19.20-dihydro-*chano*-*sek.*-pseudobrucin-oxim

Man erhitzt 0.3 g *N,N*-Dimethyl-19.20-dihydro-*chano*-*sek.*-pseudobrucin (XIII)<sup>2)</sup> mit 0.3 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 0.5 g Kaliumacetat in 20 ccm 50-proz. Alkohol 3 Stdn. auf dem Dampfbad. Beim Einengen der Lösung i. Vak. scheiden sich 0.32 g derbe Prismen des Oxim-hydrochlorids vom Schmp. 285–287° (Zers.; Linström-Block) ab. Zur Analyse wird bei 100°/15 Torr getrocknet.

$C_{25}H_{33}O_5N_3 \cdot HCl$  (492.0) Ber. N 8.54 Gef. N 8.51

Das aus dem Hydrochlorid mit Ammoniak-Chloroform isolierte freie Oxim schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 206–209° (evak. Röhren). Zur Analyse wird bei 100°/15 Torr getrocknet.

$C_{25}H_{33}O_5N_3$  (455.5) Ber. N 9.22 Gef. N 8.98

*N,N*-Dimethyl-19.20-dihydro-*chano*-*sek.*-pseudostrychnin (XII)

Man erwärmt 1.0 g *N*-Methyl-*sek.*-pseudostrychnin-enolmethyläther-jodmethylat (Schmp. 267° unt. Zers.)<sup>10)</sup> in 100 ccm Wasser mit überschüss. Silberchlorid 1 Stde. auf dem Dampfbad, schüttelt die filtrierte Lösung 15 Stdn. mit 6 g 5-proz. Natriumamalgam und erhitzt den mit Chloroform isolierten harzigen *N,N*-Dimethyl-19.20-dihydro-*chano*-*sek.*-pseudostrychnin-enolmethyläther mit 6.5 ccm *n* HClO<sub>4</sub> 30 Min. auf dem Dampfbad. Beim Kühlen kristallisieren 0.6 g Perchlorat in Polyedern, die nach mehrmaligem Umlösen aus Wasser bei 262–263° (Zers.) schmelzen. Zur Analyse wird bei 100°/15 Torr getrocknet.

$C_{23}H_{29}O_3N_2 \cdot HClO_4$  (480.9) Ber. C 57.44 H 6.08 Gef. C 57.64 H 6.13

Oxim-perchlorat: Man erhitzt die aus 0.15 g Perchlorat mit Ammoniak-Chloroform isolierte Base mit 0.1 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 0.2 g Kaliumacetat in 15 ccm 65-proz. Alkohol 5 Stdn. auf dem Dampfbad, schüttelt die vom Alkohol befreite Lösung ammoniakalisch mit Chloroform aus, löst dessen Verdampfungsrückstand in verd. Essigsäure und fällt mit Natriumperchlorat 0.05 g nadelförmige Prismen, die nach dem Umlösen aus Wasser bei 249° (Zers.) schmelzen. Kaum Verlust bei 100°/Hochvak.

$C_{23}H_{29}O_3N_3 \cdot HClO_4$  (496.0) Ber. N 8.47 Gef. N 8.86

<sup>10)</sup> H. Leuchs, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 2455 [1937].