

Summary

Nine condensation products of isomeric three aldehydes and three acid hydrazides of pyridine group were prepared and their tuberculostatic activity against virulent human tubercle bacillus, strain H₃₇Rv, was examined on Kirchner's medium containing 10% of bovine serum. The most active compounds were the condensation products of isonicotinic acid hydrazide with aldehydes and stronger than isonicotinic acid hydrazide *in vitro*.

(Received October 6, 1955)

U.D.C. 547.944.7

3. Tsutomu Sugasawa : Aconitum-Alkaloide. XI.¹⁾ Über die Shimoburobase. I.

(Pharmazeutisches Institut d. Universität Tokyo*)

Die Aconitum-Knollen aus Shimoburo bzw. Sakuma der Prov. Awomori (Spezies: Ochiai Nr. 13)²⁾ enthalten ein Alkaloid, welches über sein im Wasser schwerlösliches Chlorhydrat (Zers. Pkt. 278~279°) leicht trennbar ist. Die freie Base stellt Prismen vom Schmp. 198~202° und von der Drehung $[\alpha]_D^{25}$: -141.1° (Methanol) dar und bildet noch ausserdem ein, prismatisches Bromhydrat vom Zers. Pkt. 275°, nadelförmiges Pikrat vom Zers. Pkt. 225~229° und ein prismatisches Jodmethylat vom Zers. Pkt. 258~260°. Die Analysenzahlen der freien Base sowie der Salze stimmen mit der Formel C₂₂H₃₁O₃N oder C₂₁H₂₉O₃N überein, die keine Methoxygruppe enthält. Der Stickstoff in ihm ist tertiär und die N-Methylbestimmung gibt den Wert, der einer Methyl- oder Äthylgruppe entspricht. Aus seinem UV-Spektrum ($\lambda_{max}^{EtOH} = 290 \text{ m}\mu$ bei $\log \epsilon = 2.50$) wurde eine Carbonylgruppe vermutet, was durch die Bildung vom Monosemicarbazon (Prismen vom Zers. Pkt. 245~246°) bestätigt wurde. Das Alkaloid wurde vorläufig als die Shimoburobase I (I) genannt und liess sich einer weiteren Untersuchung unterziehen.³⁾

(I) zeigt eine deutliche Farbreaktion mit Tetranitromethan, aber keine Färbung mit Eisenchlorid und widersteht der Oxydation mit Perjodsäure in der Kälte. In seinem IR-Spektrum sind Banden bei 1709, 3546, 3448 und 1664 cm⁻¹ vorhanden, was ausser der Carbonylgruppe auf zwei Hydroxylgruppen und eine C=C Doppelbindung hinweist.

(I) gibt beim Acetylieren mit Essigsäureanhydrid und Pyridin ein Diacetat (II) (Nadeln vom Schmp. 180°), in dessen IR-Spektrum findet man die beiden OH-Banden bei 3546 und 3448 cm⁻¹ nicht mehr. (II) geht beim Verseifen mit methanolischer Kali-Lösung in (I) mit fast quantitativer Ausbeute über.

Bei der Reduktion von (I) nach Wolff-Kishner wurde eine nadelförmige Desoxybase (III) vom Schmp. 149~150° mit guter Ausbeute erhalten. Die letztere bildet ein nadelförmiges Chlorhydrat vom Zers. Pkt. 250~251° und von der Drehung $[\alpha]_D^{25}$: -25.8° (Wasser). In ihrem IR-Spektrum wurde das Verschwinden des CO-Bandes bei 1709 cm⁻¹ bestätigt.

Hiermit wurde es festgestellt, dass die 3 Sauerstoffe in (I) aus 2 Hydroxylgruppen und einer Carbonylgruppe bestehen.

* Hongo, Tokyo (菅沢 勉).

1) X. Mitteil., Ochiai *et al.*: J. Pharm. Soc. Japan, 75, 999(1955).

2) vgl. dazu Ochiai *et al.*: *Ibid.*, 75, 545(1955).

3) Ochiai *et al.*: *Ibid.*, 75, 638(1955).

Zur Bestätigung einer Doppelbindung in (I) wurde sie mit Pd-Kohle in Methanol katalytisch reduziert. Hierbei wurde jedoch fast keine H_2 -Aufnahme bemerkt und aus der Reaktionslösung kein Ausgangsmaterial, sondern eine isomere Base vom Schmp. 192° und von der Drehung $[\alpha]_D^{25}$: -41.34° (Methanol) erhalten. Die letztere entsteht auch, wenn man (I) mit Pd-Kohle unter Stickstoff analoger Weise behandelt. In ihrem IR-Spektrum sind ein OH-Band bei 3454 cm^{-1} und 2 CO-Banden bei 1736 und 1695 cm^{-1} vorhanden und zwar unter Verschwinden des C=C-Bandes bei 1664 cm^{-1} . Noch zu bemerken ist, dass ihr UV-Spektrum nur eine Endabsorption zeigt (Fig. 1). Ich möchte sie vorläufig als Isoshimoburobase I (IV) nennen.

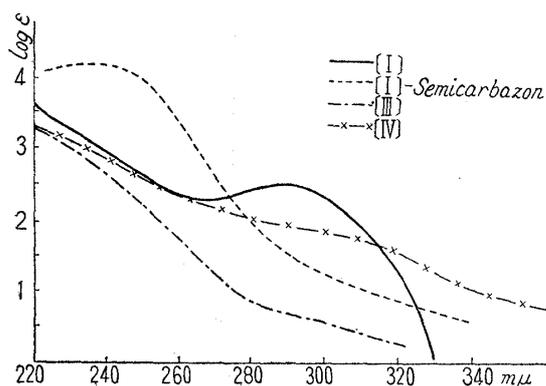


Fig. 1.

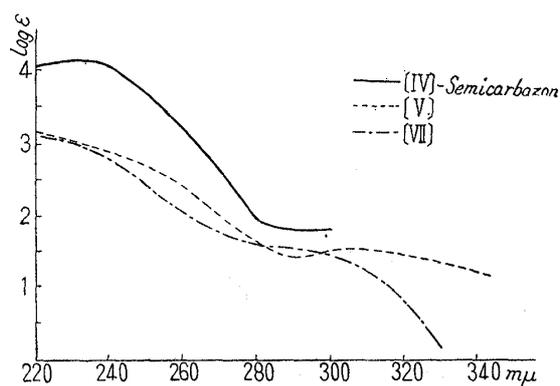


Fig. 2.

(IV) zeigt keine Färbung mit Eisenchlorid und gibt bei der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin ein Monoacetat (Nadeln, Schmp. 155°) und bildet ein Monosemicarbazon (Nadeln, Schmp. $239\sim 240^\circ$) in alkalischem Medium,⁴⁾ bei dessen IR-Spektrum ausser dem der Carbonylgruppe von $NHCONH_2$ zugeschriebenen Band bei 1670 cm^{-1} noch ein der CO-Gruppe entsprechendes Band bei 1730 cm^{-1} bemerkbar ist (UV-Spektrum: vgl. Fig. 2). Es wurde noch bestätigt, dass (IV) bei der Kondensation mit *o*-Phenylendiamin unverändert bleibt.

Ganz analog isomerisiert sich die Desoxybase (III), wenn man sie mit Pd-Kohle in Methanol-Lösung unter Wasserstoff oder Stickstoff behandelt. Die entstandene isomere Base (V) stellt Nadeln vom Schmp. $127\sim 129^\circ$ dar und bildet ein nadelförmiges Chlorhydrat vom Zers. Pkt. $270\sim 272^\circ$ und von der Drehung $[\alpha]_D^{25}$: -37.8° (Wasser). In ihrem IR-Spektrum war ausser dem OH-Band bei 3577 cm^{-1} noch ein neues CO-Band bei 1719 cm^{-1} unter Verschwinden vom C=C-Band bei 1664 cm^{-1} bemerkbar. Ihr UV-Spektrum ($\lambda_{max}^{EtOH} = 308\text{ m}\mu$ bei $\log \epsilon = 1.5$) (Fig. 2) stimmt auch mit der Neubildung einer Carbonylgruppe überein. Diese Carbonylgruppe, die kein Semicarbazon bildet, scheint ebenso reaktionsträge zu sein, wie der zweiten Carbonylgruppe in (IV).

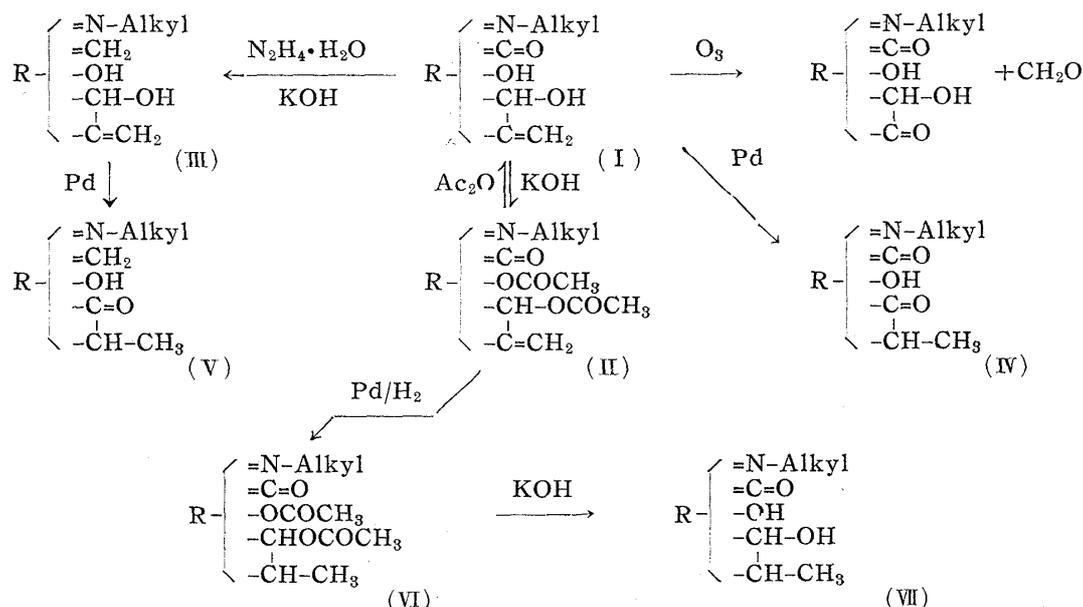
Im Gegensatz zu (I) ist ihr Diacetat (II) ohne Umlagerung leicht hydrierbar. Bei analoger Reduktion von (II) mit Pd-Kohle in Methanol-Lösung wurde nämlich 1 mol Wasserstoff glatt absorbiert und ein Dihydroderivat (VI) mit ca. 85%iger Ausbeute erhalten. (VI) bildet Nadeln vom Schmp. $130\sim 132^\circ$ mit vorheriger Sinterung bei ca. 120° und geht bei der Hydrolyse mit methanolischer Kali-Lösung in den entsprechenden Alkohol, d. h. in die Dihydroshimoburobase I (VII) über. (VII) bildet Prismen vom schmp. $202\sim 205^\circ$. Im IR-Spektrum von (VII) sind 2 OH-Banden bei 3484 und 3413 cm^{-1} und ein CO-Band bei 1695 cm^{-1} vorhanden, und ist das C=C-Band bei 1664 cm^{-1} verschwunden. (VII) reagiert mit Semicarbazid sehr träge, bildet jedoch ein Monosemicarbazon (VIII) vom Schmp. $255\sim 256^\circ$ trotz sehr schlechter Ausbeute.

4) In essigsäurem Medium wurde nur das Ausgangsmaterial regeneriert.

Merkwürdigerweise zeigt das UV-Spektrum von (VI) bzw. (VII) nur die Endabsorption, während das von (VIII) auf ein Absorptionsmaximum bei $232\text{ m}\mu$ und bei $\log \epsilon = 4.16$ hinweist. Die Färbung mit Eisenchlorid-Lösung wurde bei (VII) auch nicht bemerkt.

(I) gibt beim Abbau mit Ozon Formaldehyd und eine amorphe Masse, die mit Triphenyltetrazoliumchlorid eine deutliche Rotfärbung zeigt, während (V) sowie (VII) bei demselben Abbau unverändert bleiben.

Diese Daten über die Veränderungen von (I) weisen darauf hin, dass in (I) eine Atomgruppierung der Formel $-\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})-\overset{|}{\text{C}}=\text{CH}_2$ vorhanden ist. An Hand dieser Annahme⁵⁾ kann man die oben beschriebenen Veränderungen von (I) wie folgt veranschaulichen.



Mitten in diesen Versuchen habe ich bemerkt, dass die Shimoburobase I (I) mit dem Songorin sehr ähnlich ist, welches Yunusov aus *Aconitum Soongoricum* zuerst isolierte⁶⁾ und vor kurzem Kuzovkov weiter beschrieben hat.⁷⁾ In der Tabelle I wurden die Eigenschaften beider Alkaloide vergleichend zusammengestellt.

TABLE I.

Base	Songorin	Shimoburobase I
	$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$	$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}$ od. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$
Schmp.	201~202°	198~202°
$[\alpha]_D$	-139.89° (CH ₃ OH)	-141.1° (CH ₃ OH)
Chlorhydrat (Zers. Pkt.)	257~258°	278~279°
Bromhydrat	Schmp. 261°	Zers. Pkt. 275°
Nitrat	Schmp. 230~231°	Zers. Pkt. 248~249°
Jodmethylat (Zers. Pkt.)	247~248°	258~260°
Semicarbazon (Zers. Pkt.)	247~248°	245~246°
Diacetat (Schmp.)	180~182°	180°
Dihydrodiacetat (Schmp.)	132~134°	130~132°
Dihydroderivat (Schmp.)	205~206°	202~205°

Es wurde noch weiter bemerkt, dass die Beschreibung der noch nicht sicher gestellten Base vom Schmp. 193~194°, die Yunusov bei der katalytischen Reduktion

5) Der einzige Widerspruch gegen diese Annahme ist die Tatsache, dass man in den Oxydationsprodukten von (I) mit MnO_2 nach Ball keine charakteristische UV-Absorption eines α, β -ungesättigten Ketons nachweisen konnte (Fig. 3).

6) J. Gen. Chem. U. S. S. R., **18**, 515(1948) (C. A. **42**, 7940(1948)).

7) J. Gen. Chem. U. S. S. R., **23**, 521(1953) (C. A. **48**, 3988(1954)).

von Songorin mit Platinoxid in Eisessig neben Dihydrosongorin erhalten hat, mit der Isoshimoburobase I (IV) vom Schmp. 192° sehr ähnlich ist. Ferner wurde (I) nach der Beschreibung von Kuzovkov zur Darstellung von Oxoaconitan mit POCl_3 behandelt und dann entchloriert. Die so erhaltene Dihydrodehydroxybase bildet ein nadelförmiges Bromhydrat vom Zers. Pkt. 299° und von der Drehung $[\alpha]_D^{25}$: -62.2° , in guter Übereinstimmung mit der Beschreibung von Oxoaconitanbromhydrat (Schmp. 299°, $[\alpha]_D^{25}$: -69.7°). Ob die beiden Alkaloide wirklich identisch sind, möchte ich vorbehalten, bis der direkte Vergleich möglich ist.

Für die Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Förderung der Naturwissenschaften bin ich zu Dank verpflichtet.

Experimental

1) **Oxydation von Shimoburobase I (I) mit Perjodsäure**—63.614 mg Probe wurden zur Hälfte der Mischung aus NaJO_4 , 10 ccm $2\text{N H}_2\text{SO}_4$ und 10 ccm EtOH gelöst und stengelassen. Die andere Hälfte derselben Mischung wurde zum Kontrollversuch gebraucht. Nach 24 Stdn. wurden je 5 ccm der beiden Lösungen mit einer bestimmten Menge von 10%iger KJ-Lösung und EtOH zugesetzt und das ausgeschiedene Jod mit 0.1N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung ($F=0.9831$) titriert.

verbrauchte 0.1N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$		Unterschied	
mit Probe	Kontrollversuch	Gef.	Ber. für
8.245 ccm	8.575 ccm	0.15	1.208

2) **Acetylieren von (I), (II)**—0.1 g (I) wurde in 0.2 ccm Pyridin und 0.15 ccm Ac_2O (4.1 mol) gelöst und über Nacht bei Zimmertemperatur stengelassen. Die Reaktionsmischung wurde nach dem Abdampfen im Vakuum mit Wasser verdünnt, ammoniak-alkalisch gemacht und mittels CHCl_3 ausgezogen. Der CHCl_3 -Auszug wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und abgedampft. Der Rückstand gab beim Umkristallisieren aus wasserhaltigem MeOH Nadeln vom Schmp. 180°. Die Ausbeute: 100 mg. $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}$ —Ber. C, 70.8; H, 7.9. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{N}$ —Ber. C, 70.6; H, 7.8. Gef.: C, 70.71; H, 7.90. Bestimmung der Acetylzahl nach Tani und Nara⁹⁾: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{N}$ —Ber. $2\text{CH}_3\text{CO}$, 19.51. Gef.: CH_3CO , 19.19. IR.-Spektrum: 1745 cm^{-1} (CO in COCH_3), 1721 cm^{-1} (CO), 1662 cm^{-1} (C=C), und 1232 cm^{-1} (OCOCH_3).*

3) **Verseifen von (II)**—100 mg Probe und 120 mg KOH (9.5 mol) wurden in 3 ccm MeOH gelöst und 2 Stdn. lang auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Abdampfen der Lösung wurde der Rückstand mit CHCl_3 ausgezogen, der CHCl_3 -Auszug nach einmaligem Waschen mit Wasser, mit Na_2SO_4 getrocknet, abgedampft und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 198~202° (65 mg). Eine Mischprobe mit (I) zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

4) **Semicarbazon von (I)**—100 mg (I), 50 mg Semicarbazidhydrochlorid (1 mol) und 70 mg AcONa wurden in 5 ccm EtOH unter Zusatz einer geringen Menge Wasser gelöst und 5 Stdn. lang erhitzt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft, mit Wasser zugesetzt, ammoniak-alkalisch gemacht und mit CHCl_3 ausgezogen. Der CHCl_3 -Auszug wurde nochmals in CHCl_3 gelöst, durch eine Alumina-Säule geflossen und mit CHCl_3 und dann mit MeOH entwickelt. Aus dem CHCl_3 -Teil wurden 15 mg Ausgangsmaterial eluiert. Der CH_3OH -Teil gab beim Umkristallisieren aus EtOH Nadeln vom Zers. Pkt. 245~246° (87 mg). UV.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 236~237 m μ ($\log \epsilon=4.13$) (Fig. 1). $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_2\text{NHCONH}_2$ —Ber.: C, 66.6; H, 8.1. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{NHCONH}_2$ —Ber.: C, 66.0; H, 8.0. Gef.: C, 66.83; H, 8.26.

5) **Reduktion von (I) nach Wolff-Kishner. (III)**—500 mg (I) wurden in 5 ccm Triäthylenglykol mit 2 ccm Hydrazinhydrat (100%) zuerst im offenen Glassrohr auf 145~150° (Bad-Temp.) 1 Stdn. lang erhitzt und dann unter Zusatz von 500 mg KOH im geschlossenen Rohr auf 200° (Bad-Temp.) noch 1 Stdn. lang erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit etwa doppeltem Volumen Wasser verdünnt und mit CHCl_3 ausgezogen. Der CHCl_3 -Auszug wurde einigemal mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und abgedampft. Der Rückstand gab beim Umkristallisieren aus Äther Prismen vom Schmp. 149~150° (354 mg). $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{N}$ —Ber.: C, 77.0; H, 9.6. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}$ —Ber.: C, 76.0; H, 9.4. Gef.: C, 76.07, 76.60; H, 9.50, 9.32. UV.: Endabsorption, $\log \epsilon$ bei 290 m μ liegt unter 1 (Fig. 1). IR.: 3546 cm^{-1} (OH), 3310 cm^{-1} (OH) und 1656 cm^{-1} (C=C).

Chlorhydrat: Nadeln vom Zers. Pkt. 250~251°. $[\alpha]_D^{25}$: -25.8° ($l=1\text{ dm}$, $c=1.27\%$ in Wasser).

6) **Die Umlagerung von (I) mit Pd-Kohle. (IV)**—350 mg (I) wurden mit Pd-Kohle (aus 100 mg

* Alle IR.-Spektren wurden in Nujol aufgenommen.

8) J. Pharm. Soc. Japan, 74, 1399 (1954).

Kohle und 1.5 ccm 1%iger PdCl₂-Lösung bereit) in MeOH 1.5 Stdn. lang unter H₂-Atmosphäre geschüttelt, wobei nach der H₂-Aufnahme von nur ca. 6 ccm innerhalb $\frac{1}{4}$ Stdn. gesättigt wurde (Ber. für 1 mol H₂: 19 ccm). Die von der Pd-Kohle befreite Lösung wurde im Vakuum eingedampft, mit Wasser versetzt, ammoniak-alkalisch gemacht und dann mit CHCl₃ extrahiert. Der Rückstand des CHCl₃-Auszugs gab beim Umkristallisieren aus MeOH Prismen vom Schmp. 190~192° (270 mg). Das dabei aus der Mutterlauge erhaltene Kristall zeigte den Schmelzpunkt 185~190°, wies jedoch keine Depression bei einer Mischprobe mit dem ersteren auf. Eine Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial zeigte eine deutliche Depression. C₂₁H₂₉O₃N—Ber.: C, 73.4; H, 8.5. C₂₂H₃₁O₃N—Ber.: C, 73.9; H, 8.7. Gef.: C, 73.36; H, 8.78. Drehung: $[\alpha]_D^{25}$: -41.34° (l=1 dm, c=0.787% in MeOH). UV.: Endabsorption (Fig. 1), log ε=1.79 bei 290 mμ. IR.: 3466 cm⁻¹(OH), 1736 cm⁻¹(CO), 1695 cm⁻¹(CO).

7) **Acetylieren von (IV)**—45 mg Probe wurden in 0.2 ccm Pyridin und 0.1 ccm Ac₂O (6 mol) gelöst und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde analoger Weise wie beim Acetylieren von (I) aufgearbeitet. Nadeln vom Schmp. 155° aus wasserhaltigem EtOH. Die Ausbeute: 45 mg. C₂₃H₃₁O₄N—Ber.: C, 71.7; H, 8.1. C₂₄H₃₃O₄N—Ber.: C, 72.2; H, 8.3; 1·CH₃CO, 10.8. Gef.: C, 71.64, 71.77; H, 8.36, 8.00; CH₃CO 9.80.

8) **(IV)-Semicarbazon—i)** In essigsäuresauerem Medium. 110 mg (IV), 100 mg NH₂CONHNH₂·HCl (2.5 mol) und 100 mg AcONa wurden in 10 ccm EtOH unter Zusatz von geringem Wasser gelöst und 5 Stdn. lang am Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde analoger Weise wie beim Expt. 4) aufgearbeitet. Der CHCl₃-Teil: 80 mg. Hieraus wurde 50 mg Ausgangsmaterial regeneriert. Der MeOH-Teil gab 30 mg Öl, dessen UV.-Spektrum ein Absorptionsmaximum bei 232 mμ zeigte.

ii) In natronalkalischem Medium: 100 mg (IV) wurden mit 90 mg NH₂CONHNH₂·HCl (2.5 mol) und 55 mg NaOH in einer geringen Menge von Wasser und 10 ccm EtOH gelöst und 5 Stdn. lang am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen der Lösung wurde der Rückstand mit CHCl₃ ausgezogen, die CHCl₃-Lösung mit Wasser einigemal gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und dann eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde chromatographisch gereinigt, wie beim Expt. 4). Der CHCl₃-Teil: 13 mg. Der CH₃OH-Teil: 85 mg. Der letzte Teil gab beim Umkristallisieren aus EtOH Nadeln vom Zers. Pkt. 239~240° (30 mg). C₂₃H₃₄O₃N₄—Ber.: C, 66.7; H, 8.2; N, 13.5. C₂₂H₃₂O₃N₄—Ber.: C, 66.0; H, 8.1; N, 14.0. Gef.: C, 65.54; H, 8.47; N, 13.74. UV.: λ_{max}^{EtOH} 232 mμ (log ε=4.143) (Fig. 2). IR.: 3460 und 3165 cm⁻¹ (NH u. OH), 1730 cm⁻¹ (CO), 1670 cm⁻¹ (CO in NHCONH₂).

9) **Die Umlagerung von (III) mit Pd-Katalysator (V)**—Eine Lösung von 100 mg (III) in MeOH wurde mit Pd-Kohle (aus 100 mg Kohle und 1 ccm 1%iger PdCl₂-Lösung bereit) unter H₂ geschüttelt, wobei fast keine H₂-Aufnahme bemerkt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde analoger Weise wie bei (6) aufgearbeitet. Der Rückstand wurde als das Chlorhydrat gereinigt. Nadeln aus EtOH, Zers. Pkt. 270~271° (85 mg). $[\alpha]_D^{25}$: -37.8° (l=1 dm, c=1.23% in H₂O). Die freie Base: Nadeln vom Schmp. 127~129° (aus AcOEt). C₂₁H₃₁O₂N—Ber.: C, 76.6; H, 9.4. C₂₂H₃₃O₂N—Ber.: C, 77.0; H, 9.6. Gef.: C, 76.36; H, 10.03. UV.: λ_{max}^{EtOH} 308 mμ (log ε=1.5) (Fig. 2). IR.: 3577 cm⁻¹ (OH), 1718 cm⁻¹ (CO).

10) **Versuch zur Bildung von (V)-Semicarbazon—i)** In essigsäuresauerem Medium. 50 mg (V) wurde mit 26 mg NH₂CONHNH₂·HCl (1.5 mol) und 30 mg AcONa in EtOH unter Zusatz einer geringen Menge von Wasser gelöst und 3.5 Stdn. lang am Rückfluss gekocht. Prismen aus EtOH, Schmp. 129~130° (25 mg). Eine Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

ii) In natronalkalischem Medium: 50 mg (V)-Chlorhydrat wurden mit 35 mg NH₂CONHNH₂·HCl (2.3 mol) und 20 mg NaOH in einer geringen Menge von Wasser und 5 ccm EtOH gelöst und am Rückfluss 10 Stdn. lang gekocht. Der Kolbeninhalt wurde analoger Weise wie beim Expt. (8) aufgearbeitet. Das UV.-Spektrum des Reaktionsgemisches zeigte kein Maximum nahe dem Gebiet von 230 mμ. Der Rückstand wurde aus AcOEt umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 125~127° (bei 110° sintert). Die Ausbeute: 15 mg. Eine Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

11) **Versuch zur Bildung von Chinoxalinderivat aus (IV)**—90 mg (V) wurden mit 30 mg o-Phenylendiamin (2.7 mol) und 0.1 ccm Eisessig in 5 ccm EtOH gelöst und 3.5 Stdn. lang am Rückfluss gekocht, wobei keine Färbung bemerkt wurde. Prismen aus MeOH, Schmp. 185~187° (36 mg). Eine Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

12) **Dihydroderivat von (II) (VI)**—100 mg (II) wurden mit Pd-Kohle (aus 100 mg Kohle und 1 ccm 1%iger PdCl₂-Lösung bereit) in MeOH katalytisch reduziert, wobei 9.5 ccm H₂ (Ber. für 1 mol H₂: 8.7 ccm) in einer Std. glatt aufgenommen wurden. Das Reaktionsgemisch wurde analoger Weise wie beim Expt. (6) aufgearbeitet. Der Rückstand wurde aus MeOH und Wasser umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 130~132° (bei 120° sintern). Die Ausbeute: 75 mg. UV.: Endabsorption. IR.: 1720 cm⁻¹ (Schulter bei 1740 cm⁻¹) (CO u. CO in COCH₃), 1235 und 1250 cm⁻¹

(OCOCH₃).

13) **Dihydroderivat von (I) (VII)**—135 mg (VI) wurden mit 170 mg KOH (13.5 mol) in 4 ccm MeOH gelöst und 2 Stdn. lang auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde analoger Weise wie beim Expt. (3) aufgearbeitet. Prismen od. Stäbchen aus Aceton, Schmp. 202~205° (60 mg). UV.: Endabsorption (Fig. 2). IR.: 3484 und 3414 cm⁻¹(OH), 1695 cm⁻¹(CO). C₂₁H₃₁NO₃—Ber.: C, 73.0; H, 9.0. C₂₂H₃₃O₃N—Ber.: C, 73.5; H, 9.2. Gef.: C, 72.40; H, 9.59.

88 mg von diesem Produkt wurde mit Pd-Katalysator (aus 100 mg Kohle u. 1 ccm 1%iger PdCl₂-Lösung bereitet) in MeOH unter H₂-Atmosphäre 40 Min. lang geschüttelt, wobei keine H₂-Aufnahme bemerkbar war. Nadeln vom Schmp. 202~205° (85 mg). Eine Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial zeigte keine Depression.

14) **(VIII)-Semicarbazon-i)** In essigsäuresauerem Medium: 100 mg (VII) wurden mit 50 mg NH₂CONHNH₂·HCl (1.6 mol) und 70 mg AcONa in 5 ccm EtOH unter Zusatz von einer geringen Menge von Wasser gelöst und 5 Stdn. lang am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde analoger Weise wie beim Expt. (8) aufgearbeitet. Der CHCl₃-Teil: 67 mg. Der MeOH-Teil: 22 mg. Durch Umkristallisieren des ersten Teils aus EtOH wurden Prismen vom Schmp. 200~202° gewonnen, die mit dem Ausgangsmaterial identifiziert wurden. Der MeOH-Teil gab Nadeln vom Zers. Pkt. 255~256° beim Umkristallisieren aus EtOH. C₂₂H₃₄O₃N₄—Ber.: C, 65.7; H, 8.5; N, 13.9. C₂₃H₃₆O₃N—Ber.: C, 66.3; H, 8.6; N, 13.5. Gef.: C, 66.28; H, 8.59; N, 14.26. UV.: λ_{max}^{EtOH} 232 mμ (log ε=4.16).

ii) In natronalkalischem Medium: 67 mg (VII) wurden mit 45 mg NH₂CONHNH₂·HCl (2.1 mol) und 20 mg NaOH in 94%igem EtOH 5 Stdn. lang am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde analoger Weise wie beim Expt. (8) aufgearbeitet. Der CHCl₃-Teil: 48 mg des Ausgangsmaterials. Der MeOH-Teil: 14 mg. Nadeln, Zers. Pkt. 255~256°.

15) **Ozon-Abbau von (I)**—Eine Lösung von 100 mg (I) in Eisessig-Essigester (1:1) wurde bei 0° zum 10° eine Std. lang mit Ozon eingeleitet und dann sofort mit Pd-Kohle katalytisch reduziert. Die Reaktionsmischung wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit 90 mg Dimedon versetzt und über Nacht stehengelassen. Die Lösung wurde nach dem Abdampfen im Vakuum aus EtOH umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 188~199°. Eine Mischprobe mit Formaldehyd-Dimedon schmolz bei 188~189° (45 mg). Der Rückstand dieser Mutterlauge wurde mit 10%igem NaOH versetzt und mit CHCl₃ ausgezogen. Die NaOH-Schicht wurde mit HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Aus dem Äther-Extrakt wurden 8 mg. Formaldehyd-Dimedon weiter gewonnen. Die Ausbeute: 67% der Theorie. Der CHCl₃-Auszug wurde nach zweimaligem Waschen mit Wasser, mit Na₂SO₄ getrocknet und abgedampft. Der amorphe Rückstand und seine Chlor-, Brom-, Jodhydrat bzw. Perchlorat liessen sich nicht kristallinisch überführen. UV.: Endabsorption.

Semicarbazon: Amorph, λ_{max}^{EtOH} 229 mμ.

16) **Ozon-Abbau von (V) und (VII)**—100 mg Probe wurden ganz analog wie beim Expt. (15) aufgearbeitet, wobei in beiden Fällen eine fast quantitative Menge des Ausgangsmaterials und Dimedons regeneriert wurden, was durch die Mischprobe identifiziert werden konnte.

17) **Oxydation von (I) mittels MnO₂ nach Ball⁹⁾**—200 mg (I) wurden mit frisch bereitetem MnO₂ in CHCl₃ bei Zimmertemperatur 3 Stdn. lang mechanisch umgerührt. Die vom MnO₂ abfiltrierte Lösung wurde abgedampft. Der Rückstand (150 mg) wurde nochmals in CHCl₃ gelöst und durch eine Alumina-Säule (1×15 cm) geflossen und mit CHCl₃ entwickelt. Hierbei wurde er in 2 Teile getrennt, nämlich nach der ausgeflossenen Reihe. 1, amorphe Base, das Bromhydrat:

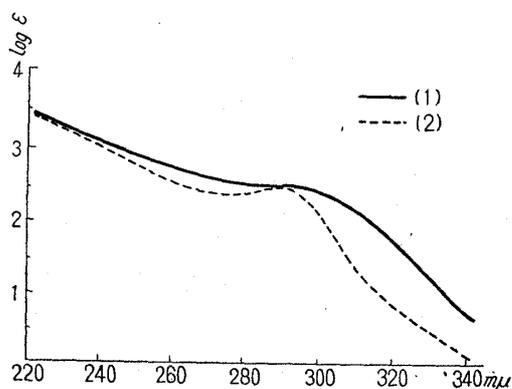


Fig. 3

Prismen vom Zers. Pkt. 276~277° (Aceton) 35 mg. C₂₂H₂₇O₃N·HBr—Ber.: C, 60.8; H, 6.5. Gef.: C, 61.42; H, 7.08, 2. Nadeln, Zers. Pkt. 287~288° (MeOH-Aceton) 10 mg. C₂₁H₂₇O₃N·½ H₂O—Ber.: C, 72.3; H, 8.0. C₂₂H₂₉O₃N·H₂O—Ber.: C, 73.8; H, 8.3. Gef.: C, 72.95; H, 7.72.

Ferner wurde eine geringe Menge des kurzen säulenförmigen Kristalls aus dem mit Aceton eluierten Teil gewonnen, wurde es aber infolge der geringen Menge nicht weiter untersucht.

UV.-Spektra (Fig. 3). Keine charakteristische Absorption von α,β-ungesättigtem Keton.

18) **Dehydroxylierung von (I)**—0.5 g (I) wurden mit 5 ccm POCl₃ 2 Stdn. lang im Sieden gehalten und die schwach gefärbte klare Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenigem Wasser zersetzt, ammoniak-alkalisch

9) C. Amendolla, *et. al.*: J. Chem. Soc., 1954, 1226.

gemacht und mit CHCl_3 ausgezogen. Die Chloroform-Lösung wurde nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 eingedampft und 0.58 g amorphe Base erhalten. 80 mg davon wurden in 10 ccm EtOH gelöst und unter Zusatz von 0.4 ccm 4% iger Natronlauge und 100 mg Raney-Nickel katalytisch reduziert. Die H_2 -Aufnahme: 20 ccm (10° , ca. 4.2 mol). Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft, ammoniak-alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Ätherextrakt (50 mg) wurde in CHCl_3 gelöst und durch eine Alumina-Säule chromatographisch gereinigt. Der mit CHCl_3 entwickelte Teil wurde als Bromhydrat aus EtOH -Äther umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. $296\sim 299^\circ$ (u. Zers.) (25 mg). $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{ON}\cdot\text{HBr}$ -Ber.: C, 64.7; H, 8.3. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ON}\cdot\text{HBr}$ -Ber.: C, 63.9; H, 8.1. Gef.: C, 64.82; H, 7.69. $[\alpha]_D^{25}$: -62.2° ($l=1$ dm, $c=0.516\%$ in H_2O). UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 285 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon=1.69$). IR: 1707 cm^{-1} (CO).

Zusammenfassung

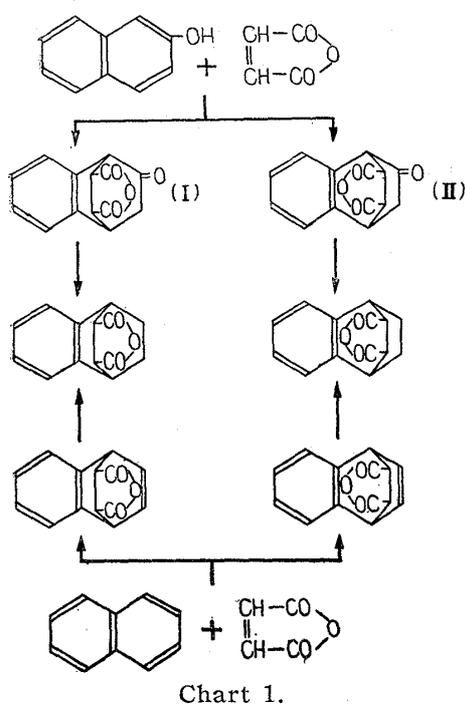
Shimoburobase I ist dem Songorin sehr ähnlich. Die 3 Sauerstoffe in ihnen bestehen aus 2 Hydroxylgruppen und einer Carbonylgruppe. Sie enthält noch eine ungesättigte Doppelbindung, die beim Ozon-Abbau das Formaldehyd gibt. Eine Atomgruppierung $-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}=\text{CH}_2$ in ihnen wird angenommen, die sich beim Behandeln mit Pd-Katalysator in $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ umlagert. Desoxybase von (I) wurde hergestellt.
(Eingegangen am 14. Oktober, 1955)

U.D.C. 547.565.2'462.3

4. Ken'ichi Takeda, Keizo Kitahonoki, and Kikuo Igarashi :

Diels-Alder Reaction. III.^{1,2)} The Reaction of Hydroquinone and Maleic Anhydride.

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.*)



Previously we reported²⁾ on the reaction of β -naphthol and maleic anhydride by heating a mixture of these substances at $220\sim 240^\circ$, and the two addition products obtained, (I), m.p. $193\sim 194^\circ$, and (II), m.p. $194\sim 195^\circ$, were clarified as the *endo*- and *exo*-type isomers of the normal Diels-Alder addition, where β -naphthol reacts as a conjugated diene. The confirmation of the structure of each isomer was carried out by the route shown in Chart 1.

It appeared of interest, therefore, to extend this investigation to a benzenoid compound, and the present paper is concerned with the reaction of hydroquinone and maleic anhydride.

By heating hydroquinone and maleic anhydride at $200\sim 220^\circ$ in carbon dioxide atmosphere without any solvent, a crystalline product, m.p. $251\sim 253^\circ$ (decomp.), is obtained. The yield of this product is about 10% of the theoretical

* Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken (武田健一, 北朴木馨三, 五十嵐喜九男).

- 1) The outline of this paper was read at the 14th International Congress of Pure and Applied Chemistry in Zürich, Switzerland, July 26, 1955.
- 2) Part I: K. Takeda, K. Kitahonoki: J. Pharm. Soc. Japan, **73**, 280 (1953); Part II: K. Takeda, K. Kitahonoki: This Bulletin, **1**, 135 (1953).