

43. Strychnos-Alkaloide.

6. Mitteilung¹⁾.

Abbau des Strychnins zu einer Amino-dicarbonssäure $C_{13}H_{18}O_5N_2$

von V. Prelog und M. Kocór.

(21. XII. 47.)

Nachdem es gelungen war, nachzuweisen, dass der Ring E im Strychnin kein 5-Ring ist²⁾, wie früher angenommen wurde, hat R. Robinson³⁾ für dieses Alkaloid die Formel I vorgeschlagen. Obwohl sich zahlreiche Umsetzungen des Strychnins und anderer Strychnos-Alkaloide mit der Formel I zwanglos erklären lassen, bleibt noch immer die schwierige Aufgabe übrig, ihre Richtigkeit auf eindeutige Weise zu beweisen⁴⁾. Wir möchten hier über eine Amino-dicarbonssäure $C_{13}H_{18}O_5N_2$ berichten, welche uns ein geeignetes Zwischenprodukt für die Lösung dieser Aufgabe zu sein scheint.

Zur Formulierung unserer Ergebnisse werden wir weiterhin die Formel I als Grundlage benützen. In einer früheren Mitteilung⁵⁾ haben wir die Herstellung einer neutralen Verbindung $C_{19}H_{18}O_3N_2$ vom Smp. 318° beschrieben, welcher nach heutigen Anschauungen über die Konstitution des Strychnins die Formel II zukommt⁶⁾. Durch Oxydation dieser Verbindung mit Wasserstoffperoxyd in Ameisensäure und Sublimation des erhaltenen Oxydationsproduktes im Hochvakuum entsteht eine neutrale Verbindung $C_{18}H_{18}O_2N_2$ vom Smp. 291—293°, welcher wir die Formel IV zuschreiben. Es handelt sich um das Lactam einer Amino-säure. Durch Kochen mit Salzsäure lässt sich daraus das Hydrochlorid einer Verbindung $C_{18}H_{22}O_4N_2$ er-

¹⁾ 5. Mitt. Helv. **30**, 366 (1947).

²⁾ V. Prelog und S. Szpülfogel, Exper. **1**, 197 (1945); Helv. **28**, 1669 (1945).

³⁾ Exper. **2**, 28 (1946), vgl. dazu weiter L. H. Briggs, H. T. Openshaw und R. Robinson, Soc. **1946**, 903; H. L. Holmes, H. T. Openshaw und R. Robinson, Soc. **1946**, 908; H. T. Openshaw und R. Robinson, Nature **157**, 438 (1946); **158**, 263 (1947); R. B. Woodward, W. J. Brehm und A. L. Nelson, Am. Soc. **69**, 2250 (1947).

⁴⁾ Wie wenig die Formel I eigentlich gesichert ist, geht aus der Tatsache hervor, dass noch vor kurzem (R. Robinson, Nature **159**, 263 (1947)) eine davon stark abweichende Konstitution vorgeschlagen wurde. Inzwischen liess sich zeigen, wie u. a. auch aus einem Vortrag von Sir Robert Robinson (XI. Internat. Kongress für reine und angewandte Chemie in London, Juli 1947) hervorging, dass eine solche radikale Änderung der Formel nicht notwendig ist.

⁵⁾ V. Prelog und S. Szpülfogel, Helv. **28**, 1675 (1945).

⁶⁾ Dieselbe Verbindung haben schon M. Kotake und T. Mitsuwa, Bl. Chem. Soc. Japan **11**, 238 (1936), in den Händen gehabt. H. L. Holmes, H. T. Openshaw und R. Robinson, Soc. **1946**, 910, beschreiben eine auf analoge Weise hergestellte, wahrscheinlich isomere Verbindung, welche einen Smp. von 263—264° besitzt. Sie nennen ihre Verbindung Dihydro-strychninon.

halten, welche wahrscheinlich das Hydrat der Amino-säure III darstellt. Dieselbe Amino-säure ist ein Zwischenprodukt bei der Herstellung der Verbindung IV und konnte dabei in Form ihres Hydrates isoliert werden. Bemerkenswert ist die Leichtigkeit, mit welcher sich sowohl dieses letztere Amino-säure-hydrat, als auch das Hydrochlorid $C_{18}H_{23}O_4N_2Cl$ in das Lactam $C_{18}H_{18}O_2N_2$ (IV) überführen liessen, was ebenso wie die früheren Versuche dafür spricht, dass der Ring E kein 5-Ring ist¹⁾.

Eine energische Ozonisierung des Lactams $C_{18}H_{18}O_2N_2$ (IV) oder der Verbindung $C_{19}H_{18}O_3N_2$ (II) und nachfolgende Oxydation des Ozonisierungsproduktes mit Wasserstoffperoxyd und Ameisensäure gibt in mässiger Ausbeute eine Amino-dicarbonsäure $C_{13}H_{18}O_5N_2$.

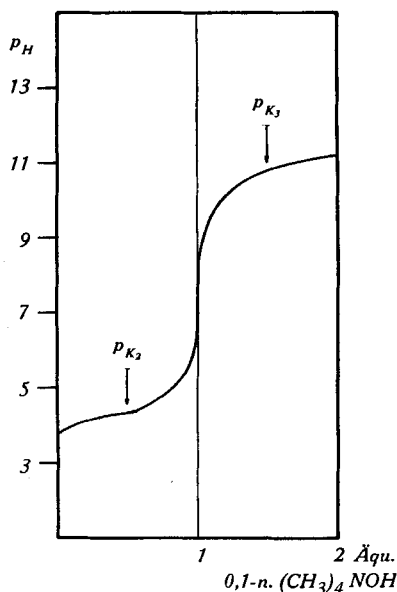


Fig. 1.

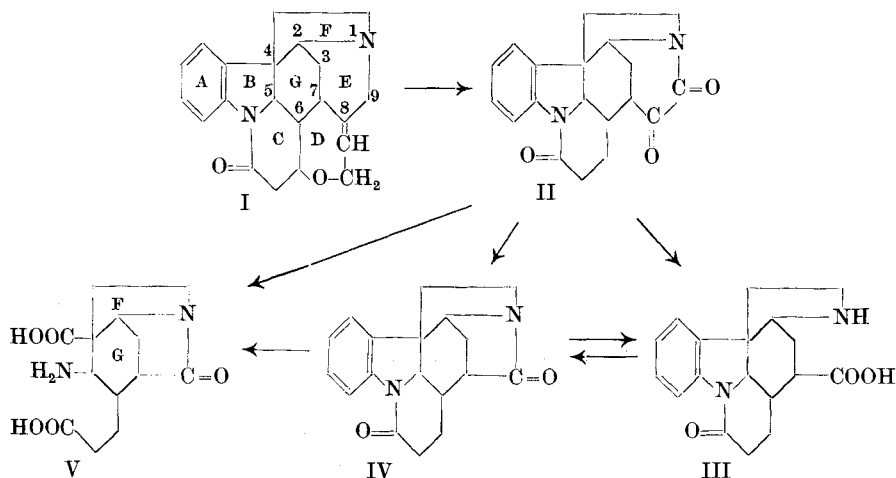
Die Verbindung zeigt im nahen U.V. bis 2200 Å keine stärkere Absorption. Der charakteristische, aromatische Chromophor ist also durch Oxydation zerstört worden. Diese Verbindung gibt auch die für die Strychnin-Derivate mit unverändertem Ring A typische *Otto*-Reaktion nicht mehr. Eine Doppelbindung liess sich durch Hydrierung mit dem

¹⁾ Verbindungen mit gleicher Konstitution III und IV, jedoch teilweise verschiedenen Eigenschaften haben *H. L. Holmes*, *H. T. Openshaw* und *R. Robinson*, l. c., bei der Oxydation des von ihnen beschriebenen Dihydrostrychninons (vgl. vorhergehende Anm.) mit Wasserstoffperoxyd und Bariumhydroxyd erhalten. Sie nennen ihre Amino-säure $C_{18}H_{20}O_3N_2$ Cunin-carbonsäure und ihre neutrale Verbindung $C_{18}H_{18}O_2N_2$ Cunin-carbonsäure-lactam. Es wäre möglich, dass es sich um Stereoisomere am Kohlenstoffatom 6 oder 7 handelt.

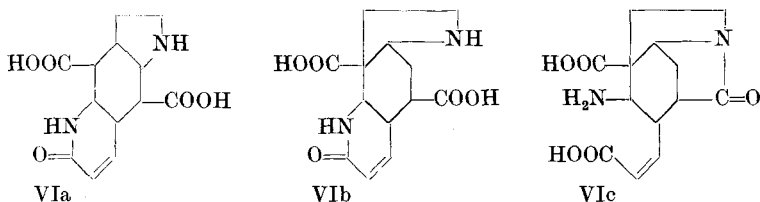
Platinosyd-Katalysator in Eisessig nicht nachweisen. Beim Erhitzen oberhalb des Zersetzungspunktes spaltet die Amino-dicarbonsäure Kohlendioxyd und etwa 1 Mol Ammoniak ab.

Alle diese Tatsachen lassen sich gut mit der Formel V deuten, mit welcher auch die Ergebnisse der elektrometrischen Titration im Einklang stehen, die wir Herrn Dr. W. Ingold verdanken¹⁾. In Fig. 1 ist die Titrationskurve dargestellt.

Die Amino-dicarbonsäure $C_{13}H_{18}O_5N_2$ (V) enthält die Ringe F und G des Strychnins, welche den noch nicht eindeutig aufgeklärten Teil des Strychnins bilden, und wir hoffen, dass es möglich sein wird, daraus durch weiteren Abbau zu einem synthetisch zugänglichen Produkt zu gelangen.



Es sei noch erwähnt, dass H. Leuchs²⁾ schon vor mehreren Jahren durch Oxydation von Brucinensäure mit Chromsäure in äusserst geringer Ausbeute eine Amino-dicarbonsäure $C_{13}H_{16}O_5N_2$ erhalten hat, welche zwei Wasserstoffe weniger enthält, als unser Abbauprodukt. Er hat seinem Oxydationsprodukt damals die Formel VIa zugeschrieben. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass es sich um eine mit unserer Verbindung analoge, ungesättigte Amino-dicarbonsäure handelt, welcher auf Grund der Formel I entweder die Formel VIb oder VIc zukommt.



¹⁾ Ausgeführt nach W. Ingold, *Helv.* **29**, 1929 (1946).

²⁾ *Ber.* **65**, 1231 (1932).

Experimenteller Teil¹⁾.**Lactam $C_{18}H_{18}O_2N_2$ (IV).**

300 mg der Verbindung $C_{19}H_{18}O_3N_2$ (II)²⁾ wurden in 20 cm³ Ameisensäure und 15 cm³ Chloroform mit 2 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd-Lösung 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Der feste Rückstand, welcher nach dem Eindampfen des heterogenen Reaktionsgemisches zurückblieb, wurde in kleinen Portionen bei 200—220° im Hochvakuum sublimiert. Das Sublimat wog 220 mg (83% der Theorie) und schmolz nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Methanol bei 291—293°.

$$[\alpha]_D^{20} = +110,5^\circ (\pm 3^\circ) \quad (c = 0,87 \text{ in Chloroform})$$

3,742 mg Subst. gaben 10,068 mg CO₂ und 2,044 mg H₂O

$C_{18}H_{18}O_2N_2$ Ber. C 73,45 H 6,16%

Gef. „ 73,43 „ 6,11%

Die Verbindung gab eine positive *Otto*-Reaktion und zeigte in alkoholischer Lösung ein Absorptionsspektrum, welches mit demjenigen des Strychnins³⁾ praktisch identisch war.

Bei einer analogen Oxydation von 650 mg Ausgangsprodukt wurden die wässrige und die Chloroform-Schicht getrennt aufgearbeitet. Es liessen sich beim Eindampfen der letzteren direkt 150 mg des Lactams $C_{18}H_{18}O_2N_2$ vom Smp. 291—293° erhalten, während aus dem wässrigen Auszug nach starkem Einengen und Versetzen mit Methanol eine andere in glänzenden, farblosen Prismen krystallisierende Verbindung gewonnen wurde. Das Produkt schmolz nach 2-maligem Umlösen aus wässrigem Methanol bei 267—269°, wurde nachher fest, um bei 291—293° endgültig zu schmelzen. Zur Analyse wurde bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = +33^\circ (\pm 3^\circ) \quad (c = 0,68 \text{ in Chloroform-Methanol})$$

3,802 mg Subst. gaben 9,229 mg CO₂ und 2,270 mg H₂O

$C_{18}H_{20}O_3N_2 \cdot H_2O$ Ber. C 65,44 H 6,70%

Gef. „ 66,24 „ 6,68%

Es handelt sich wahrscheinlich um das Hydrat der Aminocarbonsäure III. Durch Sublimation im Hochvakuum ging die Verbindung glatt in das Lactam $C_{18}H_{18}O_2N_2$ (IV) über.

200 mg des Lactams vom Smp. 291—293° wurden 2 Stunden mit 10 cm³ 2-n. Salzsäure unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten fiel ein farbloser Niederschlag aus, welcher durch Auflösen in wenig Wasser und Übersichten mit Aceton umgelöst wurde. Die erhaltenen Krystalle schmolzen bei 192—195°, wurden bei 200° fest, um bei 288—289° nochmals zu schmelzen.

3,708 mg Subst. gaben 7,991 mg CO₂ und 2,171 mg H₂O

4,900 mg Subst. gaben 1,817 mg AgCl

$C_{18}H_{21}O_3N_2Cl \cdot H_2O$ Ber. C 58,93 H 6,32 Cl 9,67%

Gef. „ 58,81 „ 6,55 „ 9,17%

Es liegt also wahrscheinlich das Hydrochlorid-hydrat der Amino-carbonsäure III vor. Durch Sublimation im Hochvakuum wurde daraus das Lactam $C_{18}H_{18}O_2N_2$ (IV) zurückgewonnen.

Amino-dicarbonsäure $C_{13}H_{18}O_5N_2$ (V).

1,00 g der Verbindung $C_{19}H_{18}O_3N_2$ (II) vom Smp. 314—317° behandelte man bei Zimmertemperatur in 50 cm³ Chloroform während 2½ Stunden mit Ozon (Sauerstoff-Geschwindigkeit 6 Liter/Stunde, Ozongehalt 6%). Die Chloroform-Lösung, welche einen weissen Niederschlag enthielt, wurde mit 20 cm³ Ameisensäure und 3 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die beiden Schichten wurden darauf

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Helv. **28**, 1675 (1945).

³⁾ Vgl. Helv. **28**, 1671 (1945); **30**, 367 (1947).

getrennt aufgearbeitet. Der Rückstand enthielt nach dem Eindampfen der Chloroformlösung eine kleine Menge des Lactams $C_{18}H_{18}O_2N_2$. Die wässrige, ameisensaure Lösung hinterliess beim Eindampfen ein gelbbraunes Harz. Dieses war in den meisten organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich und wurde in einem Gemisch Wasser-Pyridin (2:1) gelöst und mit Methanol vorsichtig überschichtet. Nach einigem Stehen fielen harte Prismen aus, welche auf gleiche Weise umgelöst wurden. Die Ausbeute betrug 150–200 mg; die Verbindung zersetzte sich oberhalb 340° .

Dasselbe Produkt liess sich erhalten, wenn statt der Verbindung II das Lactam $C_{18}H_{18}O_2N_2$ (IV) als Ausgangsmaterial verwendet wurde. 1,00 g der letzteren Verbindung gaben nach der oben angegebenen Vorschrift 155 mg der Amino-dicarbonensäure $C_{13}H_{18}O_5N_2$ (V).

Zur Analyse wurde 48 Stunden bei 75° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{19} = -106^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,98 \text{ in } 0,2\text{-n. Salzsäure})$$

3,775 mg Subst. gaben 7,634 mg CO_2 und 2,195 mg H_2O

4,613 mg Subst. gaben 0,402 cm³ N_2 (21° , 722 mm)

$C_{13}H_{18}O_5N_2$ Ber. C 55,31 H 6,43 N 9,92%

Gef. „ 55,19 „ 6,51 „ 9,61%

Die Verbindung gab keine *Otto*-Reaktion und zeigte in wässriger Lösung im U.V. bis 2200 Å keine stärkere Absorption. Über die elektrometrische Titration wurde im theoretischen Teil berichtet.

Nach *van Slyke* liess sich die Anwesenheit einer primären Amino-Gruppe nicht nachweisen. Durch Erhitzen oberhalb des Schmelzpunktes spaltete die Amino-dicarbonensäure Kohlendioxyd und Ammoniak ab. 185 mg Subst. wurden 1½ Stunde im Stickstoffstrom auf $350\text{--}360^\circ$ erhitzt, das abgespaltete Ammoniak in 10 cm³ 0,1-n. Salzsäure aufgefangen und die überschüssige Salzsäure zurücktitriert: ber. 6,65 cm³, verbr. 5,0 cm³ 0,1-n. Salzsäure. Das Ammoniak wurde als Hexachloroplatinat identifiziert.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

44. Zur Kenntnis der Triterpene.

124. Mitteilung¹⁾.

Synthese des $\Delta^{5,10}$ -1,1-Dimethyl-octalons-(6), eines Abbauproduktes des Ambreins

von G. Büchi, O. Jeger und L. Ruzicka.

(21. XII. 47.)

Wir berichten über die Synthese des $\Delta^{5,10}$ -1,1-Dimethyl-octalons-(6) (IV), welches in unserem Laboratorium beim Abbau des tricyclischen Triterpenalkohols Ambrein (I) über die Zwischenprodukte II und III gewonnen wurde²⁾³⁾.

¹⁾ 123. Mitt. Helv. **31**, 157 (1948).

²⁾ L. Ruzicka und F. Lardon, Helv. **29**, 912 (1946).

³⁾ O. Jeger, O. Dürst und L. Ruzicka, Helv. **30**, 1859 (1947).