

310. Hermann Leuchs und Hans Beyer:
Über den Abbau des Benzal-dihydro-brucins und -strychnins zur
Säure $C_{15}H_{18}O_6N_2$. (Über Strychnos-Alkaloide, LXXXI. Mitteil.).

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

(Eingegangen am 10. August 1934.)

Das noch unbekannte, nach den Versuchen von W. H. Perkin und R. Robinson¹⁾ mit Brucin zu erwartende Benzal-dihydro-brucin haben wir in leidlich guter Ausbeute darstellen können, indem wir es zunächst als Perchlorat und weiter als Zinkchlorid-Doppelsalz abschieden. Die freie Base schmilzt bei 244°. Einen dem *iso*-Benzal-dihydro-strychnin²⁾ analogen Stoff haben wir bisher nicht nachweisen können.

Die Benzal-Base $C_{30}H_{32}O_4N_2$ oxydierten wir in Aceton unter Zusatz vor Eisessig durch Permanganat und erhielten, ähnlich wie in der Strychnin-Reihe³⁾, neben geringen Mengen einer Säure ein basisches Produkt, offenbar der Formel $C_{30}H_{32}O_6N_2$. Es mußte demnach die Benzal Gruppe $C_6H_5 \cdot CH:C<$ in $C_6H_5 \cdot CO \cdot C(OH):$ übergegangen sein. Im Einklang damit lieferte es eine Monacetyl-Verbindung $C_{32}H_{34}O_7N_2$. Bei dem analogen Stoff aus Benzal-dihydro-strychnin²⁾ war bisher nicht entschieden, ob die Aufnahme von 2 Hydroxylen ohne oder mit folgender Aboxydation von 2 H-Atomen erfolgt war.

Die H-Werte sprachen zwar mehr für die letzte Annahme, aber eine Mikro-Analyse des Acetyl-Derivates deutete auf einen Di-ester und stützte damit die H-reichere Formel. Die Wiederholung der Versuche und die Gewinnung des Derivats in gut krystallisierter Form führte nun bei z. T. von uns selbst ausgeführten Analysen zu höheren C-Werten, die auch hier das Vorliegen des Monacetyl-Körpers und damit die H-ärmere Formel sichern.

Die Oxydation des Benzal-dihydro-brucins durch Permanganat in mit Wasser versetztem Aceton verlief ebenfalls analog. Wir gewannen, neben wenig des erwähnten C_{30} -Stoffes, eine aus ammoniakalischer Lösung durch Kohlendioxyd fallende Säure (etwa 50%), die mit 4 oder 2 Mol. Wasser krystallisiert und die Formel $C_{23}H_{26}O_7N_2$ hat. Sie unterscheidet sich also von dem Strychnin-Stoff $C_{21}H_{22}O_5N_2$ nur durch die 2 CH_3O -Gruppen.

Die neue Säure wurde durch Barytwasser auch ähnlich wie dieser gespalten: zu Bariumoxalat und einer Amino-säure, deren Perchlorat zwar krystallisierte, aber nur schwierig und nicht immer, weshalb es nicht weiter untersucht wurde. Vielmehr nahmen wir nach dieser Feststellung sofort den Abbau der Säure $C_{23}H_{26}O_7N_2$ durch Chromsäure in Angriff, der ja in irgendeinem Stadium ebenfalls den Oxalyl-Rest abspalten mußte. Bei der Behandlung mit 33 Äquiv. Oxydationsmittel entstanden Stoffe, die mit Perchlorsäure 25% Krystalle abschieden. Sie enthielten 2% sehr fest gebundenes Wasser, das erst bei 130–150° und 15 mm völlig abgegeben wurde, und entsprachen dann der Formel $C_{15}H_{18}O_6N_2$, $HClO_4$. Ihre Drehung war + 9.4 bis + 9.9°.

Den gleichen Stoff lieferte uns die CrO_3 -Oxydation der Säure $C_{21}H_{22}O_5N_2$ der Strychnin-Reihe. Auch hier ergab die Analyse festgebundenes Wasser

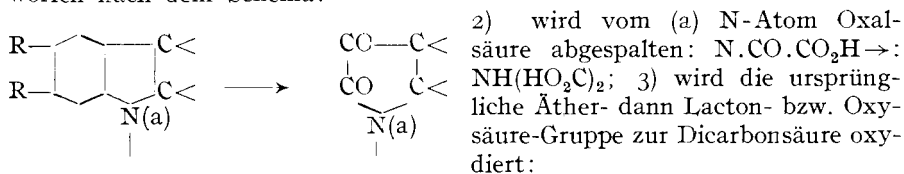
¹⁾ Journ. chem. Soc. London **1929**, 987, 982, 998.

²⁾ B. **67**, 110 [1934].

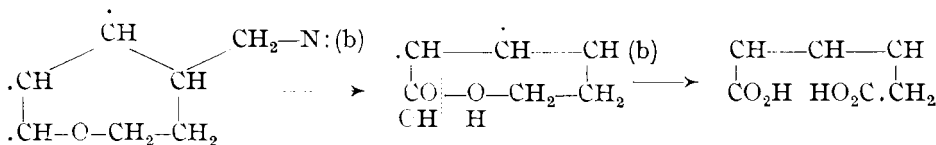
³⁾ A. **505**, 203 [1933]; B. **67**, 111 [1934].

und nach dem scharfen Trocknen die Formel $C_{15}H_{18}O_6N_2$, $HClO_4$. Ferner war die Drehung dieselbe, so daß die Identität feststeht.

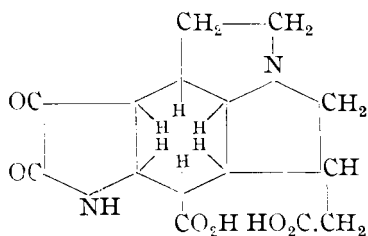
Die Umwandlungen, die zu der C_{15} -Säure führen, sind offenbar folgende: 1) wird der aromatische Dihydro-indol-Kern dem Dioxo-nucidin-Abbau unterworfen nach dem Schema:



2) wird vom (a) N-Atom Oxalsäure abgespalten: $\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{CO}_2\text{H} \rightarrow \text{NH}(\text{HO}_2\text{C})_2$; 3) wird die ursprüngliche Äther- dann Lacton- bzw. Oxy-säure-Gruppe zur Dicarbonsäure oxydiert:



Die Zusammenfassung gibt unter Zugrundelegung der Formel von H. Leuchs nebenstehendes Struktur-Bild der Säure $C_{15}H_{18}O_6N_2$. Wir haben die Prüfung begonnen, ob die Reaktionen der Säure die nach diesem Schema zu erwartenden sind.



Die α -Ketosäure-amid-Gruppe gab sich durch die Bildung eines Mono-semicarbazons zu erkennen, das als Mono-äthylester-Salz $C_{18}H_{25}O_6N_5$, $HClO_4$ zur Abscheidung kam. Ferner führte die katalytische Hydrierung zur Aufnahme von 2 H-Atomen entsprechend dem Übergang: $\text{CO} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}$ in $\text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}$. Auf diese Alkohol-säure wirkte Acetanhydrid ein, aber die Formel des Produktes steht noch nicht fest. Der vom Dioxo-nucidin gezeigte Zerfall mit Wasserstoffperoxyd in Baryt-Lösung trat bei dem C_{15} -Ketamid ebenfalls ein. Bariumcarbonat fiel aus: das Produkt, das 1 C-Atom weniger und die aus $\text{CO} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}$ entstandenen Gruppen CO_2H und NH_2 enthalten muß, ließ sich jedoch bisher nicht gut fassen.

Die nach dem Schema vorhandenen 2 Carboxyle gaben Anlaß zur Bildung von Stoffen, die nach der Zeisel-Analyse Di-ester sind. Ihre genaue Zusammensetzung bleibt aber noch in der Schwebe, bis wir über neues Material verfügen, mit dem insbesondere auch die Abspaltung der Carboxyle versucht werden soll.

Die ersten analogen Versuche über die Permanganat-Oxydation des Benzal-dihydro-strychnins sind von M. Kotake und T. Mitsuwa⁴⁾ ausgeführt worden. Wir hatten aber feststellen müssen, daß die für ihre 5 Produkte der Oxydation und weiterer Umwandlungen ermittelten Molekular-Formeln sämtlich unzutreffend waren und damit auch die daran geknüpften Theorien hinfällig wurden. Dieser Sachverhalt wird von den Autoren anerkannt⁵⁾. An der gleichen Stelle wird aber nun eine neue Strukturformel

⁴⁾ A. 505, 203 [1933].

⁵⁾ Scient. Papers Inst. physical chem. Research 24, 120 [1934].

für Strychnin aufgestellt. Wir wollen nicht auf die Frage eingehen, ob sie die so zahlreichen bekannten Reaktionen aus dem Strychnin-Gebiet alle ebensogut erklärt wie die Formeln von R. Robinson und H. Leuchs. Für die meisten Umsetzungen ist dies sicher der Fall, da sie ihnen ja angepaßt ist. Wir möchten hier nur darauf hinweisen, daß derjenige Punkt, der die Autoren veranlaßt hat, die alten Formeln abzulehnen und nach einer neuen zu suchen, von ihnen völlig mißverstanden wird.

Es handelt sich dabei um die Bildung des Betains, des sog. Methylstrychnins, für das sie sich bemühen, den spannungsfreien Ringschluß zwischen den Gruppen (b):N(CH₃)(OH) und (a) NHHO₂C zu konstruieren, den sie in den bisherigen Formeln vermissen. Nun gibt die Anhydrierung von Carboxyl und Ammonium-Hydroxyl überhaupt keinen gewöhnlichen homöopolaren organischen Ring, sondern es liegt eine einfache Salzbildung vor, für die die sonstigen Regeln der Ringbildung über Spannung, räumliche Nähe, Zahl der Ringglieder ebensowenig gelten, wie etwa für das heteropolare innere Salz *p*-Diazobenzol-sulfonsäure oder das Bariumsalz der Terephthalsäure oder das einfachste Betain selbst.

Diese Verhältnisse sind zuerst in klarer und umfassender Weise von P. Pfeiffer⁶⁾ dargelegt worden, und wir begnügen uns mit dem Hinweis auf diese „Zur Theorie der Betaine“ betitelte Arbeit.

Die Tatsache, daß quartäre Salze aus Brucin, Strychnin und verwandten Basen solche Betaine bilden, kann demnach keinen Einwand gegen die bisherigen Alkaloid-Formeln liefern, und eine neue bringt solange keinen Fortschritt, als sie nicht durch neue Versuchs-Ergebnisse gestützt wird und auch den alten nicht widerspricht.

Beschreibung der Versuche.

Benzal-dihydro-brucin.

8 g getrocknetes Dihydro-brucin (20 MM.) löste man in 16 ccm absol. Alkohol mit 2.3 ccm Benzaldehyd und gab in Anteilen 0.4–0.5 g gelöstes Natriumäthylat zu, wobei man 5–10 Min. auf dem Wasserbade erwärmte. Die gelb- bis rotbraune Lösung verdünnte man mit 20 ccm absol. Alkohol und 20 ccm 2-*n*.HClO₄. Beim Abkühlen kamen dann gelbe Blättchen und Büschel von Prismen: 2.8–4 g. Das Salz wurde aus 60 Tln. 50-proz. Alkohol unter Zugabe von 3 Tln. 2-*n*.HClO₄ zu 4- und 6-seitigen Blättchen umgelöst und mit Alkohol, dann Aceton gewaschen.

Verlust bei 100–130°, 15 mm: 2.5, 8.9 %; ber. für 1 H₂O 2.98, für 3 H₂O 8.65.

$C_{30}H_{32}O_4N_2$, HClO₄ (584.5). Ber. C 61.59, H 5.64, N 4.79.

Gef. „ 61.47, 61.59, „ 5.81, 5.69, „ 4.84.

Das Salz schmilzt nach Sintern bei 224–226° (unt. Aufschäumen). Es löst sich kaum in Aceton, ziemlich schwer in heißem Wasser, schwer in den Alkoholen, leichter in verdünnten. Aus angesäuertem Wasser kamen Stäbchen (Schmp. 226°).

Aus dem Filtrat des Roh-salzes erhielt man mit 12-*n*.HCl und Zinkchlorid 3 g krystallisiertes Doppelsalz, das aus salzsaurem Wasser zu gelben Prismen-Büscheln umgelöst wurde. Die freie Base gewann man daraus mit 3-*n*.NH₃ und Chloroform (1.4 g); sie erwies sich als identisch

⁶⁾ B. 55, 1762 [1922].

mit dem ebenso aus dem Perchlorat isolierten Stoff. Man krystallisierte ihn aus warmem Aceton zu gelben, verdrusten, 6-seitigen Blättchen: 1.1 g aus 1.5 g Salz.

Kein Verlust bis 130°, 15 mm.

$C_{30}H_{32}O_4N_2$ (484). Ber. C 74.38, H 6.61, N 5.78, $(OCH_3)_2$ 12.8.
Gef. „ 73.74, 73.87, 74.05, „ 6.74, 6.66, 6.76, „ 5.68, „ 12.7.
 $[\alpha]_D^{20} = -0.84^\circ \times 200/1.194 \times d = -140.7^\circ/d$ (Chloroform).

Die Base sintert gegen 240° und schmilzt klar bei 243–244°; sie ist nicht löslich in Wasser, Äther, ziemlich in heißem Benzol und Methanol, schwerer in Äthanol. Krystallisiert am besten aus Chloroform-Aceton-Mischung.

Benzal-dihydro-brucin und Kaliumpermanganat.

1) 2.4 g Base, in 50 ccm Aceton mit 1.5–2 ccm Eisessig gelöst, verbrauchten bei 5–10° ziemlich schnell 1.2 g $KMnO_4$ (4.5 Äquiv.). Den Mangan-Schlamm zog man mit 2-n. NH_3 aus und erhielt beim Ansäuern mit Essigsäure 0.2–0.3 g Stoff vom Schmp. 245–246°. Weiter behandelte man den Schlamm mit schwefliger und Schwefelsäure, wobei 1.2 g krystallisiertes Sulfat blieben. Es ließ sich aus 150 Tln. heißem Wasser in Drusen aus Prismen und Blättchen umlösen. Mit Ammoniak fiel die freie Base (0.7 g), die man aus Chloroform-Aceton umkrystallisierte: dünne, rechtwinklige Blättchen vom Schmp. 246–247° (unt. Bräunung).

Verlust bei 100–135°, 15 mm: 14.1 bis 15.5%; ber. für 5 H_2O 14.8.

$C_{30}H_{32}O_6N_2$ (516). Ber. C 69.76, H 6.20, $(OCH_3)_2$ 12.0. Gef. C 69.46, H 6.28, $(OCH_3)_2$ 11.73.
 $C_{30}H_{34}O_6N_2$ (518). Ber. C 69.50, H 6.56.

Das Acetyl-Derivat stellte man durch 1-stdg. Einwirkung von 50 Tln. Acetanhydrid und 1 Tl. Acetat bei 100° her. Die bei 0° mit n- $KHCO_3$ und Chloroform isolierte freie Base fiel aus diesem beim Einengen in flockigen Nadeln. Aus Chloroform-Aceton kamen Büschel von Nadeln: Schmp. 226 bis 228°.

Verlust bei 100–120°, 15 mm: 6.4%; ber. für 2 H_2O 6.06.

$C_{32}H_{34}O_7N_2$ (558). Ber. C 68.82, H 6.09, $(OCH_3)_2$ 11.11. Gef. C 68.59, H 6.23, $(OCH_3)_2$ 11.46.
 $C_{34}H_{38}O_8N_2$ (602). Ber. C 67.77, H 6.31, $(OCH_3)_2$ 10.30.

Das analoge Derivat von $C_{28}H_{28}O_4N_2$ aus Benzal-dihydro-strychnin²⁾ gewann man durch Erhitzen mit 50 Tln. Anhydrid und 2 Tln. Acetat zuerst auf 100° (1 Stde.), dann zum Sieden (1½ Stde.). Die in Chloroform übergeführte freie Base kam aus Aceton in quadratischen Tafeln (40%), die von 280° an braun wurden und bei 306° (unt. Zers.) schmolzen. Reaktion stark alkalisch, CHO-Reaktion positiv. Leicht löslich in Chloroform, Eisessig, ziemlich schwer in Aceton, Methanol, Benzol (klare, verdrustete Nadeln mit 22.2% Benzol [gegen 2 Mol.]), noch schwerer in Äthylalkohol.

Verlust 100° (u. 130°), 15 mm: 0.8–0.2%.

$C_{30}H_{30}O_6N_2$ (498). Ber. C 72.28, H 6.02, N 5.63.
Gef. „ 72.20, 72.39 (M), „ 6.22, 5.97, „ 5.5, 5.5.

Das Aceton-Filtrat der oben beschriebenen Oxydation enthielt außer Benzaldehyd nichts Brauchbares. Die erwähnte Säure (Schmp. 246°) gewann man besser nach dem 2. Verfahren.

2) 4.8 g Benzal-dihydro-brucin (10 MM.) löste man in 11 Aceton mit 10 ccm Wasser in der Wärme und versetzte bei 5–10° nach und nach

mit 5.3 g KMO_4 (10 Äquiv.). Es war nach 2 Stdn. verbraucht, der Niederschlag wurde abfiltriert und mit 2-n. NH_3 ausgezogen. Man engte im Vakuum-Kolben ein und leitete in die braune Lösung Kohlendioxyd ein, wobei sich farblose, verfilzte Nadeln abschieden: 1.8–2.2 g. Aus dem Filtrat erhielt man mit Essigsäure noch 0.2–0.4 g desselben Stoffes. Zur Reinigung löste man ihn in 2-n. NH_3 und filtrierte in heiße $n/2$ -Essigsäure. Die feinen Nadeln wusch man mit Wasser und Aceton.

Verlust bei 100–135°, 15 mm: 14.1, 14.2, andere Probe: 7.35 %; ber. für 4 H_2O 14.0, für 2 H_2O 7.53.

$C_{23}H_{26}O_7N_2$ (442). Ber. C 62.44, H 5.88, N 6.33, $(OCH_3)_2$ 14.03.

Gef. „ 62.32, „ 5.86, „ 6.38, „ 13.69.

$[\alpha]_D^{20} = +0.69^\circ \times 200/1.685 \times d = +81.9^\circ/d$ (in $n/10$ -NaOH).

Die Säure schmilzt bei 245–246° (unt. Zers.); sie ist in organischen Mitteln nicht löslich; reagiert auf Lackmus schwach sauer, wird mit CrO_3 -Schwefelsäure rotbraun.

Das Aceton-Filtrat gab, neben Benzaldehyd, 0.6–0.8 g Krystalle. Mit 2-n. NH_3 zog man noch 0.3–0.4 g obiger Säure aus. Den Rest löste man aus Chloroform-Aceton zu 0.1–0.2 g Blättchen der Base $C_{30}H_{32}O_6N_2$ um, die fast wie die Säure schmolz, mit ihr gemischt aber bei 240°, nach lange vorher erfolgter Sinterung.

Spaltung der Säure $C_{23}H_{26}O_7N_2$ durch Baryt: 0.44 g (1 MM.) hielt man mit 20 ccm Wasser und 0.6 g Barythydrat 1 Stde. bei 95°. Es fielen reichlich Nadeln von Bariumoxalat. Nach Austitrieren des Erdalkalis engte man ein und machte mit 2-n. $HClO_4$ kongo-sauer. Bei 0° kamen nur bei einem Versuch 0.15 g farblose Nadeln, die beim Umlösen verschmierten.

CrO_3 -Oxydation der Säuren aus Benzal-dihydro-strychnin und -brucin.

a) 1.9 g Säure $C_{21}H_{22}O_5N_2$ (5 MM.) in 100 ccm 3.6-n. H_2SO_4 versetzte man bei 20° mit 15 ccm 6-n. CrO_3 (18 Äquiv.). Es fiel ein rotbraunes Harz, das sich bei 60° löste. Man gab weiter 6 + 6 + 3 Äquiv. CrO_3 zu und erhitze im ganzen 2 Stdn. auf 80–90°. Man arbeitete wie sonst unter Versetzen mit 50 ccm 13-n. NH_3 auf. Das gelbliche Filtrat befreite man durch Eindampfen mit Überschuß von Baryt im Vakuum-Kolben von Ammoniumsalz und titrierte das Barium aus. Der schließlich gebliebene Harz-Rest schied mit 2 ccm 2-n. $HClO_4$ (Reaktion kongo-sauer) kleine, 6-seitige, bisweilen abgeschnittene Pyramiden und Polyeder, auch derbe, 6-seitige Tafeln, ab. Zugabe von Alkohol beförderte dies: 0.4–0.6 g. Man löste sie aus wenig $n/2$ -Säure um. Reaktion stark sauer, keine Färbung mit CrO_3 -Schwefelsäure oder $FeCl_3$.

Verlust bei 100–150° im Hoch.-Vak.: 1.66–2.03 %; ber. für $1/2 H_2O$ 2.08.

$C_{13}H_{18}O_6N_2$, $HClO_4$ (422.5). Ber. C 42.60, H 4.49, N 6.62. Gef. C 42.38, H 4.61, N 6.60.

$[\alpha]_D^{20} = +0.09^\circ \times 200/1.99 \times d = +9.0^\circ/d$ (Wasser).

b) 4.4 g Säure $C_{23}H_{26}O_7N_2$ (10 MM.) oxydierte man in 200 ccm 3.6-n. H_2SO_4 so wie bei a) mit 33 Äquiv. Chromsäure. Nach der Verarbeitung schied man mit 4 ccm 2-n. $HClO_4$ 0.8–1.0 g Krystalle ab, die dieselben Formen wie die unter a) zeigten. Die mit Tierkohle behandelte Mutter-

lauge gab noch 0.2—0.3 g. Das analysierte Präparat war umgelöst und mit Aceton gewaschen worden.

Verlust bei 100—150°, Hoch-Vak.: 2%.

$C_{15}H_{18}O_6N_2$, $HClO_4$ (422.5). Ber. C 42.60, H 4.49.
Gef. „ 42.25, 42.57, „ 4.68, 4.56 (M.).

$[\alpha]_D^{26} = +0.10^\circ \times 200/2.014 \times d = +9.9^\circ/d$ I.), $+9.4^\circ/d$ II.) (Wasser).

Katalytische Hydrierung: 0.21 g Perchlorat nahmen in 10 ccm Wasser mit 50 mg Platinoxid bei 25° 12 ccm Wasserstoff auf ($+H_2$). Man isolierte derbe, rechtwinklige Tafeln und sargdeckel-artige Formen: 0.17 g. Man löste aus $n-HClO_4$ um und deckte mit Aceton. Reaktion stark sauer.

Verlust bei 100—120°, 15 mm: 7.75%; ber. für 2 H_2O 7.8.

$C_{15}H_{20}O_6N_2$, $HClO_4$ (424.5). Ber. C 42.40, H 4.94. Gef. C 42.47, H 5.29.

$[\alpha]_D^{26} = -0.12^\circ \times 200/1.21 \times d = -19.8^\circ/d$ (Wasser).

Semicarbazon des Monäthylesters: 0.2 g Perchlorat dampfte man mit 1.5 Mol. Semicarbazid-Salz in Wasser wiederholt auf dem Wasserbade ein: HCl-Geruch. Der Harz-Rest krystallisierte aus $n-HClO_4$ nicht. Absol. Alkohol fällte einen amorphen Stoff. Man nahm ihn in heißem Alkohol und etwas $HClO_4$ auf. Beim Einengen und Kühlen auf 0° kamen Büschel 6-seitiger Blättchen.

Verlust bei 120°, Hoch-Vak.: 0.8%.

$C_{18}H_{25}O_6N_5$, $HClO_4$ (507.5). Ber. C 42.56, H 5.12, N 13.79, $(OC_2H_5)_1$ 8.86.
Gef. „ 41.99, „ 5.31 (M), „ 12.76 (M), 13.42 (M), „ 8.31.

$[\alpha]_D^{26} = -0.56^\circ \times 200/1.48 \times d = -75.6^\circ/d$ (Wasser).

Aboxydation von Kohlensäure: 0.2 g Salz versetzte man mit 6 ccm klarem $n/3$ -Barytwasser und 5 ccm 3-proz. Wasserstoffperoxyd. Bald begann bei 20° eine sich verstärkende Abscheidung von Bariumcarbonat. Die übliche Aufarbeitung, nachdem noch $1/2$ Stde. auf 100° erhitzt war, gab ein bräunliches Harz, das mit $HClO_4$ nur wenig Prismen abschied.

311. Percy Brigl und Hans Grüner: Mannit, III. Mitteil.^{1), 2)}: Über Anhydride des Mannits.

[Aus d. Landes-Versuchsanstalt für Landwirtschaftl. Chemie, Landwirtschaftl. Hochschule Hohenheim.]

(Eingegangen am 21. August 1934.)

Vor einiger Zeit beschrieben wir die Darstellung von Anhydriden des Mannits²⁾, wobei vom 1,6-Dibenzoyl-mannit ausgegangen wurde. Die Wasser-Abspaltung wurde erzielt durch Erhitzen in Acetylen-tetrachlorid. Es hat sich seitdem herausgestellt, daß die Wasser-Abspaltung stark beeinflusbar ist durch noch unbekannte Katalysatoren saurer Natur, die in dem technischen Material in recht wechselnder Menge vorhanden sein können. Gleichmäßige Wirkung erzielt man durch einen kleinen Zusatz von *p*-Toluol-sulfonsäure, während eigenartigerweise Chlorwasserstoff ohne deutlichen Einfluß ist. Beschrieben wurden damals ein Dianhydrid und ein Monoanhydrid; inzwischen wurde gefunden,

¹⁾ I. Mitteil.: B. 65, 641 [1932].

²⁾ II. Mitteil.: B. 66, 1945 [1933].