

Nutsche mit kaltem Petroläther gewaschen und aus Kohlenstofftetrachlorid umkristallisiert oder sublimiert (80°/12 Torr): 7.4 g (61% d.Th.) vom Schmp. 107–108°.

$C_3H_4O_2NCl$ (121.5) Ber. C 29.63 H 3.29 N 11.52 Gef. C 29.62 H 3.40 N 11.53

Oxim (Chlormethylglyoxim): Durch Versetzen einer konz. wäbr. Lösung von Chlorisonitroso-aceton mit Hydroxylaminhydrochlorid-Lösung: Nadeln aus Wasser vom Schmp. 181–182°.

$C_3H_5O_2N_2Cl$ (136.5) Ber. C 26.39 H 3.69 N 20.52 Gef. C 26.58 H 3.82 N 20.62

Nitrosierung von α -Chlor-acetessigester: Eine Lösung von 16.4 g α -Chlor-acetessigester in 80 ccm chlorwasserstoffgesättigtem Äther wird unter Kühlung anteilweise mit 12 g Isoamylnitrit versetzt. Das Gemisch bleibt unter Feuchtigkeitsausschluß stehen, bis es hellgelb geworden ist. Dann wird i. Vak. (zuletzt bei 100°) eingedampft. Der Rückstand erstarrt beim Abkühlen und wird nach dem Waschen mit Petroläther aus Kohlenstofftetrachlorid umkristallisiert. 8.9 g (59% d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 80°. Identisch mit α -Chlor- α -isonitroso-essigsäure-äthylester.

$C_4H_6O_3NCl$ (151.5) Ber. C 31.70 H 3.99 Cl 23.40 Gef. C 31.74 H 3.94 Cl 23.46

Das unter Normaldruck bis 60° übergehende Destillat wurde mit Wasser ausgeschüttelt und darin Essigsäure als *p*-Nitrobenzylester nachgewiesen.

Nitrosierung von γ -Chlor-acetessigester: a) Ausführung wie beim α -Chlor-acetessigester. Beim Eindampfen i. Vak. hinterbleibt ein gelbliches Öl, das sich schon in der Kälte langsam unter Chlorwasserstoffabspaltung zersetzt. Bei der Destillation unter 2 Torr geht bei ungefähr 90° ein farbloses Öl über, welches alsbald erstarrt. Gleichzeitig sublimiert Ammoniumchlorid. Der in feinen Nadelchen kristallisierte Isoxazolone-(4)-carbonsäure-(3)-äthylester ist nach mehrfachem Umkristallisieren aus Petroläther (50–70°) chlorfrei und trotz des unscharfen Schmelzpunkts (69–73°) rein.

$C_6H_8O_4N$ (157.1) Ber. C 45.86 H 4.48 N 8.91 Gef. C 46.02 H 4.51 N 8.72

b) 20.5 g γ -Chlor-acetessigester in 150 ccm Wasser mit 10.5 g Natriumhydroxyd werden in einer Flasche mit Schliffstopfen in der Kälte vorsichtig mit der Lösung von 8.6 g Natriumnitrit in 25 ccm Wasser versetzt. Nach 48stdg. Schütteln wird mit 6*n* H₂SO₄ angesäuert und die klare gelbliche Lösung mit Äther extrahiert. Der Äther hinterläßt 10 g (70%) Chloressigsäure vom Schmp. 64°.

In getrennten Proben der wäbr. Phase lassen sich nach mehrstdg. Erwärmen auf dem Wasserbad Glyoxylsäure als Semicarbazon (Schmp. 232–233°, aus Wasser umkrist.) und als 2.4-Dinitro-phenylhydrazon (Schmp. 188–189°, aus Alkohol) sowie Hydroxylamin als Nickelsalz des Diacetyldioxims nachweisen.

21. Hans-G. Boit, Lieselotte Paul und Wolfgang Stender: Die Konstitution des Homolycorins und des Lycorenins (VII. Mitteil. über Amaryllidaceen-Alkaloide¹⁾)

[Aus dem Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin]

(Eingegangen am 13. November 1954)

Durch die Oxydation von Lycorenin zu der Lacton-Base Homolycorin wird für das erstere die Lactol-Struktur I bestätigt und für das letztere die Konstitution II abgeleitet.

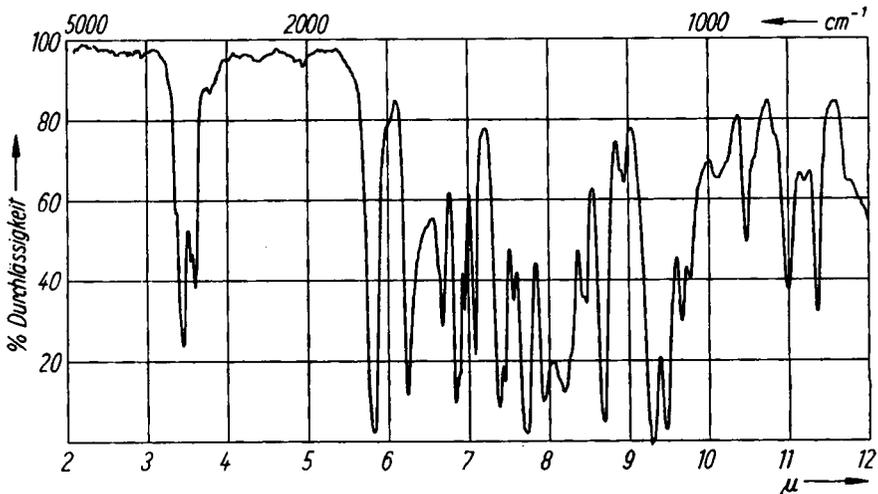
In der II. Mitteil.²⁾ haben wir über die Isolierung eines Alkaloids C₁₈H₂₁O₄N vom Schmp. 175° aus *Leucojum vernum* und *Narcissus poeticus* var. *ornatus* berichtet, das in seinen Eigenschaften befriedigend mit Homolycorin und mit

¹⁾ VI. Mitteil.: H. G. Boit, Chem. Ber. 87, 1704 [1954].

²⁾ H. G. Boit, Chem. Ber. 87, 681 [1954].

Narcipoetin übereinstimmte. Inzwischen war es uns möglich, das Alkaloid mit authentischem Homolycorin³⁾ unmittelbar zu vergleichen und die Identität beider zu bestätigen.

Homolycorin ist von H. Kondo und K. Tomimura⁴⁾ als tertiäre Base der Zusammensetzung $C_{19}H_{23}O_4N$ mit einer *N*-Methyl-Gruppe, 2 Methoxy- und 2 alkoholischen Oxy-Gruppen beschrieben worden. Abgesehen davon, daß unsere Analysen der um CH_2 ärmeren Formel $C_{18}H_{21}O_4N$ entsprachen²⁾, konnten wir bei Acetylierungsversuchen unter verschiedenen Bedingungen das vermeintliche Diacetyl-Derivat vom Schmp. 173° nicht erhalten, sondern gewannen stets den Ausgangsstoff unverändert zurück. Wir haben daraufhin das Infrarot-Spektrum des Homolycorins aufgenommen und festgestellt, daß



IR-Spektrum von Homolycorin (in Kohlenstofftetrachlorid)

es keine Hydroxyl-Bande im Gebiet $2.7\text{--}3.0\ \mu$ aufweist, jedoch eine starke Carbonyl-Absorption bei $5.82\ \mu$ zeigt. Da sich aus dem chemischen Verhalten des Alkaloids keine Anzeichen für das Vorliegen einer Keton- oder Aldehyd-Funktion ergaben, konnte diese Bande nur von einer Ester- oder Lacton-Gruppe herrühren, die sich in Konjugation zu einer $C=C$ -Doppelbindung oder einem Benzolring befinden mußte. Die Verseifung des Homolycorins lieferte in der Tat eine Säure, die beim Versuch ihrer Isolierung und Reindarstellung leicht wieder in den Ausgangsstoff zurückverwandelt wurde und daher wahr-

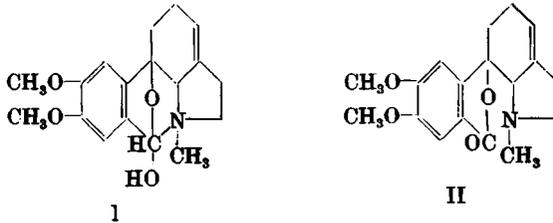
³⁾ Für die Übersendung einer Probe dieses Alkaloids sind wir Hrn. Prof. Kondo zu Dank verpflichtet.

Das von uns ebenfalls aus *Leucojum vernum* isolierte Galanthamin²⁾ ist fast gleichzeitig von N. F. Proskurnina und A. P. Jakowlewa in *Galanthus Woronowi* sowie von S. Uyeo in *Lycoris radiata* entdeckt worden. Wir danken Hrn. Prof. Uyeo für diesen Hinweis und für die Übersendung einer Probe des von ihm als Lycoremin bezeichneten Alkaloids, das sich durch direkten Vergleich als identisch mit unserem Galanthamin erwies.

⁴⁾ J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 49, 76 [1929]; C. 1929 II, 1013.

scheinlich eine γ - oder δ -Oxysäure darstellte. Damit konnte die Anwesenheit einer Lacton-Gruppe als sicher gelten, wobei unentschieden blieb, ob diese zu dem zweifellos vorhandenen Benzolring oder zu der durch Hydrierung nachweisbaren Doppelbindung konjugiert war.

Da Abbauprobe am Homolycorin wegen der geringen zur Verfügung stehenden Menge zunächst zurückgestellt werden mußten, suchten wir nach möglichen strukturellen Beziehungen zu anderen Amaryllidaceen-Alkaloiden, um auf diese Weise Anhaltspunkte für seine Konstitution zu gewinnen. Hier kam in erster Linie das als Begleiter des Homolycorins in *Lycoris radiata*⁵⁾ und *Narcissus poeticus* var. *ornatus*²⁾ auftretende Lycorenin ($C_{18}H_{22}O_4N$) in Betracht, für welches kürzlich E. Wenkert und J. H. Hansen⁶⁾ die Struktur I vorgeschlagen haben, die wohl die Abbauergebnisse von H. Kondo und Mitarbb.⁷⁾ am besten wiederzugeben vermag. Die naheliegende Annahme, daß Homolycorin das dem Lactol I entsprechende Lacton darstellt, konnten wir auf ihre Richtigkeit prüfen, als wir bei der Aufarbeitung von *Narcissus Pseudonarcissus* in den Besitz einer größeren Menge Lycorenin gelangten⁸⁾. Lycorenin wurde mit Kaliumdichromat in Schwefelsäure oxydiert und lieferte in guter Ausbeute eine Base, die tatsächlich mit Homolycorin identisch war. Damit kann die Lactol-Natur des Lycorenins als gesichert gelten und dem Homolycorin die Konstitution II zugeschrieben werden.



Beschreibung der Versuche

Hydrierung von Homolycorin: 0.2 g Homolycorin in 15 ccm Alkohol verbrauchen bei Raumtemp. i. Ggw. von 50 mg Platinoxid während 1½ Stdn. ungefähr 15 ccm Wasserstoff; Zugabe von neuem Katalysator führt zu keiner weiteren Aufnahme. Beim Einengen der vom Platin befreiten Lösung kristallisieren 0.1 g Dihydrohomolycorin in flachen Prismen und Tafelchen, die aus wenig Aceton zu spitzen Prismen vom Schmp. 188° umgelöst werden. Kein Verlust bei 100° i. Hochvakuum.

$C_{18}H_{22}O_4N$ (317.4) Ber. C 68.12 H 7.30 Gef. C 67.82 H 7.20

Die Mutterlauge der 0.1 g hinterläßt beim Eindampfen ein Harz, aus dem man nach 24stdg. Behandlung mit Methyljodid durch Verreiben mit Methanol 0.03 g Kristalle isoliert. Diese werden aus Methanol zu langen Prismen vom Schmp. 290–291° (Zers.) umgelöst und zur Analyse bei 100° i. Hochvakuum getrocknet. In ihnen scheint ein Tetrahydrohomolycorin-jodmethylat vorzuliegen.

$C_{19}H_{28}O_4NJ$ (461.3) Ber. C 49.46 H 6.12 Gef. C 49.25 H 5.99

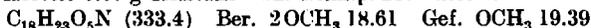
⁵⁾ H. Kondo, K. Tomimura u. S. Ishiwata, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 52, 51 [1932]; C. 1932 II, 877. ⁶⁾ Chem. and. Ind. 1954, 1262.

⁷⁾ Annu. Rep. ITSU Lab. 3, 55 [1952], und frühere Mitteilungen.

⁸⁾ Neben Lycorenin wurden Haemanthamin, Galanthamin (Lycoremin) und geringe Mengen Lycorin isoliert.

Verseifung von Homolycorin: Man erhitzt 0.2 g Homolycorin mit der Lösung von 1.0 g Natriumhydroxyd in 10 ccm Alkohol 3 Stdn. auf dem Dampfbad, bis eine Probe beim Verdünnen mit Wasser klar bleibt, versetzt dann mit Wasser, verdampft die Hauptmenge des Alkohols i. Vak. und schüttelt mit Chloroform aus, das beim Verdampfen keinen nennenswerten Rückstand hinterläßt. Eine Hälfte der wäbr.-alkal. Lösung wird mit Salzsäure schwach angesäuert, i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Aceton verrieben, wobei 0.09 g kristallisieren, die nach dem Umlösen aus Wasser für sich und im Gemisch mit Homolycorin-hydrochlorid bei 280–282° (Zers.) schmelzen.

Die zweite Hälfte der wäbr.-alkal. Lösung neutralisiert man mit Essigsäure, dampft i. Vak. zur Trockne und extrahiert mit Chloroform, dessen Verdampfungsrückstand beim Verreiben mit Aceton 0.07 g Kristalle vom Schmp. 217° liefert.



Der Stoff wird durch Erwärmen mit wäbr. oder methanol. Salzsäure fast quantitativ in Homolycorin-hydrochlorid verwandelt.

Homolycorin aus Lycorenin: Man trägt in die warme Lösung von 0.5 g Lycorenin in 5 ccm 18-proz. Schwefelsäure portionsweise 0.33 g Kaliumdichromat ein und erwärmt 15 Min. auf dem Dampfbad. Beim Abkühlen kristallisieren 0.52 g Homolycorin-sulfat in länglichen Blättchen, die nach dem Umlösen aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle gegen 255° (Zers.) schmelzen. Die Mutterlauge der 0.52 g extrahiert man nach dem Ammoniakalischmachen mit Chloroform und verreibt dessen Verdampfungsrückstand mit verd. Salzsäure, wobei 0.1 g Homolycorin-hydrochlorid kristallisieren, die nach dem Umlösen aus Wasser bei 283–284° (Zers.) schmelzen.

Die aus der heißen wäbr. Lösung des gereinigten Sulfats oder Hydrochlorids durch Ammoniak gefällte Base schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Aceton + Wasser für sich und im Gemisch mit Homolycorin (Schmp. 175°) bei 174°; $[\alpha]_D^{25}$: +68° ($c = 0.77$, in absol. Alkohol).

22. Friedhelm Korte und Hans Machleidt: Synthesen in der Pyranreihe, I. Mitteil.: Die Umlagerung von α -Oxymethylen- δ -lactonen zu 2-Methoxy-tetrahydropyran-carbonsäure-(3)-estern

[Aus der Biochemischen Abteilung des Chemischen Staatsinstitutes der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 13. November 1954)

α -Oxymethylen- β -methyl- δ -caprolacton lagert sich in 3% Chlorwasserstoff enthaltendem Methanol zu 2-Methoxy-3-carbomethoxy-4,6-dimethyl-tetrahydropyran um; hieraus entsteht i. Ggw. von H⁺ unter Abspaltung von Methanol der 4,6-Dimethyl-5,6-dihydro-4-H-pyran-carbonsäure-(3)-methylester. Analog führt die Umlagerung von α -Oxymethylen- γ -butyrolacton über das 2-Methoxy-3-carbomethoxy-tetrahydrofuran zum 4,5-Dihydrofuran-carbonsäure-(3)-methylester.

Vor kurzem wurde auf Grund von Abbauprodukten eine Konstitutionsformel für das Gentiopikrin vorgeschlagen¹⁾, deren Bestätigung durch Synthese noch aussteht. Es war daher von Interesse, einen Syntheseweg für das stabilste Abbauprodukt, das Hexahydrogentiogenin (I), zu finden. Die wenigen bisher bekannten Pyransynthesen sind in diesem Zusammenhang nicht an-

¹⁾ F. Korte, (Chem. Ber. 87, 512, 769 [1954].)