

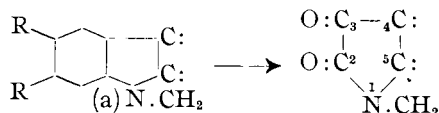
## 318. Hermann Leuchs:

## Über die Hydrierung des Dioxo-nucidin-methylperchlorats (Über Strychnos-Alkaloide, LXXXII. Mitteil.).

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

(Eingegangen am 30. August 1934.)

Das 2,3-Dioxo-nucidin,  $C_{17}H_{20}O_3N_2$ , wird durch  $CrO_3$ -Oxydation des Strychnidins<sup>1)</sup> oder besser des Brucidins<sup>1)</sup> erhalten. Dabei wird der aromatische Kern nach folgendem Schema angegriffen:



während die an  $CH_2$  haftende Gruppe:  $CH.O.CH_2.CH:\dot{C}.CH_2.N$ : (b) anscheinend unverändert bleibt.

Von Reaktionen des  $\alpha$ -Ketamid-Restes sind untersucht die Semicarbazon-Bildung<sup>1)</sup>, die Reduktion zum sek. Alkoholsäure-amid<sup>2)</sup>, die  $\beta$ -Bromierung<sup>3)</sup>, die Oxydation zu der Säure  $C_{16}H_{22}O_3N_2$ <sup>4)</sup> und dem Oxaminsäure-Derivat  $C_{17}H_{20}O_4N_2$ <sup>4)</sup>, wobei  $:N.CO.CO.C:$  in  $:NH HO_2C.C:$  bzw. in  $:N.CO.CO.O.C:$  übergeht.

Von Umsetzungen des (b)N-Atoms mit obiger Kette hat die katalytische Hydrierung, die auch die Keto-Gruppe erfaßt, offenbar, trotz des Entstehens zweier asymmetrischer C-Atome, den Stoff  $C_{17}H_{24}O_3N_2$ <sup>5)</sup> einheitlich geliefert. Die Brom-Oxydation hat zu dem Aldehyd  $C_{17}H_{22}O_6N_2$ <sup>6)</sup> geführt. Mit Bromcyan sind 2 isomere Produkte<sup>6)</sup> erhalten worden, in denen wohl verschiedene Alkyl-Reste als Bromid vom (b)N-Atom abgelöst sind.

Das (b)N-Atom zeigt die Bildung quartärer Salze: das Jodmethylat<sup>1)</sup> liegt als noch bei  $150^0$  beständiges Hydrat vor, das Methylperchlorat<sup>1)</sup> hat die Formel  $C_{17}H_{20}O_3N_2, CH_3ClO_4$ . Dieses, aus der Dimethylsulfat-Verbindung hergestellte Salz diente als Ausgangs-Material für weitere Umwandlungen, ebenso der analoge Stoff aus 3-Oxy-2-oxo-nucidin.

Während die Hydrierung des Dioxo-nucidins 4 H-Atome verbraucht hatte, wurden bei der der quartären Salze der Base etwa 5 aufgenommen, so daß die Reaktion nach mehr als einer Richtung erfolgt sein mußte. Dies war in der Tat der Fall. Bei der Behandlung der hydrierten Lösung mit Natronlauge und Chloroform blieb in der wäßrigen Schicht ein quartäres Salz, das das Methylperchlorat des 3-Oxy-2-oxo-dihydro-nucidins war und aus dieser Base über das Jodmethylat dargestellt und identifiziert werden konnte. Ebenso wie die Reduktion der Base selbst, scheint auch die in dieser Weise verlaufende des Methyl-ammoniumsalzes nur eine von den 4 möglichen stereoisomeren Formen zu liefern.

Bei dem übrigen Teil des quartären Salzes, 40–50 %, war die Emde-Spaltung eingetreten unter Entstehung von Basen, die aus alkalischer Lösung in Chloroform gingen. Es ergab sich nämlich, daß ein Gemisch von 2 Isomeren  $C_{18}H_{28}O_3N_2$  vorlag. Das eine schmolz bei  $201^0$ , das andere,

<sup>1)</sup> B. 63, 1049, 1050 [1930], 64, 1007 [1931].<sup>2)</sup> B. 63, 2220 [1930].<sup>3)</sup> B. 65, 1237 [1932].<sup>4)</sup> B. 63, 2223, 2224 [1930].<sup>5)</sup> B. 64, 1309 [1931].<sup>6)</sup> B. 65, 961 [1932].

bisher nicht ganz rein gewonnene, bei 170–175°. Klare Unterschiede zeigten ferner die Drehungen von +63°/d und weniger als +36°/d. Die Formel der Basen spricht für den Verbrauch von 6 H-Atomen. Sie haben dazu gedient, die CO-Gruppe in  $\overset{+}{\text{CH}}(\text{OH})$  zu verwandeln und den Allylamin-Rest  $\text{CH}_3 \cdot \ddot{\text{N}} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C} : \text{CH} \cdot$  zu  $\text{HClO}_4, \text{CH}_3 \cdot \ddot{\text{N}} + \text{CH}_3 \cdot \overset{+}{\text{CH}} \cdot \text{CH}_2$  aufzuspalten. Es fragt sich  $\text{ClO}_4$  nun, an welcher Stelle die isomeren Stoffe entstehen. Bei der Reduktion von CO geschieht dies offenbar nicht; auch die Lückenbindung wird, wenn sie für sich hydriert wird, nur in einerlei Art angegriffen. Die Wahrscheinlichkeit der Abspaltung eines anderen Alkylrestes ist gering, da Allyl stark bevorzugt wird. Es dürfte also zuerst dieses zu  $\text{CH}_3 \cdot \ddot{\text{N}} \cdot \text{CH}_3 \cdot \text{C} : \text{CH} \cdot$  losgelöst und dann die C : C-Bindung hydriert werden, die nun infolge größerer Freiheit die beiden stereoisomeren Formen entstehen läßt.

Diese Ansicht wird bekräftigt durch einen Versuch, bei dem man ausging von dem 3-Oxy-2-oxo-nucidin und dessen Jodmethylat bzw. Methylperchlorat, die alle 3 als einheitlich angesehen werden müssen. Die quartären Salze nahmen bei der katalytischen Hydrierung mehr als 3 H-Atome auf, und man isolierte gleiche Mengen an 3-Oxy-2-oxo-dihydro-nucidin-Methylperchlorat und an Basen-Gemisch, das aus den zuvor erwähnten isomeren Spaltprodukten  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$  bestand, so daß nicht die Reduktion der CO-Gruppe, sondern die Emde-Ringsprengung Ursache ihres Auftretens sein muß.

Schließlich ist auch das Methylperchlorat des 2,3-Dioxo-dihydro-nucidins katalytisch hydriert worden. Dieses Salz wurde dargestellt durch  $\text{CrO}_3$ -Oxydation des entsprechenden 3-Oxy-Derivates, wobei auch geringe Mengen des weiter abgebauten Stoffes  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2(\text{CH}_3)(\text{ClO}_4)$ ,  $\text{HClO}_4$  entstanden. Die Reduktion beschränkte sich hier auf die Umwandlung der CO- in die  $\text{CH}(\text{OH})$ -Gruppe, lieferte also ausschließlich das ursprüngliche quartäre Salz, das bei den anderen Hydrierungen neben den Basen als weiteres wesentliches Produkt gefunden worden war.

Ähnlich spaltende Hydrierungen sind bei den Chlormethylaten des Strychnins und Strychnidins mit Palladium-Katalysator von O. Achmatowicz<sup>7)</sup> angeführt worden. Nach der von ihm, wie von Blount und R. Robinson<sup>7)</sup>, benutzten Benennung wären die isomeren Basen  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$  als Dihydro-chano-(b) N-methyl-3-oxy-2-oxo-hydro-nucidin zu bezeichnen.

### Beschreibung der Versuche.

#### 2,3-Dioxo-nucidin.

1) Dimethylsulfat-Verbindung: 6 g Base in 60 ccm Chloroform versetzte man bei 0° mit 4 ccm des Esters und nahm dann aus dem Eis. Die abgeschiedenen Krystalle, 7.5 g, saugte man nach  $\frac{1}{2}$  Stde. ab. Der Chloroform-Rest gab, mit Äther ausgewaschen, noch 0.5 g. Das Salz kam aus 15 R.-Tln. Methanol in rechtwinkligen, meist quadratischen Blättchen ohne Schmp. bis 300°. Sie sind in Wasser leicht löslich, reagieren neutral.

<sup>7)</sup> Roczniki Chemji **13**, 25 [1933]; Journ. chem. Soc. London **1933**, 2305.

Bei 95°, 15 mm kein Verlust.

$C_{17}H_{20}O_3N_2, C_2H_6SO_4 + CH_3(OH)$  (458). Ber. C 52.10, H 6.55,  $CH_4O$  6.99.

Gef. „ 52.11, „ 6.60, „ 6.74\*.

\* Verlust bei 125–165°, dann konstant.

$[\alpha]_D^{20} = +117^0$  (in Wasser, auf  $CH_4O$ -frei umgerechnet).

2) Aus dem Salz 1) wurde das bekannte Methylperchlorat<sup>8)</sup> dargestellt und zur Sicherheit in  $NH_3$ -Lösung noch mit Chloroform ausgeschüttelt.

Verlust bei 130°, 15 mm: 4.1 %; ber. für  $H_2O$  4.2 %.

$[\alpha]_D^{20} = +113^0$ .

3) Hydrierung des Methylperchlorats: 4.32 g Salz (10 MM.) in 50 ccm Wasser nahmen mit 0.2 g Platinoxid sehr schnell 80–90 % von 6 H-Äquivalenten auf. Erwärmen und frisches Oxyd führten nicht weiter. Demnach waren 30–60 % nur tetrahydriert worden.

Das Filtrat vom Platin schüttelte man nach Zugabe von 8 ccm *n*-NaOH wiederholt mit Chloroform aus. Die wäßrige Schicht wurde wieder kongo-sauer gemacht und im Vakuum-Kolben eingengt, wobei man 1.3–2.46 g Krystalle gewann. Man löste sie aus 10 Tln. warmem Wasser mit Ansäuern in der Kälte um: 90 % 4–6-seitige, derbe Tafeln und Polyeder.

Kein Verlust bei 125°, 15 mm.

$C_{17}H_{24}O_3N_2(CH_3)(ClO_4)$  (418.5). Ber. C 51.60, H 6.46.

Gef. „ 51.30, 51.22, „ 6.53, 6.46.

$[\alpha]_D^{20} = +0.66^0 \times 200/2.23 \times d = +59.2^0/d$ .

Das Salz ist identisch mit dem weiterhin beschriebenen Stoff aus 3-Oxy-2-oxo-dihydro-nucidin.

Die Chloroform-Lösung enthielt basische Stoffe, die aus Aceton in farblosen Prismen kamen: 30–45 % d. Th. Das daraus hergestellte Perchlorat bildete Prismen, die bei 125°, 15 mm nichts verloren.

$C_{18}H_{28}O_3N_2, HClO_4$  (420.5). Ber. C 51.35, H 6.90.

Gef. „ 51.10, „ 6.75.

$[\alpha]_D^{20} = +0.43^0 \times 200/2.07 \times d = +41.5^0/d$  I.),  $+39.1^0/d$  II.),  $+39.2^0/d$  III.).

Das Salz ließ sich in verschiedenen drehende Fraktionen zerlegen. Besser gelingt die Trennung der freien Basen. Beim Aufnehmen in wenig absol. Alkohol (4 R.-Tln.) kristallisierten 50 % quadratische Blättchen, die nochmals umgelöst im luftleeren Röhrchen bei 195° sinterten und bei 199 bis 201° schmolzen.

Kein Verlust bei 125°, 15 mm.

$C_{18}H_{28}O_3N_2$  (320). Ber. C 67.50, H 8.75.

Gef. „ 67.42, „ 8.98.

$[\alpha]_D^{20} = +0.72^0 \times 200/2.38 \times d = +60.5^0/d$  I.) absol. Alkohol),  $[\alpha]_D^{20} = 0.1.10^0 \times 200/3.47 \times d = +63.6^0/d$  II.) (absol. Alkohol).

Die Base ist leicht löslich in Chloroform, Methanol, warmem Benzol, schwer in Äther, warmem Wasser, kommt erst beim Eindampfen in Blättchen. Aus Aceton fallen beim Eindunsten im Exsiccator Prismen mit 12.7–13.5 % Wasser. Ber. für 3  $H_2O$  14.4 %.

Das Perchlorat daraus bildete wasserfreie, 6-seitige Prismen und Tafeln:

$[\alpha]_D^{20} = +0.48^0 \times 200/2.11 \times d = +45.5^0/d$  I.),  $+45.4^0/d$  II.).

<sup>8)</sup> B. 63, 1050 [1930].

Der in der ersten Mutterlauge der Base I gebliebene Anteil bestand überwiegend aus der Base II. Man löste aus Benzol oder Aceton zu Prismen um, die unscharf bei 170—175° schmolzen.

Verlust bei 95°, 15 mm: 10%\*.

$C_{18}H_{28}O_3N_2$  (320). Ber. C 67.50, H 8.75.

Gef. „ 67.42, „ 8.86 (M.).

$[\alpha]_D^{20} = +0.60^\circ \times 200 / 3.34 \times d = +36^\circ/d$  (absol. Alkohol).

Das Perchlorat aus diesem Präparat war wasser-frei und zeigte Drehungen von etwa  $+33^\circ/d$ .

### 3-Oxy-2-oxo-dihydro-nucidin.

1) Jodmethylat und Methylperchlorat: 0.9 g Base gaben in Methanol mit Methyljodid bald 1.2 g derbe, schief abgeschnittene Prismen, in Wasser ziemlich leicht löslich. Man löste sie in 12 ccm warmem Wasser und gab 3 ccm 2-n.  $HClO_4$  zu. Die abgeschiedenen Polyeder löste man aus Wasser mit Säure zu derben, 4- und 6-seitigen Tafeln und Polyedern um, die J'-frei waren.

Kein Verlust bei 110°, 15 mm.

$[\alpha]_D^{20} = +0.6^\circ \times 200 / 2.05 \times d = +58.6^\circ/d$ .

In Übereinstimmung mit dem Hydrierungsprodukt des Dioxo-nucidin-methylperchlorats.

2) Oxydation des Methylperchlorats: 1.25 g Salz (3 MM.) erhitze man in 15 ccm 3.6-n.  $H_2SO_4$  mit 1.5 ccm 6-n.  $CrO_3$  (3 Äquiv.) 2 Std. auf dem Wasserbade. Die auf 8 ccm eingeeengte, grün gewordene Lösung schied polyedrische Krystalle ab: 0.9 g bei 0° und mit 1 ccm 2-n.  $HClO_4$ . (Filtrat s. unten.) Man löste aus 8 Tln. heißem Wasser mit folgendem Ansäuern um: 0.8 g sehr derbe, 6-seitige, auch trapezoide Prismen.

Kein Verlust bei 120°, 15 mm.

$C_{17}H_{22}O_3N_2(CH_3)(ClO_4)$  (416.5). Ber. C 51.85, H 6.00.

Dioxo-dihydro-nucidin-methylperchlorat. Gef. „ 52.20, „ 6.13.

$[\alpha]_D^{24} = +1.34^\circ \times 200 / 1.94 \times d = +138.1^\circ/d$ .

Das Salz nahm bei der Hydrierung nur 2 H-Äquivalente auf (1 MM. in 20 ccm Wasser mit 50 mg  $PtO_2$ ). Man isolierte die Krystalle des ursprünglichen Methylperchlorats: 80% mit  $\alpha = +59.5^\circ/d$ .

Das Semicarbazon-Salz, wie sonst dargestellt, war in warmem Wasser leicht löslich, aus mit  $HClO_4$  angesäuertem fiel es bei langsamem Abkühlen in feinen Prismen.

Verlust bei 110°, 15 mm: 4.2%.

$C_{18}H_{25}O_3N_5(CH_3)(ClO_4)$  (473.5). Ber. N 14.78. Gef. N 14.48.

Die von dem ersten Produkt (0.9 g) abfiltrierte Oxydations-Lösung gab, auf 4 ccm eingedunstet, noch 0.17 g eines zweiten Salzes. Man löste es aus Wasser mit Säure zu derben Quadraten und rechtwinkligen Säulen um: 0.12 g und 2 cg. In Wasser leicht löslich mit stark saurer Reaktion.

Verlust bei 100—120°, 15 mm: 7.1, 7.7%.

$C_{16}H_{24}O_3N_2(CH_3)(ClO_4), HClO_4$  (507). Ber. C 40.24, H 5.52.

Carboxy-dihydro-aponucidin-methyldipерchlorat. Gef. „ 40.42, 39.88, „ 5.86, 5.56 (M.).

$[\alpha]_D^{24} = -0.05^\circ \times 200 / 2.16 \times d = -4.7^\circ/d$  I.),  $-4.8^\circ/d$  II.).

## 3-Oxy-2-oxo-nucidin.

1) Die Base war aus der Dioxo-Verbindung mit Zink-Amalgam dargestellt. Ihre einzelnen Fraktionen aus absol. Alkohol zeigten alle dieselbe Krystallform und den Schmp.  $257-260^{\circ}$  (luft-leer. Röhrchen). Die Drehungen der Perchlorat-Proben daraus lagen um  $33^{\circ}$  ohne wesentliche Abweichungen.

2) Jodmethylat<sup>9)</sup> und Methylperchlorat: Das erste entstand glatt aus der Base mit Methyljodid in Methanol. 3.6 g Salz löste man in 100 ccm heißem Wasser und schied mit 8 ccm 2-n.  $\text{HClO}_4$  ein noch jodid-haltiges Perchlorat ab, das nur durch Fällen mit 6 ccm  $n/10$ - $\text{AgNO}_3$  jod-frei zu erhalten war. Rein bildet es in 30 Tln. heißem Wasser lösliche, derbe Prismen, die von  $n/2$ -Säure noch schwerer aufgenommen werden.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2 (\text{CH}_3) (\text{ClO}_4)$  (416.5). Ber. C 51.85, H 6.00.

Gef. „ 51.66, „ 6.06.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +44^{\circ}/d$  (1% in Wasser).

3) Hydrierung der quartären Salze: 1.5 MM. Jodid nahmen nach tragem Beginn mit 40 mg Platinoxid in 20 ccm Wasser 60 ccm Wasserstoff auf (4 H = 72 ccm). Man gab 2 ccm  $n$ -NaOH zu und zog mit Chloroform aus. Die wäßrige Schicht lieferte, angesäuert und eingengt, das Methylperchlorat des 3-Oxy-2-oxo-dihydro-nucidins ( $\alpha = +59^{\circ}$ ). Die Isolierung verlief wegen der Anwesenheit der HJ-Säure schlecht. Der Chloroform-Rest betrug 0.25 g. Man behandelte ihn in 1.5 ccm  $n$ - $\text{HClO}_4$  mit Tierkohle und schied durch Eindunsten im Exsiccator 0.2 g und 0.04 g Prismen ab mit  $\alpha = +40^{\circ}$  bzw.  $+37.4^{\circ}$ .

Beim Methylperchlorat war der Verbrauch 1.6 Mol. Wasserstoff. Man isolierte wie zuvor je 40 % quartäres Salz (Prismen, Tafeln und Polyeder mit  $\alpha = +59^{\circ}$ ) und chloroform-lösliche Basen. Das Perchlorat daraus zeigte  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +38^{\circ}/d$ , war also das auch sonst erhaltene Gemisch.

### 319. Adolf Butenandt, Ulrich Westphal und Heinz Cobler: Über einen Abbau des Stigmasterins zu corpus-luteum-wirksamen Stoffen; ein Beitrag zur Konstitution des Corpus-luteum-Hormons (Vorläuf. Mitteil.).

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr.]

(Eingegangen am 29. August 1934.)

Im April dieses Jahres<sup>1)</sup> berichteten wir erstmalig über die Darstellung eines einheitlich krystallisierten, chemisch und physikalisch charakterisierten Hormons aus dem Corpus luteum. Dieses Hormon, das mit einer Gesamtdosis von 0.75 mg die drüsige Umwandlung der durch Follikel-Hormon-Gaben aufgebauten Uterus-Schleimhaut des infantilen Kaninchens bewirkt<sup>2)</sup>, krystallisiert in Rhomben vom Schmp.  $128.5^{\circ}$  (unkorr.) und stellt ein ungesättigtes Diketon der wahrscheinlichen Zusammensetzung  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$  dar; es wurde von uns durch ein bei  $243^{\circ}$  schmelzendes Dioxim gekennzeichnet.

<sup>9)</sup> B. 63, 2221 [1930].

<sup>1)</sup> Dtsch. Gesellschaft inner. Medizin 11. 4. 34; Wiener Klin. Wochenschr. 1934, Nr. 29/30; Forsch. u. Fortschr. 1934, Nr. 20/22; B. 67, 1440 [1934]; Ztschr. physiol. Chem. 227, 84 [1934]; vergl. auch Wadehn, Angew. Chem. 47, 562 [1934].

<sup>2)</sup> Über den verwendeten Test s. Ztschr. physiol. Chem. 227, 84 [1934].