

Chlormethylat des Esters.

Auf 0.3 g Jodmethylat in 50 ccm Wasser ließ man 0.1 g Silberchlorid unter öfterem Umschütteln 4 Stdn. einwirken. Das violette Filtrat vom Jodsilber dunstete man im Vakuum zur Trockne, nahm in Methylalkohol auf und engte wieder stark ein. Man erhielt 0.17 g rotviolette Nadeln, die man mit Aceton nachwusch.

Ihr Verlust bei 100° und 15 mm war 1.8%.

$C_{24}H_{30}O_7N_2Cl$ (507.5) Ber. C 56.76, H 5.91, $(OCH_3)_2$ 12.20.
Gef. » 56.40, » 5.82, » 11.74.

Das Salz ist in Wasser und Methylalkohol leicht löslich, in Aceton fast unlöslich.

276. Hermann Leuchs und Werner Gladkorn: Über die Veresterung der Brucinonsäure und ihr verwandter Säuren. (Über Strychnos-Alkaloide, XXXX.)

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 29. Mai 1923.)

Bei der Oxydation von Brucin zur Brucinonsäure unter Aufnahme von O_4 soll eine CH:CH-Gruppe in zwei Carboxyle¹⁾ übergegangen sein. Dies war im Einklang mit der Verwandlung der Base in eine starke einbasische Säure mit einem innerhalb des Moleküls neutralisierten Carboxyl. Das saure Carboxyl ist schon durch einen Monoäthylester gekennzeichnet worden, aber ein sicherer Nachweis des zweiten steht noch aus. Eine Festlegung als Metallsalz war nicht möglich, denn das früher erwähnte¹⁾ krystallisierte Bleisalz erwies sich, verschieden dargestellt, stets als einbasisches Salz. Die stärkere Veresterung mit Methylalkohol und Salzsäure ließ den zunächst krystallisierenden Monoester verschwinden und lieferte ein salzsäure-lösliches Produkt, dessen später nicht weiter beschriebenes amorphes Platinchlorid-Doppelsalz annähernd die Werte für das Hydrat eines Dimethylesters ergab. Ebensowenig krystallisierten der freie Ester und das Jodmethylat daraus.

Das Oxim²⁾ der Brucinonsäure hingegen bildete außer Monoalkylestern mit Methylalkohol und Salzsäure auch einen Dimethylester, der als Hydrochlorid, frei und als Jodmethylat krystallisierte. Die Analysen bestimmten die Formel des Esters zu $C_{25}H_{31}O_9N_3$. Es hat also Eintritt zweier Methyle und Anlagerung von einem Wasser stattgefunden. Die Möglichkeit, daß dabei die :N.CO.-Gruppe zu :NH⁺HO₂C-, also einem neuen Carboxyl aufgespalten ist, macht den Nachweis des ursprünglichen zweiten Carboxyls unsicher, und nur, wenn Wasser etwa von einer HC:CH-Gruppe aufgenommen ist, kann er als geführt gelten.

Den Monomethylester des Oxims benutzten wir zu einigen Abbauversuchen. Die Umlagerung nach Beckmann mit Phosphorpentachlorid blieb ohne auswertbares Ergebnis. Dagegen führte der Weg über das Hydrazid der Oximsäure und das Azid durch Verkochen zu 10—15% eines gut krystallisierten, neutralen Körpers $C_{21}H_{22}O_6N_3$. Er könnte sein: das Hydrat eines Oxims des Ketons, das dem Brucinolon $C_{21}H_{22}O_5N_2$ als Alkohol entspricht. Da bei der Bildung dieses Körpers Glykolsäure

¹⁾ B. 41, 1712 [1908]

²⁾ B. 42, 772 [1909].

abgespalten wird, so müßte hier die Gruppe $R \cdot CH_2 \cdot CO \cdot N_3$ in Stickstoff, Ammoniumbicarbonat und Formaldehyd zerfallen sein. In diesem Hydrat ist das Wasser nicht so angelagert, wie in denjenigen Brucinolon-Hydraten, die mit Salzsäure Salze bilden, sondern etwa wie in dem Nebenprodukt $C_{21}H_{24}O_6N_2$ der Brucinolsäure-Spaltung, das in Alkalien löslich ist, und worin an eine C : C-Bindung des Brucinolons gebundenes Wasser angenommen wird, durch dessen Verlust es in Brucinolon übergeht. Ob eine ähnliche Umwandlung durch Erwärmen mit Alkali auch bei dem vorliegenden Hydrat eintritt, konnte noch nicht festgestellt werden.

Ähnlich dem Oxim der Brucinonsäure ließen sich auch die Dihydro-brucinon- und die Brucinolsäure, die als die beiden zur Ketosäure gehörigen stereoisomeren Alkoholsäuren anzusehen sind, durch milde Veresterung in krystallisierte Monoalkylester verwandeln und durch stärkere mit Methylalkohol in Monohydrate mit zwei Estergruppen. Von diesen krystallisierte bei der Dihydrosäure sowohl das Jodmethylat $C_{26}H_{35}O_9N_2J$ als das salzaure Salz $C_{25}H_{32}O_8N_2 \cdot HCl$ nach dem Aussalzen, während sich bei der Brucinolsäure nur das Jodmethylat in Krystallen erhalten ließ.

Die stärkere Veresterung der Brucinolsäure kann übrigens noch in anderer Richtung verlaufen. Bei längerem Kochen mit äthylalkoholischer Salzsäure wurden gegen 30% an reinem Brucinolon isoliert, so daß unter diesen Bedingungen eine Abspaltung von Glykolsäure-ester stattgefunden haben muß, ähnlich der viel glatteren Zerlegung der Brucinolsäure durch Alkali in Brucinolon und Glykolsäure.

Beschreibung der Versuche.

Bleisatz der Brucinonsäure.

Das Salz fiel aus der Lösung der Säure (0.2 g) in 1 Mol. Lauge mit Bleiacetat zunächst amorph, bald aber in rechteckigen Prismen. Durch Umlösen aus 100 ccm heißem Wasser erhielt man prismatische Säulen und Tafeln, die gegen 235° unter Aufschäumen schmolzen. Ihr Verlust bei 95° und 15 mm war 6.75% (ber. 4 H₂O 6.06%).

($C_{23}H_{23}O_8N_2$)₂Pb (1117.1). Ber. Pb 1854. Gef. Pb 18.30.

Auch aus der Lösung in 2 Mol. Lauge erhielt man neben amorpher Substanz (Pb(OH)₂) ein Salz, das nach dem Umlösen zu Prismen und Tafeln 6.22% Wasser verlor und nur ebenso viel Blei (18.0%) enthielt.

Brucinonsäure-methylester.

1 g Säure löste sich vorübergehend in 20 ccm Methylalkohol-Salzsäure von 5% bei 15°, woraus sich aber bald lange Prismen abscheiden. Die Ausbeute von 1 g krystallisierte man aus 38 ccm heißem Methylalkohol um.

Der Verlust bei 105° war 4.5—7.9%.

$C_{24}H_{26}O_8N_2$ (470). Ber. C 61.28, H 5.53, $(OCH_3)_3$ 19.78, N 5.96.
Gef. » 61.05, » 5.70, » 19.05, » 5.93.

Der Ester schmilzt bei 221—224°, bisweilen auch bei 165° (Krystallwasser!). Er ist in Eisessig leicht, in Aceton ziemlich leicht löslich, wenig in Wasser. Zur stärkeren Veresterung kochte man 3/4 Stdn. oder schüttelte den Mono-ester in der Kälte bis zur Lösung (24 Stdn.) und ließ noch einige Tage stehen. Das durch Eindampfen im Vakuum gewonnene Produkt war in saurem Wasser leicht löslich, ging mit neutraler Reaktion in Chloroform, besonders nach Zugabe von Bicarbonat (zu 100%) und war so isoliert in Wasser schwer löslich (freier Ester!). Nach der Verwandlung ins Jodmethylat bei 100° konnte man 15% Mono-ester krystallisiert erhalten während das gebildete Jodid amorph blieb.

Oxim des Brucinonsäure-methylesters.

Man löste bei 15° 0.6 g Oxim der Säure in 15 ccm methylalkoholischer Salzsäure von 5%, dunstete im Exsiccator ein und nahm mit wenig Bicarbonat-Lösung und Essigester auf. Dabei krystallisierten verfilzte Nadeln, die man aus 10 ccm Methylalkohol von 80% zu 0.4 g Nadeln umlöste.

Ihr Verlust bei 95° und 15 mm war 9.2 und 8.5%.

$C_{24}H_{27}O_8N_3$ (485). Ber. C 59.38, H 5.57. Gef. C 59.27, H 5.79.

Der Ester sintert zuweilen stark bei 160°, wird bei 200° wieder fest, gelb unter Sintern von 235° an und schmilzt unter Zersetzung um 265°. Die wasserfreie Form (durch Trocknen oder sechsseitige Blättchen aus absol. Methylalkohol) zeigt nur diesen Schmelzpunkt. Wasser von 100° löst den Körper ziemlich wenig, heißer Alkohol leicht. Der Ester zeigte in Eisessig:

$$[\alpha]_D^{17} = \frac{2 \times 1.24^{\circ} \times 100}{2.68 \times 1.055} = + 81.7^{\circ}$$

Oxim des Brucinonsäure-äthylesters.

Die Darstellung geschah wie zuvor. Beim Eindunsten blieben große Drusen von Prismen, die man nach dem Waschen aus 15 R.-Tln. absol. Alkohol zu langen, dünnen Prismen umlöste. Ausbeute 50%.

Der Verlust bei 95° und 15 mm war 4.43%.

$C_{25}H_{29}O_8N_3$ (499). Ber. C 60.12, H 5.81. Gef. C 60.32, H 6.00.

Der Stoff färbt sich von 260° an gelb und schmilzt gegen 280° unter Zersetzung. Er ist in heißem Alkohol zuerst leicht, dann schwerer löslich. Kochendes Wasser löst wenig, Eisessig und Chloroform leicht. Bicarbonat nimmt nicht auf.

Oxim des Brucinonsäure-hydrazids.

0.7 g Methylester erhitzte man 5 Min. mit 0.1 g Hydrazin-Hydrat und 1 ccm Methylalkohol im Wasserbade. Die Mischung wurde flüssig und es blieb weiter ein trockner, zunächst amorpher Rückstand. Man löste ihn in 50 ccm heißem absol. Alkohol, woraus sich längliche, glänzende Blättchen abschieden: 0.6 g. Für die Analyse wiederholte man die Umkristallisation.

0.0881 g getr. Sbst.: 0.1843 g CO_2 , 0.0489 g H_2O .

$C_{23}H_{27}O_7N_5$ (485). Ber. C 56.91, H 5.57, N 13.79. Gef. C 57.05, H 6.17, N 13.99.

Der Körper bräunt sich von 245° an und schmilzt gegen 265° unter Zersetzung. Die Blättchen aus Alkohol lösen sich leicht in Wasser, und es scheiden sich kurze Prismen dafür ab. Diese Form sintert von 215° an und schäumt bei 235° ohne Färbung auf. Kochendes Wasser löst reichlich, Chloroform leicht. Das Hydrazid reagiert auf Lackmus neutral, wird aber leicht von verd. Salz- oder Salpetersäure aufgenommen. Diese bildet dann ziemlich schwer lösliche Nadeln des Nitrats.

Oxim des Brucinonsäure-azids und sein Abbau.

Man löste 1 g Hydrazid bei 0° in 40 ccm $n/10$ -HCl (2 Mol.) und fügte 0.16 g Natriumnitrit in Wasser zu. Es fiel sofort ein amorpher Niederschlag, den man nach 2 Stdn. Stehen bei 15° absaugte. Beim Erwärmen mit 50 ccm Wasser auf 100° entwickelte er Stickstoff und löste sich teilweise, wobei Formaldehyd zu riechen war. Nach 1 Stde. versetzte man bei 0° mit 10 ccm n - $KHCO_3$, saugte ab und schüttelte das Filtrat öfters mit Chloroform aus. Dessen Rückstand krystallisierte man aus 300 R.-Tln. heißem Methylalkohol mit Tierkohle zu 0.15 g klaren spitz-vierseitigen oder sechsseitigen Blättchen oder solchen von faßartigem Umriß.

Ihr Verlust bei 75° (und 95°) und 15 mm war 12.3, 13.6, 14.6%.

0.0748, 0.1074 g getr. Sbst.: 0.1665, 0.2383 g CO₂, 0.0412, 0.0600 g H₂O.

C₂₁H₂₃O₆N₃ (413). Ber. C 61.02, H 5.57, N 10.18.

Gef. » 60.71, 60.51, 60.44, » 6.12, 6.21, 5.63, » 10.21, 10.44.

C₂₁H₂₅O₆N₃ (415). Ber. » 60.72, » 6.02.

Der Körper sinterte von 210—290°, ohne zu schmelzen. Er löste sich in rund 200 Tln. Wasser von 100° und krystallisierte daraus sofort fast völlig in glänzenden Nadeln. Diese schmolzen bisweilen nach Sintern bei 290° unter Zersetzung. Sie verloren bei 75° (und 95°) 11% Wasser, das an der Luft völlig wieder aufgenommen wurde. Der dritte Wert für C und H ist an einem lufttrocknen Präparat aus Wasser unter Umrechnung bestimmt. Der Körper ist in Chloroform und Aceton ziemlich leicht löslich. Wäßriges Bicarbonat und verd. Salzsäure lösen nicht, wohl aber Ammoniak und noch leichter verd. Laugen. Salzsäure fällt sofort Nadeln. 5-n. HNO₃ löst rot ohne Chinon-Abscheidung. Das erste alkalische Filtrat enthieilt noch geringe Mengen Oxim der Brucinonsäure.

Brucinonsäure-oxim-hydrat-dimethylester.

1 g Oxim kochte man mit 20 ccm methylalkoholischer Salzsäure von 5% 1/2 Stde. Chloroform zog aus der sauren wäßrigen und der Bicarbonat-Lösung des Produktes beträchtliche Mengen eines neutralen Harzes aus, das in Wasser schwer, in sehr verd. HCl leicht löslich war. Man nahm es bei 0° in 6 ccm n-HCl auf, woraus bald 0.8 g farblose, rechtwinklige Blättchen krystallisierten.

Auf Ton getrocknet verloren sie bei 75° und 15 mm 5.7%.

C₂₅H₃₁O₉N₃, HCl (553.5). Ber. C 54.20, H 5.76, (OCH₃)₄ 22.40.

Gef. » 54.53, » 5.95, » 22.70.

Das Salz sintert von 180° an und schmilzt gegen 193° unter Gasentwicklung. Es löst sich sehr leicht in Methylalkohol, in Aceton sehr schwer, aber merklich, in reinem Wasser ziemlich leicht.

2 ccm n-Bicarbonat fällten aus 0.33 g Salz in 4 ccm Wasser zuerst ein Harz, das bald kurze Prismen bildete. Chlorfrei gewaschen und auf Ton getrocknet, verloren sie bei 75° und 15 mm 3.6%.

C₂₅H₃₁O₉N₃ (517). Ber. (OCH₃)₄ 23.98. Gef. (OCH₃)₄ 22.8.

Der freie Ester sintert von 140° an und schmilzt von 144—146°, getrocknet um 130°. Er ist in Methylalkohol und Aceton sehr leicht löslich, in Essigester ziemlich leicht, in Wasser schwer mit neutraler Reaktion.

Das Jodmethylat wurde aus dem harzigen Rohprodukt bei 100° dargestellt. Man erhielt beim Anreiben des Produktes (aus 1 g Oxim) mit 3 ccm Wasser 0.5 g krystallinisches Pulver. Man löste es aus 15 ccm Aceton unter Einengen zu 0.4 g farblosen Blättchen oder schießen Prismen um.

Der Verlust bei 75° (und 95°) war 5.5, 5.6, 5.7%.

C₂₆H₃₄O₉N₃J (659). Ber. C 47.34, H 5.16, (OCH₃)₄ 18.83.

Gef. » 47.35, » 5.26, » 18.90.

Der Körper sintert von 175° an, schmilzt dunkel unter Gasentwicklung bei 185—187°. Er ist in Methylalkohol sehr leicht löslich, in heißem Wasser ziemlich leicht.

Dihydro-brucinonsäure-äthylester.

Aus 0.5 g Säure erhielt man mit starker alkoholischer Salzsäure den Ester, der durch Umlösen aus 10 ccm absol. Alkohol 0.3 g 5- oder 6-seitige, flache Prismen bildete.

Bei 95° und 15 mm kaum Verlust.

$C_{25}H_{30}O_8N_2$ (486). Ber. C 61.73, H 6.17. Gef. C 62.00, H 5.81.

Der Ester schmilzt bei 227—229°. Er ist in Chloroform sehr leicht löslich, in Aceton ziemlich leicht, schwer in heißem Wasser.

Dihydro-brucinonsäure-methylester.

Das Produkt der Veresterung krystallisierte man aus wäßrigem Methylalkohol um.

Lufttrocken verlor es bei 95° und 15 mm 6.6%.

$C_{24}H_{28}O_8N_2$ (472). Ber. C 61.02, H 5.93. Gef. C 60.65, H 5.93.

Der Ester sinterte und schmolz wasserhaltig von 155—205°, die kurzen Prismen aus absol. Methylalkohol scharf bei 223—224°. Er ist in heißem Wasser reichlich löslich (haarfeine Nadeln), in Aceton ziemlich leicht. Weder verd. Salzsäure noch Soda nimmt auf.

Jodmethylat des Dihydro-brucinonsäure-hydrat-dimethylesters.

1 g Säure kochte man mit 40 ccm methylalkoholischer Salzsäure von 5% $\frac{3}{4}$ Stdn., dampfte im Vakuum völlig ein und nahm in Eiswasser auf. Chloroform zog nur 0.1 g aus, erst nach Zusatz von Bicarbonat weitere 0.9 g. Dieser Stoff war in Wasser ziemlich leicht löslich und reagierte alkalisch. Da er harzig blieb, auch in Säuren gelöst nicht krystallisierte, behandelte man ihn bei 100° 1 Stde. mit Jodmethyl in Methylalkohol. Das Produkt gab, mit je 5 ccm Wasser und Essigester angerieben, 0.8 g gelbliche Krystalle, die man aus 50 Tln. heißem Wasser zu $\frac{4}{5}$ farblosen, domatischen Prismen oder aus 5 R.-Tln. Methylalkohol umkrystallisierte.

Beide Proben verloren bei 75° (und 95°) und 15 mm 5.94—6%.

$C_{26}H_{35}O_8N_2J$ (646). Ber. C 48.28, H 5.42, $(OCH_3)_4$ 19.20. Gef. » 48.79, 48.46, » 5.6, 5.5, » 19.14.

Bei 130° trat Zersetzung ein, nicht unter Abgabe von Methylalkohol, sondern von Jodmethyl (Jod-Bestimmung nach Zeisel). Der Körper sintert und schmilzt gegen 165° farblos unter Gasentwicklung. Er ist in heißem Aceton schwer löslich, in heißem Chloroform merklich. Der rohe Ester löste sich in 2-n. HCl sehr leicht. Aussalzen gab rechtwinklige Prismen, die man aus 20 R.-Tln. heißem Methylalkohol zu klaren Tafeln umlöste.

Ihr Verlust bei 75° i. V. war 4—6%.

0.0814 g getr. Sbst.: 6.4 ccm $n/10$ -AgNO₃.

$C_{25}H_{32}O_9N_2$, HCl (510.5). Ber. $(OCH_3)_4$ 23.14. Gef. $(OCH_3)_4$ 24.3.

Das Salz schmilzt bei 175—176° unter Aufschäumen. Es ist in Wasser leicht löslich, in heißem Aceton schwer.

Brucinolsäure-äthylester.

Man veresterte 1 g Säure mit 20 ccm alkohol. Salzsäure von 5% in der Kälte ($\frac{1}{4}$ Stde.) und versetzte ohne weiteres mit wäßrigem Bicarbonat und Chloroform. Dessen Rückstand lieferte aus 5 ccm absol. Alkohol 0.9 g farblose, rechtwinklige Blättchen.

Sie verloren bei 95° und 15 mm 5.2 und 5.95%.

$C_{25}H_{30}O_8N_2$ (486). Ber. C 61.73, H 6.17. Gef. C 61.42, H 6.30.

Der Körper schmilzt bei 121—123° zu einer blasigen Masse. Er ist in Aceton mäßig leicht löslich (Polyeder). Kaltes Wasser nimmt leicht auf ohne Abscheidung einer schwerer löslichen Form.

Brucinolsäure-methylester.

Ebenso erhielt man aus 1 g Säure 0.8 g Ester, den man aus heißem Methylalkohol zu sechsseitigen Tafeln umkristallisierte.

Ihr Verlust bei 105° war 3.86% (ber. 1 H₂O: 3.68%)

C₂₄H₂₈O₈N₂ (472). Ber. C 61.02, H 5.93. Gef. C 60.83, 60.73, H 5.80, 5.82.

Der Ester sintert von 200° an und schmilzt bei 205—207°. Er löst sich ziemlich leicht in warmem Aceton, schwerer in Essigester und Alkohol, ziemlich leicht in Wasser, dessen Reaktion neutral bleibt.

Jodmethylat des Brucinolsäure-hydrat-dimethylesters.

Man kochte 1 g Säure nicht länger als 15 Min. mit 20 ccm Methylalkohol-Salzsäure von 3%, dampfte im Vakuum ein und entzog der sauren wäßrigen Lösung des Rückstandes 9/10 der Substanz, der bicarbonat-alkalischen noch 1/10 Harz, das vielleicht infolge eines Gehalts der Säure an Dihydrosäure basisch reagierte. Die Hauptmenge, die weder so noch aus Säuren krystallisierte, verwandelte man wie sonst in das Jodmethylat, wovon beim Anreiben mit 3 ccm Wasser 0.6 g in kleinen Blättchen auskrystallisierten. Man löste sie aus 12 ccm Aceton unter Eindampfen zu 0.4 g um.

Auf Ton an der Luft getrocknet verloren sie bei 75° und 15 mm 4.06%. Bei 95° langsam Zersetzung.

C₂₆H₃₅O₉N₂J (646). Ber. C 48.28, H 5.42, (OCH₃)₄ 19.20.
Gef. » 48.16, » 5.57, » 19.10.

Das Salz sintert stark von 128° an und schmilzt bei 140—144° unter Aufschäumen. Es ist in Methylalkohol und Chloroform sehr leicht löslich, sehr schwer in heißem Essigester.

Spaltung des Äthylesters.

1 g Ester kochte man mit 20 ccm alkoholischer Salzsäure von 10% 1/2 Stde., dunstete im Exsiccator ein und rieb den Rückstand mit Alkohol an. Man erhielt bis 0.3 g krystallinisches Pulver, das nach allen Eigenschaften reines Brucinolon-*b* darstellte. Insbesondere ergab sich als Drehung in Eisessig:

$$[\alpha]_D^{15} = \frac{-0.75^\circ \times 200}{3.85 \times 1.06} = -36.8^\circ.$$

Bei Verwendung von Methylalkohol-Salzsäure und Methylester wurde kein oder nur Spuren Brucinolon isoliert.

Hrn. Dr. W. Robert Leuchs verdanken wir mehrere Ergänzungen.