

Peter Rosenmund, Wolfgang H. Haase und Klaus Kaiser *)

(Unter Mitarbeit von Hans Franke)

Brucin aus Strychnin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

(Eingegangen am 27. Februar 1968)

Aus 2-Hydroxy-strychnin (1) wird mittels der Fremy-Salz-Oxydation über Brucichinon 2.3-Dihydroxy-strychnin (2) erhalten. Dessen *N*-Oxid (3) wird mittels Dimethylsulfat in Brucin-*N*-oxid (4) übergeführt.

Vor kurzem¹⁾ erschien eine Notiz über die erste Synthese des Brucins, welche uns veranlaßt hat, unsere Ergebnisse ebenfalls vorzustellen. In der zitierten Arbeit wird fast der gleiche Synthesegang beschrieben, wie wir ihn benutzt hatten, so daß wir uns hier auf eine kurze Beschreibung der noch nicht bekannten experimentellen Einzelheiten beschränken.

Bereits 1963²⁾ gelang uns die Darstellung von 2.3-Dihydroxy-strychnin (2) nach der Methode von Teuber³⁾. Die Konstitution dieser Verbindung wurde durch das NMR-Spektrum bewiesen. Die beiden am Aromaten verbliebenen Protonen liefern zwei Singulets, wodurch die theoretisch ebenfalls mögliche Oxydation über das 1.2-Chinon ausgeschlossen wurde⁴⁾ (Signale bei $\tau = 2.15$ und 2.79). Zur Methylierung der beiden phenolischen Hydroxylgruppen wurde nicht Diazomethan, sondern Dimethylsulfat angewendet, die tert. N-Struktur des Moleküls wird hierbei durch *N*-Oxidbildung vor Quartärisierung geschützt. Hierbei entsteht Brucin-*N*-oxid (4) in guter Ausbeute. Die Base selbst wird unter im experimentellen Teil näher ausgeführten Bedingungen mittels SO₂ reduzierend erhalten, sie gleicht in allen untersuchten Details dem natürlichen Brucin (5).

Ein anderer Weg, Überführung von 3-Nitro-2-amino-strychnin⁵⁾ durch schrittweise Verkochung und Methylierung der entstandenen Phenole, führte wegen rapide absinkender Ausbeuten in den letzten Stufen nicht zum Ziel.

*) Diplomarb. K. Kaiser, Univ. Frankfurt/M., Sept. 1967.

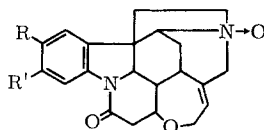
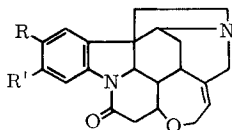
1) S. Dukler, E. Tedeschi, P. Pfeffer and D. Lavie, Israel J. Chemistry, Proceedings 5, 49 (1967).

2) Diplomarb. W. H. Haase, Univ. Frankfurt/M. 1963; Habilitationsschrift P. Rosenmund, „Synthetische Versuche in der Reihe der Strychnin-Nebenalkaloide“, Univ. Frankfurt/M. 1964.

3) H.-J. Teuber und W. Rau, Chem. Ber. 86, 1036 (1953).

4) Vgl. P. Rosenmund und H. Franke, Chem. Ber. 96, 1741 (1963).

5) P. Rosenmund und H. Franke, Chem. Ber. 97, 1677 (1964). Die hier aufgeführten Versuche wurden von H. Franke durchgeführt.



	R	R'
1	OH	H
2	OH	OH
5	OCH ₃	OCH ₃
6	OH	NO ₂
7	OCH ₃	NO ₂
8	OCH ₃	NH ₂

	R	R'
3	OH	OH
4	OCH ₃	OCH ₃

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für eine Sachbeihilfe.

Beschreibung der Versuche

1) *2-Hydroxy-strychnin-hydrochlorid*: 350 mg (1 mMol) *2-Hydroxy-strychnin* (1)⁶ werden in 2 ccm 2*n* HCl und 1 ccm Wasser in der Hitze gelöst. Unter Eiskühlung bilden sich 364 mg (94%) *2-Hydroxy-strychnin-hydrochlorid* in feinen Nadeln, welche etwa 5 Min. im Trockenschrank bei 120° getrocknet werden.

Das nicht isolierte, noch gelöste Hydrochlorid kann durch Versetzen der Mutterlauge mit verd. Ammoniak als freie Base zurückgewonnen werden.

2) *Brucichinon-perchlorat* aus *2-Hydroxy-strychnin*: Zu 190 mg (0.5 mMol) *2-Hydroxy-strychnin-hydrochlorid* in 20 ccm Wasser fügt man eine Lösung von 305 mg (1.1 mMol) *Kaliumnitrosodisulfonat* in 30 ccm *m/30* KH₂PO₄ auf einmal hinzu. Es tritt augenblicklich Rotfärbung ein, man schüttelt etwa 5 Min. und versetzt anschließend im Scheidetrichter mit 1 ccm ca. 20proz. KHCO₃-Lösung. Es wird nochmals 2 Min. geschüttelt, worauf man anschließend dreimal mit je 10 ccm Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird nunmehr mit 1.3 ccm 2*n* HClO₄ solange gerührt, bis sie völlig entfärbt ist und auf ihrer Oberfläche die ziegelroten Kristalle des *Brucichinon-perchlorats* schwimmen. Man saugt ab, wäscht das Kristallat mit sehr wenig Wasser nach und trocknet i. Vak. über P₂O₅. Ausb. 175 mg (75.5%).

Das so erhaltene Chinon ist für die Weiterverarbeitung rein genug.

3) *2.3-Dihydroxy-strychnin* (2) aus *Brucichinon-perchlorat*: 232.3 mg (0.5 mMol) *Brucichinon-perchlorat* werden mit 4 ccm einer bei 0° gesättigten wäßrigen SO₂-Lösung gerührt und auf dem Wasserbad langsam auf 75° erwärmt. Nach 3–5 Min. tritt deutliche Entfärbung auf. Überschüssiges SO₂ wird i. Vak. entfernt und die schwach gelbliche Lösung solange mit 20proz. KHCO₃-Lösung versetzt, bis sich ein farbloser, mitunter bräunlicher Niederschlag von 2 bildet, der äußerst hartnäckig an der Glaswand haftet. Die Mutterlaugen liefern oft stundenlang nach dem Absaugen beträchtliche Nachfällungen. 2 wird i. Vak. über P₂O₅ rasch getrocknet, wobei sich bei Gegenwart von Luft eine leichte Rosafärbung nicht vermeiden läßt. Ausb. 151 mg (82.5%). Zers. ab 300°.

Zur Charakterisierung wird das *Hydrochlorid* in Form der grünlichen Polyeder⁷⁾ hergestellt: 183 mg (0.5 mMol) *2.3-Dihydroxy-strychnin* werden im Eisbad mit der gerade zur Lösung ausreichenden Menge konz. HCl versetzt. Man fügt das gleiche Volumen Wasser hinzu,

⁶⁾ P. Rosenmund, Chem. Ber. **95**, 2639 (1962).

⁷⁾ H. Leuchs und R. Anderson, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 2136 (1911).

der Ansatz wird über Nacht verschlossen bei 35–38° gehalten, worauf sich massiv gelbgrüne Polyeder an der Glaswand abscheiden, welche abgesaugt und nacheinander mit wenig 2*n* HCl, Äthanol und Äther gewaschen werden. Ausb. 150 mg (73.9%), Schmp. > 300°, langsame Zers. Zur Analyse wird aus 2*n* HCl umgelöst, mit Äthanol und Äther gewaschen und bei 110° i. Hochvak. getrocknet.

$C_{21}H_{23}N_2O_4]Cl$ (402.9) Ber. C 62.62 H 5.75 N 6.95 Gef. C 62.52 H 5.81 N 6.91

4) 2,3-Dihydroxy-strychnin-*N*-oxid (3): 366 mg (1 mMol) **2** versetzt man mit 0.4 ccm 30proz. Wasserstoffperoxid in 3.6 ccm Wasser. Man erwärmt auf dem Wasserbad auf 80°, wobei sich die Base zunächst auflöst. Nach einiger Zeit bildet sich ein schwach gelber bis ockerfarbiger Niederschlag, der nach 2stdg. Reaktionszeit in der Kälte abgesaugt wird. Er wird mit wenig Wasser gewaschen und im Exsiccator über P₂O₅ getrocknet. Ausb. zwischen 250 und 265 mg (65.5–69%).

$C_{21}H_{22}N_2O_5 \cdot H_2O$ (400.6) Ber. C 62.8 H 5.99 N 7.00 Gef. C 62.37 H 5.96 N 7.29

Auf Kieselgel HF (Merck) und mit Dimethylformamid als Laufmittel hat 2,3-Dihydroxystrychnin den *R_F*-Wert 0.5, das entsprechende *N*-Oxid den *R_F*-Wert 0.0. Die entsprechenden *R_F*-Werte für das Laufmittel Essigsäure/Methanol/Wasser (1 : 3 : 1) sind 0.50 und 0.38.

5) *Brucin-N*-oxid (4) durch Methylierung von 2,3-Dihydroxy-strychnin-*N*-oxid (3): Zu 2 ccm 10proz. (5 mMol) Natronlauge fügt man unter N₂ 764 mg (2 mMol) **3** hinzu und rührt bis zur Lösung. In das nun braun gewordene Reaktionsgemisch trägt man in zwei Portionen insgesamt 0.384 ccm frisch dest. Dimethylsulfat (4 mMol) unter dauerndem kräftigem Rühren ohne Erwärmen ein, worauf sich nach etwa 2 Std. fast alles Methylierungsmittel umgesetzt hat. Man erwärmt zum Schluß kurz auf 100°, um den Rest Dimethylsulfat zu zerstören, und fügt nach dem Wiedererkalten gerade soviel 2*n* H₂SO₄ hinzu, daß ein pH-Wert von ca. 8 erreicht wird. Nun extrahiert man mit dreimal je 10 ccm Chloroform, wäscht die vereinigten Chloroformanteile zweimal mit je 4 ccm Wasser und trocknet mit Magnesiumsulfat. Durch Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 426 mg (52%) farbloses, kristallines, ziemlich reines *Brucin-N*-oxid, Schmp. 195–200° (Lit.⁸⁾: 199–203°).

6) *Brucin* (5) aus 2,3-Dimethoxy-strychnin-*N*-oxid (4): 102 mg (0.25 mMol) **4** fügt man zu 2 ccm einer bei 0° gesättigten Lösung von SO₂ in Wasser, welche sich in einem dickwandigen Reagenzglas befindet. Nach dem Zuschmelzen wird die Mischung im Wasserbad auf 60° erwärmt, worauf bereits nach 1/2 Stde. eine deutliche Reaktion zu erkennen ist. Die Erwärmung wird über Nacht fortgesetzt, darauf der Ampulleninhalt gekühlt, worauf sich farblose Kristalle abscheiden. Man saugt diese ab und löst unter Erwärmen in 4 ccm 2*n* HCl, kühlt wieder ab und fügt nun soviel Ammoniak hinzu, bis die Lösung einen pH von 8 erreicht hat und sich leicht gelb färbt. Vorsichtiges Kratzen an der Glaswand fördert den oft Stunden dauernden Kristallisationsprozeß. Der flockige Niederschlag an Rohbrucin wird abgesaugt, 69 mg (70%), Schmp. 168–170°. Durch Umlösen aus ganz wenig verd. Äthanol steigt der Schmp. auf 175–176°. Keine Depression mit natürlichem *Brucin*, identische IR- und NMR-Spektren. *Brucin* besitzt auf Kieselgel-HF-Platten (Merck), Laufmittel Dimethylformamid, den *R_F*-Wert 0.43.

$C_{23}H_{26}N_2O_4$ (394.5) Ber. C 70.03 H 6.64 N 7.10 Gef. C 69.99 H 6.47 N 7.18

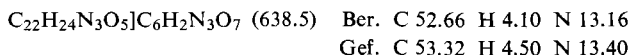
7) 3-Nitro-2-hydroxy-strychnin (6): 4.00 g 3-Nitro-2-amino-strychnin-hydrogensulfat⁵⁾ werden in 100 ccm 2*n* H₂SO₄ mit 10–11 ccm einer 5proz. NaNO₂-Lösung bei 50° diazotiert

⁸⁾ A. Pictet und G. Jenny, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 1172 (1907); G. Mossler, Mh. Chem. **31**, 329 f. (1910).

(die Substanz nimmt nicht ganz die theoret. berechnete Menge Nitrit auf). Man läßt nun die Diazoniumsalzlösung zu 1 l kochender 30proz. Schwefelsäure unter Rühren zutropfen und hält 3 Stdn. am Sieden. Ist keine Diazoniumverbindung mehr nachzuweisen, läßt man den Ansatz abkühlen und bringt ihn mit festem Natriumcarbonat auf pH 7—8, filtriert vom ausgeschiedenen braunen Schlamm ab und schüttelt das Filtrat in 6 Anteilen mit insgesamt 1 l Chloroform aus. Der abfiltrierte Schlamm wird seinerseits mit wenig Wasser und insgesamt 1 l Chloroform in mehreren Anteilen durchgearbeitet, die gesamten Chloroformphasen werden vereinigt. Man engt auf 500 ccm ein und schüttelt 4mal mit je 80 ccm *n* NaOH aus. Der alkalisch-wäßrige Auszug wird wieder auf einen pH-Wert von 7—8 gestellt und erneut mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und mit Na₂SO₄ getrocknete Chloroformlösung wird sodann unterhalb von 50° i.Vak. zur Trockne eingedampft, höhere Temperaturen bedingen Zersetzung. Man erhält so maximal 240 mg (6%) einer tiefgelben Substanz, die sich bei 290—294° im Kupferblock zersetzt.

8) *3-Nitro-2-methoxy-strychnin (3-Nitro-β-colubrin) (7)*: 300 mg rohes 6 werden in 300 ccm Methanol/Chloroform (1:1) mit einer äther. Lösung von *Diazomethan* (aus 4 g *p*-Toluolsulfonylmethylnitrosamid) versetzt. Man bewahrt 6 Stdn. im Kühlschrank bei 5° auf. Danach dampft man den von rötlichen Flocken durch Filtration befreiten Methylierungsansatz unterhalb von 50° i.Vak. ein, löst den Rückstand in wenig absol. Chloroform und chromatographiert über eine Al₂O₃-Säule (200 × 15 mm, Akt.-St. I, basisch), Fließmittel absol. Chloroform. Man gewinnt so ca. 210 mg (65%) einer sauberen, hellgelben, in Alkalien nunmehr unlöslichen Verbindung, die aus Dimethylformamid zu kurzen Nadeln umgelöst werden kann. Die Substanz besitzt keinen definierten Schmp.

Pikrat: Zers. ab 280°.



9) *3-Amino-2-methoxy-strychnin (3-Amino-β-colubrin) (8)*: 100 mg 7 werden in 50 ccm Methanol unter Zusatz von 2—3 Tropfen Eisessig gelöst und über Raney-Nickel hydriert. Die H₂-Aufnahme ist in ca. 20 Min. beendet, wobei sich die Lösung vollständig entfärbt hat. Man filtriert und wäscht den Katalysator mehrmals mit Methanol heiß aus. Nach dem Einengen der Methanollösungen fällt das Acetat der Base als Gallerte an. Die freie Base wird mit verd. Ammoniak aus Wasser gefällt. Die nachfolgende Extraktion mit Chloroform muß wegen der Empfindlichkeit der Verbindung rasch erfolgen. Beim Einengen der Chloroformlösung hinterbleiben hellbraune Kristalle (63 mg, 72%). Dreimaliges Umlösen aus Dimethylformamid ergibt farblose Nadeln vom Schmp. 289°.

