

92. Hermann Leuchs und Hans Beyer: Über die Natur der sauren Oxydationsprodukte aus Benzal- und 11-Oxy-dihydro-strychnin (Über Strychnos-Alkaloide, LXXIX. Mitteil.).

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

(Eingegangen am 22. Februar 1934.)

M. Kotake und T. Mitsuwa¹⁾ haben aus Benzal-dihydro-strychnin mit Permanganat eine schwer lösliche Säure erhalten, der sie die Formel $C_{20}H_{22}O_5N_2$ zuschreiben. Die Oxydation soll die Gruppe $C_6H_4.N.CO.C(:CH.C_6H_5).C:$ über $.C_6H_4.N.CO.CO.C:$ in $.C_6H_4.NH(CO_2)HO_2C.C:$ verwandelt haben unter unbestimmter Aufnahme von 2 weiteren O-Atomen. Da aber in der End-Reaktion 2 H-Atome hinzugekommen sind, müßten anderswo auch 2 solche aboxydiert sein. Wenn man davon absieht, ist indes zu erwarten, daß bei Anwesenheit jener Anordnung die Strychnin-Farb-reaktion ausbleibt und eher eine ähnlich wie beim Tetrahydro-strychnin auftritt. In der Tat fällt aber die Otto-Probe positiv aus. Man könnte das zwar so erklären, daß innere Amid-Bildung einen 5-Ring entstehen läßt, so wie Strychnin ziemlich sicher und als Voraussetzung für diese Deutung ein 6-gliedriges Ring-Amid ist. Aber es bleibt dann die Unterbringung dreier weiterer O-Atome schwierig, da das zugrunde liegende Dihydro-strychnin gegen Permanganat beständig ist und deshalb der aufgenommene Sauerstoff nur in Beziehung zu dem anoxydierten Benzal-Teil stehen kann.

In Wahrheit verläuft die Reaktion nun ganz anders: die Formel der Säure ist offenbar $C_{21}H_{22}O_5N_2$; es scheint aber auch ein Hydrat $C_{21}H_{24}O_6N_2$ davon vorhanden zu sein, was zu den fehlerhaften Werten der Japaner geführt und auch uns manche Präparate geliefert hat, die, wenn nicht sehr scharf getrocknet, noch größere Abweichungen im C-Wert zeigten. Besser stimmte stets das Perchlorat $C_{21}H_{22}O_5N_2$, $HClO_4$, das wir gut krystallisiert dargestellt haben.

Bestätigen konnten wir die Formel der Säure durch ihre hydrolytische Spaltung, die zugleich Einblick in den wirklichen Vorgang ihrer Bildung gab. Der Stoff löste sich in kaltem Barytwasser klar, beim Erwärmen kamen zuerst farblose, breite Prismen mit rotvioletter Otto-Reaktion, die weiter verschwanden und durch eine Abscheidung von Nadeln des Bariumoxalats ersetzt wurden. Als 2. Spaltstück wurde mit Perchlorsäure ein gut krystallisiertes, in Wasser leicht lösliches Salz $C_{19}H_{24}O_3N_2$, 2 $HClO_4$ isoliert, das sich in 2-n. H_2SO_4 mit Chromsäure braunrot färbte, aber nicht in konz. Säure.

Danach ist folgender Abbau anzunehmen: I. $N.CO.C(:CH.C_6H_5).CH.O.CH_2 \rightarrow$ II. $N.CO.CO.CH.O.CH_2 \rightarrow$ III. $N.CO.CO_2H:CO.O.CH_2 \rightarrow$ IV. $:NH(CO_2H)_2 CO_2H (HO).CH_2$. Nach einer anderen Auffassung konnten in Formel III statt der Lactongruppe CO_2H und $CH_2:CH$ vorhanden sein: (IIIa). Jedoch reagiert die Säure schon mit < 1 Mol. Alkali alkalisch, und sie ließ sich katalytisch nicht reduzieren, so daß Formel IIIa ausgeschlossen ist.

Unsere Ergebnisse machen auch die Formeln der von den japanischen Chemikern erhaltenen Umwandlungsprodukte der Säure und die Deutung der zu ihren führenden Reaktionen zweifelhaft. Sie glauben, durch Abspaltung von CO_2 bei 300° aus $C_{20}H_{22}O_5N_2$ (richtig C_{21}) eine Base $C_{19}H_{22}O_3N_2$ dargestellt zu haben. Nach unserer Theorie könnte so das Formyl-Derivat

¹⁾ A. 505, 203 [1933].

$C_{20}H_{22}O_3N_2$ des Amino-lactons aus IV. entstehen mit der Gruppe $:N.CHO(CO_2)CO.O.CH_2$, oder des Hydrats (von IV selbst) davon: $C_{20}H_{24}O_4N_2$. Die angegebenen Analysenzahlen stimmen nicht auf die zweite, sehr schlecht auf die erste Formel. Bei 2 Versuchen haben wir in dieser Weise keine krystallisierte Base erhalten können; wir wollen nicht sagen, daß so überhaupt nichts gewinnbar ist, die Reaktion scheint den Stoff aber mindestens nicht glatt zu liefern. Ausbeuten sind auch hier nicht angegeben.

Durch Einwirkung von Brom auf die alkalische Lösung der Säure (eine „neutralisierte“ läßt sich nicht herstellen) wurde ein Produkt als „Acetat“ isoliert, dessen Formel zu $C_{19}H_{23}O_3N_2Br$, $C_2H_4O_2$ (oder H_{21}) angegeben wird. Der Stoff, der allerdings für ein Acetat in Wasser außerordentlich schwer löslich ist, hätte das Monobrom-Derivat unserer Spalt-aminosäure $C_{19}H_{24}O_3N_2$ sein können. Seine Bildung hätte dann aber nicht auf dem Austausch von CO_2H gegen Brom, sondern auf der Aboxydation des Oxalylrestes und der Bromierung von $C_6H_4.NH$. beruht. In der Tat aber wird bei der Reaktion weder unmittelbar CO_2 abspalten, noch solches aus Oxalsäure gebildet: Brom in Barytlösung lieferte kein Bariumcarbonat.

Vielmehr tritt nur die gewöhnliche, nachweislich aromatische Bromierung ein, die auch das Strychnin zeigt. Demgemäß hat das Produkt nicht die Formel $C_{19}H_{23}$ (oder H_{21}) O_3N_2Br , $C_2H_4O_2$, sondern $C_{21}H_{21}O_5N_2Br$ mit wesentlich weniger Wasserstoff. Es liegt also kein Acetat vor, der Stoff kann auch ohne Essigsäure erhalten werden und liefert wie der sich ebenfalls mit Essigsäure nicht verbindende Ausgangskörper bei der Hydrolyse Bariumoxalat neben einer Amino-säure $C_{19}H_{23}O_3N_2Br$, deren Diperchlorat noch nicht ganz rein isoliert wurde. Somit entfällt für die beiden Reaktionen die Erklärung, die für die Bindung des vermeintlich leicht abspaltbaren Carboxyls ein pyrazol-artiges Schema zugrunde legt. Ein solcher Ring findet sich übrigens im Strychnin bestimmt nicht vor.

H. Wieland und K. Kazirow²⁾ haben aus 11-Isonitroso-strychnin über das 11-Amino- und -Oxy-Derivat das 11-Oxy-dihydro-strychnin gewonnen. Seine Oxydation mit Permanganat lieferte ihnen 4 bzw. 16 % einer Säure, die nach dem Schmp. 296° mit der zuvor behandelten identisch ist, zumal die Autoren fast die gleichen C- und H-Zahlen wie wir gefunden haben. Sie berechnen die Zusammensetzung $C_{21}H_{24}O_5N_2$ und formulieren mit ausdrücklichem Vorbehalt die Reaktion so: $N.CO.CH(OH).CH.O. \rightarrow N.CO_2H.HO_2C.CH.O$. Allein es würde hier eine Carbaminsäure vorliegen, die in alkalischer oder saurer Lösung wie bis 300° erhitzt kaum das N-Carboxyl festhalten, auch nicht die Abspaltung von Oxalsäure erklären würde. Zwar haben die Autoren die Säure ebenfalls mit Barytwasser behandelt, aber nicht auf Oxalsäure geprüft und nur qualitativ Bariumcarbonat nachgewiesen. Dies schien ihnen für ihre Deutung zu sprechen, es dürfte sich aber nur um geringe CO_2 -Mengen aus der Luft gehandelt haben.

Wir haben dieses Präparat der Säure bisher nicht selbst bearbeitet, sind aber überzeugt, daß der gleiche Stoff $C_{21}H_{22}O_5N_2$ vorliegt, für den wir die Formel wie die Spaltung in Oxalsäure und die Amino-säure $C_{19}H_{24}O_3N_2$ festgestellt haben. Für beide Oxydationen ist ja dasselbe Zwischenprodukt mit $N.CO.CO.CH.O$. anzunehmen. Eine ganz analoge Weiteroxydation ist bei der Behandlung des 2,3-Dioxo-nucidins mit Wasserstoffperoxyd als Nebenreaktion beobachtet worden. Die aus dem aromatischen Kern ent-

²⁾ A. 506, 67 [1933]. Nach unserer Bezifferung liegen 11-, nicht 12-Derivate vor.

standene Gruppe $\text{CH}_2 \cdot \text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}$, wurde durch sie in die bei der Hydrolyse Oxalsäure liefernde $\text{CH}_2 \cdot \text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}^3$) verwandelt. Noch sicher festzustellen bleibt bei der Säure $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2$ die in Formel III angenommene ϵ -Lacton-Gruppe, die vorhanden sein muß, wenn die Äther-Brücke des Strychnins wirklich einem 7-Ring angehört, wie ihn die vorgeschlagenen Strychnin-Formeln zeigen.

Bei der Behandlung des Benzal-strychnins mit Permanganat in Aceton-Lösung, wobei gleichzeitig die Strychninonsäure-Oxydation eintreten wird, haben wir bisher keine definierten Stoffe erhalten, bis auf Oxalsäure, deren unmittelbare Bildung, wie eine solche bei der Hydrolyse der Produkte festgestellt wurde. Die nicht gespaltenen Stoffe zeigten die Strychnin-Reaktion, die gespaltenen färbten sich in 2-n. H_2SO_4 mit Chromsäure rotbraun wie der Körper $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$ aus Benzal-dihydro-strychnin.

Beschreibung der Versuche.

Säure $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2$ aus Benzal-dihydro-strychnin. Die Darstellung geschah nach den Angaben⁴⁾. Die ersten Präparate waren aus alkalischer Lösung in der Kälte durch Einleiten von Kohlendioxyd umgefällt: Prismen und patronen-förmige Krystalle.

Verlust bei 95°, 15 mm: 0.5—1%.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2$ (400).	Ber. C 63.0,	H 6.0,	N 7.0.
	Gef. „ 64.06, 64.07, „	5.72, 6.07, „	7.08.

So gewonnene Proben waren bei 100°, 15 mm nicht ganz konstant und verloren bei 115—145° 3.3% und 4.4%.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2$ (382).	Ber. C 65.97,	H 5.75,	N 7.32.
	Gef. „ 65.96, 65.71, „	5.95, 5.96, „	7.66.

Eine andere Menge Säure fällte man aus der alkalischen Lösung durch Eingießen in heiße überschüssige $n/2$ -Essigsäure oder $n/10$ -HCl: meißel-förmige und mehr derb-tafelige Prismen.

Verlust bei 95°, 15 mm: 0.5%; bis 160° konstant.

Gef. C 65.50, 65.78,	H 6.1, 5.85,	N 7.34, 7.43, 7.32.
„ 65.68,	„ 5.73 (M).	

$[\alpha]_D^{20} = +1.70 \times 200/3.63 \times d = +93.7^\circ/d$ I) in 1 Mol. $n/10$ -NaOH; $+96.8^\circ/d$ II.), $+91^\circ/d$ III.) (bei den verschiedenen Präparaten).

Die Säure löst sich in 1 Mol. $n/20$ -NaOH mit von Anfang an alkalischer Reaktion; $n/20$ -HCl nimmt sie nicht auf. Warmer Eisessig löste nicht, Chrom-Schwefelsäure färbt violett. Die in 1 Mol. Lauge gelöste Säure wurde katalytisch nicht reduziert.

Das Perchlorat fiel beim Eingießen der in 1 ccm n -NaOH gelösten Säure in 10 ccm n -HClO₄ in glänzenden, schief 4-seitigen Tafeln und Blättchen, die man nur mit n -HClO₄ deckte.

Verlust bei 20—95°, 15 mm: 8.1, 8.0%.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2, \text{HClO}_4$ (482.5).	Ber. C 52.23,	H 4.76,	N 5.80.
	Gef. „ 51.78, 51.81, „	4.79 (M), 4.76 (M)	„ 5.61.

³⁾ H. Leuchs u. F. Kröhnke, B. **64**, 1308 [1931].

⁴⁾ A. **505**, 20 [1933]; B. **67**, 112 [1934].

Das Salz löste sich in warmem Wasser zuerst ziemlich leicht, bald fielen aber die chlor-freien Prismen der Amino-säure. Aus warmer 2-n. Säure kam das Salz wieder, soweit es nicht durch Hydrolyse verändert war.

Hydrolyse der Oxaminsäure $C_{21}H_{22}O_5N_2$. 1 MM. hielt man mit 0.6 g Barythydrat in 20 ccm Wasser 1 Stde, bei 95°. Allmählich schieden sich 40 % Nadeln ab, die erhitzt kaum verkohlten. Man fällte sie aus 2-n. HCl mit Natriumacetat um.

Ba-Oxalat, C_2O_4Ba . Ber. Ba 60.94. Gef. Ba 60.82.

Das fast oxalsäure-freie 1. Filtrat titrierte man mit $n-H_2SO_4$ aus und dampfte ein. Der amorphe, bitter schmeckende, bräunliche Rest krystallisierte mit wenig Perchlorsäure: 0.4 g. Man löste in Wasser, engte im Exsiccator ein und schied mit 2-n. $HClO_4$ rechtwinklige, tafelige Prismen, auch keilförmige Blättchen ab. Man wusch mit $n-HClO_4$.

Verlust bei 20° (u. 95°), 15 mm: 5.5, 5.03%.

$C_{19}H_{24}O_3N_2, 2HClO_4$ (529). Ber. C 43.10, H 4.90, N 5.28.

Gef. „ 42.53 (M), 42.9, „ 4.76, 5.06, „ 5.37.

$[\alpha]_D^{18} = -0.56^\circ \times 200/1.326 \times d = -84.4^\circ/d$.

Das Salz ist in Wasser leicht löslich; $FeCl_3$ färbt nicht rot, in konz. Schwefelsäure gibt es mit Chromsäure keine Farbreaktion, aber in 2-n. Säure eine stark braunrote, ebenso mit 14-n. HNO_3 .

Die gleiche Reaktion zeigte die Säure von Wieland und Kazirow²⁾ nach der Behandlung mit Baryt.

Die Oxaminsäure gab in konz. Lösung, mit 1 Tl. Baryt kurz erwärmt, farblose, breite Prismen mit alkalischer und stark rotvioletter Strychnin-Reaktion. Sie ließen sich aus heißem Wasser nicht umlösen. Oxalsäure war in diesem Stadium noch nicht entstanden.

Bromierung der Säure $C_{21}H_{22}O_5N_2$. 1 MM. Säure löste man in 1 oder 2 MM. Lauge und gab bei 20° nach und nach 10.4 3-proz. Bromwasser zu (2 MM.). Die Flüssigkeit nahm nach Zugabe von 6–7 ccm Bromfarbe an. Im 1. Falle kam ein gallertiger Niederschlag, der, auf Ton abgepreßt, aus Essigsäure in Prismen krystallisierte. Bei dem Versuch mit mehr Alkali schied die rotbraune Lösung erst allmählich feine Prismen ab, mehr davon nach Zugabe von 2 ccm n -Essigsäure. Ausbeute 0.42 g. Den Stoff löste man in n -NaOH und goß zu heißer n -Essigsäure: glänzende, farblose Prismen vom Schmp. 237–239° (unt. Zers.).

Verlust bei 20°, 15 mm: 0.9%, dann von 95–145° langsam 6.9–7.4%; ber. für $2H_2O$: 7.24%. An der Luft wurden in 6 Tagen langsam 6% wieder aufgenommen.

$C_{21}H_{21}O_5N_2Br$ (461). Ber. C 54.67, H 4.55, Br 17.34.

Gef. „ 54.62, 54.90, „ 4.72, 4.64, „ 17.15, 17.22.

$[\alpha]_D^{19} = +0.41^\circ \times 200/1.3 \times d = +63.1^\circ/d$ I.), $+63.8^\circ/d$ II.) (in 1 Mol. NaOH).

Der Stoff löst sich nicht in organischen Mitteln, aus etwa 1000 Tln. heißem Wasser kam er beim Einengen in schief abgeschnittenen, kurzen, z. Tl. polyedrischen Prismen; er löst sich in 2-n. HCl, in Ammoniak. Nach dem Erhitzen mit Lauge waren keine Brom-Ionen vorhanden. Chrom-Schwefelsäure färbt stark blau.

Spaltung: 0.1 g bromierte Säure erhitzte man mit 15 ccm $n/_{10}$ -Baryt 1 Stde. auf 100°. Es fielen reichlich Nadeln von Bariumoxalat. Das Filtrat wurde wie zuvor aufgearbeitet. Mit Perchlorsäure erhielt man

Prismen, die man durch Lösen in Wasser, Einengen im Exsiccator und Ansäuern umkrystallisierte: derbe Tafeln. Man deckte nur mit *n*-HClO₄.

Verlust bei 100°, Hoch-Vak.: 4.25%.

C₁₉H₂₃O₃N₂Br, 2HClO₄ (608). Ber. C 37.50, H 4.11.

Gef. „ 36.79, „ 4.27 (M).

Vermutlich haftet dem Salz noch etwas HClO₄ an; für ein Hydrat ist berechnet: C 36.44, H 4.32.

[α]_D¹⁹ = — 103.5°/d.

93. George Roger Clemo und Richard Raper: Über die Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf Lupanin.

[Aus d. Abteil. für Chemie d. Armstrong College, Univ. of Durham, Newcastle-on-Tyne.]
(Eingegangen am 5. Februar 1934.)

Winterfeld und Kneuer¹⁾ haben angegeben, daß β-Lupinan durch Erhitzen von Lupanin mit rauchender Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor im Druckrohr entsteht. Uns ist es nicht gelungen, die Base auf diese Weise zu erhalten²⁾; Winterfeld, Kneuer und Holschneider³⁾ jedoch bestätigen ihre früheren Resultate. Im Hinblick auf diese Differenz zwischen Winterfeld und uns konnten wir jetzt nach längerer Unterbrechung, die durch die Schwierigkeit der Beschaffung genügend starker Druckrohre veranlaßt war, die Reaktion weiter untersuchen. Bei unserer früheren Arbeit benutzten wir eine Jodwasserstoffsäure des Handels (*d* = 1.96); jetzt nahmen wir vier Druckrohre, von denen jedes wie üblich gereinigtes²⁾ *racem.* Lupanin (0.65 g), Schmp. 98–99°, roten Phosphor (0.9 g) und Jodwasserstoffsäure enthielt, die durch frisches Sättigen der obigen Säure des Handels bei –10° bis –15° hergestellt war (3.5 ccm) und erhitzten 50 Stdn. in einem Cariusschen Ofen (nach Lothar Meyer) auf 250–260°. Nachdem wir das Reaktionsprodukt, wie von Winterfeld beschrieben, aufgearbeitet hatten, erhielten wir weniger als 0.02 g Destillat vom Sdp.₁₃ unter 100°. Aus diesem isolierten wir etwas β-Lupinan-Pikrat (Schmp.: 163°, im Gemisch mit einer authentischen Probe: 165°). Die höher siedende Fraktion (0.85 g vom Sdp.₁ 120–130°) zeigte die von Winterfeld angegebenen Eigenschaften. Ferner fanden wir, daß Lupinin (0.65 g), wie oben behandelt, β-Lupinan ergab (0.4 g, Sdp.₂₀ 90–92°),

3.219 mg Sbst.: 0.261 ccm N (23°, 748 mm).

C₁₀H₁₉N. Ber. N 9.1. Gef. N 9.2,

das ein Pikrat lieferte vom Schmp. 164° für sich oder im Gemisch mit einer authentischen Probe.

4.149 mg Sbst.: 0.525 ccm N (17°, 747 mm).

C₁₀H₁₉N, C₆H₅(NO₂)₃.OH. Ber. N 14.7. Gef. N 14.7.

Darauf prüften wir gründlich die Reinheit unseres Lupanins, wobei wir feststellten, daß es Spuren einer mit Wasserdampf flüchtigen basischen Substanz enthielt. Bis jetzt indessen haben wir kein Derivat des Lupinins finden können, von dem eine Spur im Lupanin nachgewiesen werden kann. Wenn 10% Lupinin zum Lupanin zugesetzt werden, so wird eine bedeutend

¹⁾ B. 64, 150 [1931].

²⁾ Journ. chem. Soc. London 1928, 1811, 1931, 429; B. 64, 1520 [1931].

³⁾ B. 64, 2415 [1931].