

5.7-Dimethyl-indoleningelb.

5.2 g 1.3.3.5.7-Pentamethyl-2-formoxim-indoleninium-perchlorat wurden mit 3 g 1.3.3-Trimethyl-2-methylen-indolin und 40 ccm Essigsäure-anhydrid 20 Min. auf 80–90° erhitzt, wobei eine klare Lösung entstand. Die Hälfte des Essigsäure-anhydrids wurde dann im Vakuum abdestilliert und nach 6-stdg. Stehen das auskrystallisierte Farbstoff-perchlorat (3.1 g) abgesaugt. Nach 4-maliger Krystallisation aus Alkohol lagen gelbe Nadeln vor, die bei 250.5° (unkorr.) unter starker Zersetzung schmolzen.

5.148 mg Sbst.: 0.278 ccm N (20°, 725 mm).

$C_{26}H_{31}N_2O_4Cl$ (458.8). Ber. N 6.10. Gef. N 6.00.

In den Löslichkeits-Eigenschaften stimmt der Farbstoff mit dem unsubstituierten Indoleningelb nahe überein. Aus der Mutterlauge ließ sich durch Zersetzen mit Wasser und Ausäthern 1.3.3.5.7-Pentamethyl-indolinon gewinnen, das nach wiederholter Krystallisation aus Petroläther und Benzol bei 100° schmolz (1.5 g).

3.1 g 1.3.3-Trimethyl-2-formoxim-indoleninium-perchlorat und 1.75 g 1.3.3.5.7-Pentamethyl-2-methylen-indolin wurden in der eben beschriebenen Art mit 25 ccm Essigsäure-anhydrid erwärmt. Wir erhielten 2.5 g Farbstoff-perchlorat, dessen Menge bei 4-maliger Krystallisation aus Alkohol auf 1.9 g zurückging, während der Schmp. den konstanten Wert 252° (unkorr., unt. Zers.) erreichte. Ein Gemisch mit dem auf dem ersten Wege gewonnenen 5.7-Dimethyl-indoleningelb-perchlorat schmolz ebenfalls bei 252° unter Dunkelfärbung und Aufschäumen. Der Vergleich beider Präparate unter dem Mikroskop ließ keinen Unterschied erkennen. Die Auslöschung der gelben Nadeln war in beiden Fällen gerade.

Aus der Mutterlauge der zweiten Synthese gewannen wir 1.0 g 1.3.3-Trimethyl-indolinon vom richtigen Schmp. 55.5°. Da bei der ersten Synthese an dieser Stelle 1.3.3.5.7-Pentamethyl-indolinon vom Schmp. 100° erhalten wurde, ist es recht wenig wahrscheinlich, eine doppelte Umsetzung der Art Trimethyl-oxim-perchlorat + Pentamethyl-base → Trimethyl-base + Pentamethyl-oxim-perchlorat oder umgekehrt anzunehmen, welche die Identität des 5.7- mit dem 5'.7'-Dimethyl-indoleningelb ebenfalls erklären könnte.

483. Hermann Leuchs:

Oxydation des Tetrahydro-strychnins und einiger Abkömmlinge¹⁾.
(Über Strychnos-Alkaloide, LVII. Mitteil.)

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

(Eingegangen am 17. November 1930.)

Während die Oxydation des Brucins, der Amino-strychnine, des Strychnins und des Strychnidins durch Chromsäure als isolierbare Stoffe nur solche gegeben hatte, bei denen der Benzolkern angegriffen war, verlief sie beim Tetrahydro-strychnin anders. Zwar entstand auch hier noch ein dem Dioxo-nucidin analoges basisches Produkt, wahrscheinlich der Formel $C_{17}H_{22}O_4N_2$, das als dessen Hydrat, als Dioxo-tetrahydro-nucin erscheint, aber auch $C_{17}H_{20}O_4N_2$ ¹⁾ sein kann. Es wurde als Perchlorat

¹⁾ Einige Versuche (K) sind von Dr. Fritz Kröhnke ausgeführt.

^{1a)} Anmerk. bei d. Korrektur: Diese zweite Formel ist die richtige.

in einer Menge von 7.4% isoliert und auch in freier Form krystallisiert erhalten. In einer Ausbeute von 14% wurde jedoch eine Amino-säure $C_{21}H_{22}O_4N_2 + 4H_2O$ gewonnen, deren Zusammensetzung zeigt, daß sie den Benzolkern noch unverändert enthält. Dies ist auffallend: denn das Tetrahydro-strychnin gibt mit Oxydationsmitteln eine starke rote Farbreaktion. Man muß also schließen, daß entweder diese Umsetzung nur z. T. erfolgt, oder der Benzolkern dabei unverändert bleibt.

Die Amino-säure ist nun schon bei der Oxydation des Strychnidins beobachtet²⁾ worden, aber da es sich dort um sehr geringe und stark schwankende Mengen handelte, muß man annehmen, daß in dem verwendeten rohen Strychnidin als Verunreinigung vorhandenes Tetrahydro-strychnin sie geliefert hat.

Die Veränderung dieser Base besteht in der Aufnahme von 2O- und der Entfernung von 4H-Atomen. Da ein Carboxyl entstanden ist, kann der Übergang $-CH_2(OH)$ in $-CO_2H$ erfolgt sein, womit der von $-CH_2.NH-$ in $-CO.NH-$ oder $-C(OH):N-$ verbunden sein müßte. Denn in der Strychninsäure mit den gleichen Gruppen $-CH_2.NH-$ und HO_2C- anhydrieren sich diese durch Mineralsäuren. In der Tat scheint der Körper nach dem negativen Ausfall der Semicarbazon-Probe kein Keton zu sein. Die Oxydation eines (b):N. CH_2 -Restes würde noch eine salzbildende Gruppe in (a).NH.CH: übrig lassen, aber das Offenbleiben des Lactamringes nicht erklären.

Diese Umwandlung des dem Benzolkern angeschlossenen Ringes muß dann auch die Ursache der Beständigkeit des aromatischen sein.

Zur Prüfung dieser Annahmen wurden die früher dargestellten Acetylverbindungen³⁾ des Tetrahydro-strychnins untersucht: Das *O,N*-Diacetyl-Derivat war gegen Chromsäure ziemlich beständig, verbrauchte weniger als 19 Äquivalente und gab als Hauptprodukt unter Abspaltung des *O*-Acetyls eine Amino-säure $C_{23}H_{26}O_4N_2$, von deren Perchlorat 55% gewonnen wurden. Es war jedoch nicht ganz einheitlich und enthielt vermutlich noch das Salz eines weiter oxydierten Stoffes. In reiner Form zeigte es eine Drehung von $+118^\circ/d$. Nach der Formel muß sich hier die Umsetzung außer der Verseifung auf die Bildung des Carboxyls aus $-CH_2(OH)$ beschränkt haben; also das *N*-Acetyl-Derivat der Strychninsäure vorliegen. Versuche, zum Vergleich diesen Körper durch Einwirkung von Essigsäure-anhydrid auf die alkalische Lösung der Säure herzustellen, führten nur zum Strychnin. Auch J. Tafel war die Acetylierung der Strychninsäure nicht gelungen^{3a)}.

Da der Oxydation die Verseifung vorangehen muß, war das gleiche Produkt bei dem *N*-Monacetyl-Derivat zu erwarten. Es wurde in der Tat mit 14 Äquiv. Chromsäure in noch besserer Ausbeute: 70% gegen 55%, beide auf Di-Derivat bezogen, gewonnen. Basische Oxydationsprodukte in mehr als bedeutungslosen Mengen waren nicht nachzuweisen; hier bleibt also die Zahl der C-Atome völlig unverändert, wie dies sonst nur bei der Oxydation mit Permanganat in Aceton-Lösung der Fall ist. Dabei hatte das Di-Derivat einige Prozent der Diacetyl-hexahydro-strychninonsäure⁴⁾

²⁾ B. 68, 2220 [1930].

³⁾ B. 47, 538 u. 540 [1914].

^{3a)} Anmerk. bei d. Korrektur: Hr. Beyer konnte die Säure $C_{23}H_{26}O_4N_2$ inzwischen durch Verseifung in Strychnin überführen.

⁴⁾ B. 47, 539 [1914].

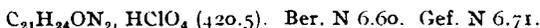
$C_{25}H_{30}O_8N_2$ geliefert. Die Veränderungen sind also ganz anderer Art als wie mit Chromsäure. Bei der nun durchgeführten Behandlung des *N*-Monoacetyl-Derivats mit 10 Äquiv. Permanganat in Aceton bei 0° wurde das Mittel zwar verbraucht, aber krystallisierte Stoffe wurden nicht gewonnen. Ein Versuch, das Tetrahydro-strychnin mit Brom zu oxydieren, führte zunächst zu dem aromatischen Dibrom-Derivat (*o,p* zu (a)N), das weiter nur in harzige Stoffe verwandelt wurde.

Die neuartige Wirkung der Chromsäure auf Alkaloide der Strychnin-Reihe wird noch eingehender untersucht werden.

Beschreibung der Versuche.

Salze von Basen dieser Reihe und ihre Drehungen (K.).

1. Strychnidin-Hydroperchlorat: Nadeln und dünne Prismen aus 50 Tln. heißem Wasser; Verlust bei 110°, 15 mm: 4.06%. Ber. für 1 H₂O 4.1%.



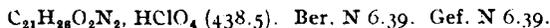
In Wasser war: $[\alpha]_D^{17} = -0.04^\circ \times 100/0.393 \times d = -10.1^\circ/d$.

Das Hydrochlorid aus Base und *n*/₁₀-HCl zeigte:

$$[\alpha]_D^{17} = -0.23^\circ \times 200/3.41 \times d = -13.5^\circ/d.$$

2. Tetrahydro-strychnin-Hydroperchlorat: Aus 40—45 Tln. Wasser von 100° kamen lange und kurze, derbe, schiefe Prismen.

Verlust bei 110°, 15 mm: 0.2—0.4%.



$$[\alpha]_D^{15} = -0.32^\circ \times 100/0.427 \times d = -74.9^\circ/d.$$

Das Hydrochlorid hatte: $[\alpha]_D^{15} = -1.55^\circ \times 200/3.58 \times d = -86.6^\circ/d$.

Die freie Base fiel aus Wasser in seidigen Nadeln, die im Vak. bei 202° schmolzen.

Verlust bei 100°, 15 mm: 9.1%. Ber. für 2 H₂O 9.6%.

3. *N*-Monoacetyl-tetrahydro-strychnin: Auch aus Benzol kamen hydratische Prismen vom Schmp. 157—159°, nach dem Trocknen Schmp. im Vak. 197—199°.

Verlust bei 110°: 4.25%. Ber. für 1 H₂O 4.52%.

Das Hydroperchlorat krystallisierte aus 10 Tln. heißem Wasser in Nadeln. Verlust bei 110°, im Vak.: 0.3%.

$C_{23}H_{28}O_3N_2, HClO_4 (480.5). \text{ Ber. C } 57.44, \text{ H } 6.03, \text{ N } 5.83. \text{ Gef. C } 57.28, \text{ H } 6.17, \text{ N } 5.86.$

$$[\alpha]_D^{15} = +0.48^\circ \times 100/0.453 \times d = \text{I) } +106^\circ/d, \text{ II) } +104^\circ/d.$$

Unreine Base ließ sich über dieses Salz reinigen. Das Hydrochlorid hatte:

$$[\alpha]_D^{15} = +2.38^\circ \times 200/3.89 \times d = +122.3^\circ/d.$$

Diacetyl-tetrahydro-strychnin.

6.8 g Base und 1.4 g Natriumacetat in 34 ccm Acetanhydrid hielt man 2 Stdn. bei 100°, bis die Eisenchlorid-Reaktion ausblieb. Man verdampfte im Vakuum, weiter noch 2-mal nach Zugabe von Eisessig und schüttelte den Rest mit Chloroform und *n*-KHCO₃-Lösung gründlich durch, um sicher alles Anhydrid zu zerstören. Der Chloroform-Rückstand löste sich bis auf wenig braunen Stoff in 200 ccm siedendem Ligroin. Bald fielen farblose Tafeln und Prismen, die gegen 100° schmolzen und bei 110° Dampf entwickelten. Bei 75° und 15 mm getrocknet, war der Schmelzbereich jedoch 135 bis 142°. Der Verlust einer Probe, die noch mit *n*-KHCO₃-Lösung gewaschen war, betrug 4.5%. Ber. für 1 H₂O 4.09%. Dabei erfolgte Sintern und Wieder-

erstarren. Die Krystallisationen aus Ligroin enthielten meist weniger: 2.2% u. s. f. Wasser und waren auch nach den Schmelzbereichen Gemische von Hydrat und wasser-freier Base. Die Ausbeute war 8.0 g, statt 8,44—8.8 g. Das Derivat krystallisiert auch aus heißem Wasser in Prismen vom Schmp. 100°.

In 1 Mol. n_{10} -HCl war: $[\alpha]_D^{15} = +4.58^{\circ} \times 100/4.08 \times d = +112.2^{\circ}/d$ (c-Salz) (K). Das Hydroperchlorat fiel mit 1 Mol. Säure als bald erstarrendes Harz. Das Salz löste sich leicht in 10 Tln. Wasser von 100°, kam aber harzig; man gewann es daher aus mehr Wasser durch Einengen im Exsiccator in schiefen Prismen.

Verlust bei 15° (u. 100°), 15 mm: 4.9%, 5.1%. Ber. für 1½ H₂O 4.93. C₂₅H₃₀O₄N₂, HClO₄ (522.5). Ber. C 57.42, H 5.93, N 5.36. Gef. C 57.10, H 6.18, N 5.35.

Das Hydrat war in Aceton und absol. Alkohol leicht löslich und krystallisierte daraus nicht.

$$[\alpha]_D^{15} = +0.95^{\circ} \times 200/1.98 \times d = +96^{\circ}/d.$$

Dibrom-tetrahydro-strychnin (K.).

0.338 g Base in 5 ccm Eisessig verbrauchten sofort 1 ccm 4-n. Br-HBr-Säure. Das im Exsiccator gebliebene Harz wurde mit 5 ccm Wasser krystallisiert: 0.6 g statt 0.64 g. Man löste das Hydrobromid aus 10 Tln. Wasser zu verfilzten, farblosen Nadeln um.

Verlust bei 100°, 15 mm: 10.1%.

C₂₁H₂₄O₂N₂Br₂, HBr (577). Ber. C 43.68, H 4.33, N 4.85. Gef. C 44.18, H 4.28, N 5.19.

Die freie Base fällt man aus 10 R.-Tln. Methanol mit Methanol-Ammoniak in Form glänzender Blättchen. Aus 7 R.-Tln. Chloroform kamen mit Aceton flache, rechtwinklige Prismen.

Kaum Verlust bei 120° im Vak.

C₂₁H₂₄O₂N₂Br₂ (496). Ber. C 50.81, H 4.84, N 5.64. Gef. C 50.78, H 5.15, N 5.73.

Der Körper sintert von 238° an und schmilzt bei 248—250° braun, im Vakuum bei 250—252°. Er löst sich kaum in heißem Wasser, sehr schwer in den siedenden Alkoholen und zeigt keine basische Reaktion, auch keine mit Eisenchlorid. In Chrom-Schwefelsäure löst er sich rotviolett. Kochen mit Barytwasser veränderte ihn nicht.

Das Hydrochlorid, das sich bei 15° in >100 Tln. Wasser löst, zeigte:

$$[\alpha]_D^{15} = -0.14^{\circ} \times 100/0.603 \times d = -23.2^{\circ}/d.$$

Die Reduktion mit Zink-amalgam gab eine rote Lösung und roten Niederschlag; auch die Oxydation mit Chromsäure und die mit Bromwasser lieferte nichts Verwertbares.

Tetrahydro-strychnin und Chromsäure.

13.52 g aus Benzol krystallisierte, bei 100° getrocknete Base löste man in einer Mischung aus 40 ccm Schwefelsäure und 520 g Wasser und gab bei 20° 28 g Chromsäure in 140 ccm Wasser (21 OH) auf einmal zu. Der zunächst rote Niederschlag wurde beim Erwärmen auf 40° braun. Man ging langsam auf 60—80°, und nach 2 Stdn. (im ganzen) war die Chromsäure verbraucht und die Lösung rein grün geworden. Man versetzte mit 40 ccm 13.3-n. NH₃⁵⁾ und fällte heiß mit 240 g Barythydrat in Wasser, saugte ab und wusch 3-mal

⁵⁾ Ohne diesen Zusatz enthielt das Filtrat und eine weitere Auskochung des Schlammes mit Wasser nur die halbe Ausbeute, erst die dritte ammoniakalische gab die andere Hälfte.

mit heißem Ammoniakwasser nach. Das gelbe Filtrat dampfte man im Vakuum auf 60–20 ccm ein. Es fiel ein bräunlicher krystalliner Körper: 1.32 g und 0.43 g und die weitere Behandlung (vergl. unten) lieferte noch 0.14 g; Ausbeute = 14%. Man reinigte den Stoff durch Lösen in 200 Tln. Wasser von 100°, Kochen mit Tierkohle und Einengen auf dem Wasserbade. Die schwach braunen Nadeln oder spitzigen Blättchen verloren bei 15° (und 100°), 15 mm 16.6%. Ber. für 4 H₂O 16.44%⁶⁾.

C₂₁H₂₂O₄N₂ (366). Ber. C 68.85, H 6.01, N 7.65. Gef. C 69.08, H 5.81, N 7.67.

Der Körper reagiert sauer, er löst sich in *n*-KHCO₃, nicht aber in *n*-Acetat. Alkohol oder Aceton nimmt ihn nicht auf; er schmilzt bis 320° nicht.

Da Hydrochlorid zeigte:

$$[\alpha]_D^{15} = -0.45^{\circ} \times 200/3.74 \times d = -24.0^{\circ}/d.$$

Beim Versuch, das Semicarbazon darzustellen, erhielt man aus *n*-HBr Krystalle, die bei 100° 3.75% verloren.

C₂₁H₂₂O₄N₂, HBr (447). Ber. N 6.27. Gef. N 6.26.

Das zweite Filtrat der neuen Säure versetzte man mit 20 ccm 13.3-*n*. NH₃ und zog es 10-mal mit dem gleichen Volumen Chloroform aus, verdampfte es wieder im Vakuum und erhielt aus 20 ccm Wasser noch > 0.14 g Säure. Die Endlösung gab > 0.8 g Ammoniumoxalat aus konz. Ammoniak und 2 g Ammoniumsulfat beim Füllen mit Methanol-Ammoniak.

Der alkalische Chloroform-Rest betrug 2 g; man löste ihn in 6 ccm *n*-HClO₄ und 30 ccm Wasser von 100°, filtrierte bei 0° von gelben Flocken ab und engte ein, wobei wiederholt Flocken bei 0° entfernt wurden. Bei fast völligem Eindunsten im Exsiccator begann Krystallisation, die man durch Anreiben mit 1 ccm 2-*n*. HClO₄ beförderte. Man saugte ab oder brachte auf die Tonplatte: 1 g oder 7.4%. Man löste aus 6 Tln. heißem Wasser zu derben, farblosen Tafeln und oktaeder-artigen Krystallen um: 0.65 g.

C₁₇H₂₀O₄N₂, HClO₄ + 2H₂O (452.5).

Ber. C 45.08, H 5.53, N 6.19, 2H₂O 7.96.

Gef. „ 44.60, 45.07, „ 5.81, 5.50, „ 6.25, 6.49, „ 8.00*.

* 15 mm, 120°.

Das wasser-freie Salz hatte:

$$[\alpha]_D^{15} = +0.69^{\circ} \times 200/1.87 \times d = +73.8^{\circ}/d.$$

Die freie Base isolierte man mit 13.3-*n*. NH₃ und Chloroform und krystallisierte sie aus heißem Benzol zu schwach gelben Prismen und klaren Täfelchen um.

Verlust bei 75° (u. 115°), 15 mm 1.5%; 2.3% (aus Aceton).

0.0971 g Sbst.: 0.2283 g CO₂, 0.0590 g H₂O.

C₁₇H₂₀O₃N₂ (316). Ber. C 64.56, H 6.33. Gef. C 64.12, 64.30, 64.45, H 6.75, 6.42, 6.29.

C₁₇H₂₂O₃N₂ (318). Ber. C 64.15, H 6.93.

Der Körper sintert von 230° an und schmilzt bei 243–245° braun, im Vakuum bei 245–247° dunkelgelb. Er reagiert stark basisch, löst sich leicht in Wasser, Methanol, Chloroform, schwerer in Alkohol (Prismen) und warmem Aceton (sechseitige, derbe Tafeln); sehr schwer in Äther.

Die Oxydation des Tetrahydro-strychnins mit 32 g Chromsäure (24 OH) lieferte mehr als 10% Säure und > 5% Salz der Base, die mit 24 g

⁶⁾ B. 63, 2220 [1930] Druckfehler: 3H₂O.

Chromsäure gab in 1 Stde. eine bräunlich-grüne Lösung; die durch viel Harz erschwerte Aufarbeitung etwa 10% rohe Säure und gegen 2 g im Chloroform, woraus man 0.3 g Perchlorat gewann.

Die Vorbehandlung der Tetrahydrobase mit Ferri-ammonium-sulfat verschlechterte die Ausbeuten.

Oxydation des *O*, *N*-Diacetyl- und *N*-Monacetyl-tetrahydrostrychnins.

2.2 g Di-Derivat ($\frac{1}{200}$ Mol.) in 40 g Wasser und 4 ccm Schwefelsäure versetzte man bei 20° mit 3.15 g Chromsäure (19 OH) in 63 ccm Wasser. Es fiel ein rotgelber, amorpher Niederschlag, der beim Erwärmen harzig wurde und sich bei 60–70° löste. Trotzdem man weiter 2 Stdn. bei 70–90° hielt, war noch Chromsäure vorhanden. Man versetzte heiß mit 10 ccm 13.3-n. NH_3 und 24 g Baryhydrat in Wasser und engte das Filtrat im Vakuum stark ein. Da nichts ausfiel, behandelte man mit Ammoniak und Chloroform. Dieses nahm gegen 0.1 g basischen Stoff auf, woraus man mit Perchlorsäure und Tierkohle 0.02 g Krystalle — 8-seitige Doppelpyramiden und Tafeln — gewann. Ihre Drehung war +99°. Der aus dem Salz zurückgewonnene Körper reagierte nicht mehr basisch.

Die ammoniakalische Schicht wurde fast zur Trockne gebracht; mit Methanol fielen 0.2 g Ammoniumsulfat, aber kein Oxalat. Das alkoholische, auf 1–2 ccm eingengte Filtrat gab mit 3 ccm 2-n. HClO_4 1.2 g bräunliche Krystalle: 55%. Einfach aus Wasser umgelöst, gaben sie 0.5–0.7% C zu wenig, enthielten also wohl noch ein Hydrat oder ein weiter oxydiertes Produkt. Man reinigte deshalb durch Auskochen mit 10 Tln. Wasser und Umlösen des Restes aus 20 Tln. heißem Wasser zu klaren, derben, 4- und 8-seitigen Tafeln und abgeschnittenen Doppelpyramiden. Sie waren bräunlich, auch nach der Behandlung mit Tierkohle. Das Salz war methoxylfrei.

Verlust bei 105° (u. 160°), 15 mm: 0.4–0.6%.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$, HClO_4 (494.5). Ber. C 55.81, H 5.46, N 5.66. Gef. C 55.57, H 5.54, N 5.65.

In Wasser war: $[\alpha]_D^{20} = +0.96^\circ \times 100/0.810 \times d = +118.5^\circ/d$.

Die freie Amino-säure fiel aus 0.75 g Salz in 1 ccm Wasser mit 1.5 ccm *n*-Na(OH) bei 0° bald in derben und domatischen, ganz farblosen Prismen: 0.45 g. Sie reagierten neutral, sinterten bei 180–200° stark, wurden bis 220° schaumig, bei 305° braun unter Zersetzung.

Die Oxydation von 1.9 g Monacetyl-Derivat ($\frac{1}{200}$ Mol.) in 40 ccm Wasser und 4 ccm Schwefelsäure mit nur 2.4 g Chromtrioxyd (14 OH) in 60 ccm Wasser lieferte 1.5 g Perchlorat mit der Drehung +100°/d, das, in derselben Weise wie zuvor gereinigt, 8-seitige Tafeln bildete.

$[\alpha]_D^{20} = +117^\circ/d$.