

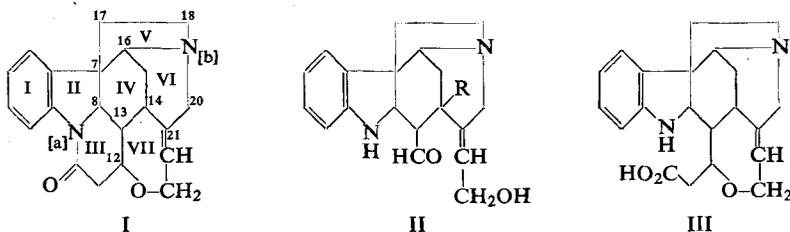
HANS-JOACHIM TEUBER und ERICH FAHRBACH

**Die Basen $C_{21}H_{20}N_2O_3$ und $C_{21}H_{20}N_2O_4$ aus Isostrychninsäure;
ihre Darstellung, Umsetzungen und Struktur
als β -Methylen-indolenin-Derivate*)**

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg
(Eingegangen am 16. Dezember 1957)

Durch die Einwirkung von Persäuren oder Kalium-nitrosodisulfonat auf Isostrychninsäure entstehen neben anderen Produkten die Basen $C_{21}H_{20}N_2O_3$ und $C_{21}H_{20}N_2O_4$, von denen die letztere phenolischen Charakter besitzt. Beide Basen sind Fünfringlactone und enthalten eine β -Methylen-indolenin-Struktur. Bei der katalytischen Hydrierung gehen sie in Di- und Tetrahydroderivate über, die vollaromatische Indole sind. In den Lactonbasen sind Ring IV und V des Strychningerüsts unter Öffnung der 7.16-Bindung zu einem neungliedrigen Ring verschmolzen. — Die Reaktionen der Basen werden beschrieben, ihre Spektren und Bildungsweise diskutiert. Auf die Bedeutung der Indoliden-methan-Struktur für die Chemie der Indolalkaloide sowie für präparative Zwecke wird hingewiesen.

Der einer Hexahydrocarbazol-Struktur angehörende Ring IV des Strychningerüsts (I) ist infolge seiner zentralen Stellung — er wird durch fünf angrenzende Ringe abgeschirmt — wenig reaktionsbereit. Abgesehen von der Möglichkeit, an C-16 unter Mitwirkung des benachbarten tertiären Stickstoffs eine Hydroxygruppe einzuführen (Monohydroxy- oder Pseudostrychnin), läßt sich Ring IV gewöhnlich erst dann zur Reaktion bringen, nachdem angeschlossene Ringe geöffnet bzw. abgebaut¹⁾ worden sind.



Dennoch haben wir versucht, auch ohne Abbau an einem der tertiären Kohlenstoffatome des Ringes IV (C-13, C-14) eine Sauerstofffunktion einzuführen. Allein auf Grund des tertiären Charakters dieser C-Atome wären Reaktionen denkbar²⁾, die

*) Indoliden-Derivate, I. Mitteil. 1) Wie z. B. beim Abbau zum Curbin.

2) Es sei daran erinnert, daß die Haftstelle der Sulfogruppe in den von H. LEUCHS und Mitarbeitern untersuchten Strychnin- und Brucinsulfosäuren noch ungewiß ist. Möglicherweise kommen diese Derivate durch radikalische Substitution tertiärer Zentren zustande. Dasselbe gilt für das von H. LEUCHS (Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 731 [1940]) aufgefundene Pseudostrychnon, $C_{21}H_{20}N_2O_4$, über dessen vierte Sauerstofffunktion (Bindungsart und Lokalisation) nichts bekannt ist.

noch durch die Dehydrierung benachbarter Bindungen unterstützt werden könnten.

Auch hatten wir gehofft, durch entsprechende Versuche Anhaltspunkte für oder gegen jene Hypothese zu gewinnen, nach der das Quebracho-Alkaloid Aspidospermin gleichsam zu den Strychnosalkaloiden zu zählen sei.

Die Schwierigkeit, den bereits vorhandenen funktionellen Gruppen des Ringes IV nachträglich weitere Substituenten hinzuzufügen, schließt nicht aus, daß Ring IV in einem biogenetisch früheren Stadium der Bildung strychninähnlicher Verbindungen über zusätzliche Liganden, insbesondere eine Sauerstofffunktion, verfügt. Diese Möglichkeit ziehen H. T. OPENSHAW und Mitarbeiter in Betracht, wenn sie annehmen, daß sich Aspidospermin³⁾, $C_{22}H_{30}N_2O_2$, dessen Konstitution erst teilweise bekannt ist, ähnlich wie Strychnin von der Vorstufe des sog. Wieland-Gumlich-Aldehyds (II, R = H) ableitet.

Nach dieser Vorstellung soll das Kohlenstoffatom 14 des Aldehyds eine Hydroxygruppe tragen (II, R = OH)⁴⁾, die zu einer Aldolspaltung und folgenden Crotonisierung des Ketoaldehyds Anlaß gibt, wodurch ein vom Strychningerüst verschiedenes Ringsystem entsteht.

Um die Reaktionsbereitschaft des Ringes IV zu erhöhen, wurde der Lactamring des Strychnins hydrolytisch geöffnet und danach getrachtet, die Hexahydrocarbazol- zur Tetrahydrocarbazolenin-Struktur zu dehydrieren. Strychninabkömmlinge mit einem Carbazoleningerüst sind bisher nicht dargestellt worden. Ähnliche Verbindungen spielen jedoch bei anderen, verwandten Alkaloiden (z. B. aus Calebassen-Curare⁵⁾, Akuammicin⁶⁾) eine bemerkenswerte Rolle. Um auch in saurer Lösung dehydrieren zu können, wurde als Ausgangsmaterial die Isostrychninsäure (III) gewählt und diese gegenüber der Strychninsäure (III) vorgezogen, da bei jener aus sterischen Gründen⁷⁾ ein Lactamringschluß als Konkurrenzreaktion in saurer Lösung nicht zu befürchten ist. Als Dehydrierungsmittel, das zugleich oxydierend wirken sollte, wurden Perameisen- und Peressigsäure, Wasserstoffperoxyd und Kalium-nitrosodisulfonat verwendet.

Obwohl wir zunächst nur mit der Bildung von Aminosäuren als Reaktionsprodukten der Isostrychninsäure gerechnet hatten, haben wir auch rein basische Stoffe isoliert. Über diese wird im folgenden berichtet.

DIE DARSTELLUNG DER BASEN $C_{21}H_{20}N_2O_3$ UND $C_{21}H_{20}N_2O_4$

Läßt man auf Isostrychninsäure, $C_{21}H_{24}N_2O_3$, (vgl. Abbild. 2) eine Mischung von Ameisensäure und 30-proz. Wasserstoffperoxyd in Gegenwart von wenig Kobalt(II)-acetat als Katalysator einwirken, so erhält man durch Aufarbeiten mit Hydrogencarbonat und Chloroform außer N_a -Formyl-isostrychninsäure, $C_{22}H_{24}N_2O_4 + 5 H_2O$, die eine positive OTTO-Reaktion gibt, zwei gut kristallisierte, farblose Basen, $C_{21}H_{20}N_2O_3$ und $C_{21}H_{20}N_2O_4$, vom Schmp. gegen 270 bzw. 290°. Die Ausbeuten betragen 3–6%

³⁾ A. J. EVERETT, H. T. OPENSHAW und G. F. SMITH, J. chem. Soc. [London] 1957, 1120; dort weitere Literaturangaben; vgl. auch H. CONROY, P. R. BROOK, M. K. ROUT und N. SILVERMAN, J. Amer. chem. Soc. 79, 1763 [1957]; B. WITKOP, ebenda 79, 3193 [1957].

⁴⁾ Außerdem ist die ungesättigte Seitenkette =CH·CH₂OH durch den Äthylrest zu ersetzen. — Der Aldehyd II (R = H) liegt in der Halbacetalform vor.

⁵⁾ P. KARRER und H. SCHMID, Angew. Chem. 67, 361 [1955]. ⁶⁾ Vgl. Fußnote ³⁾.

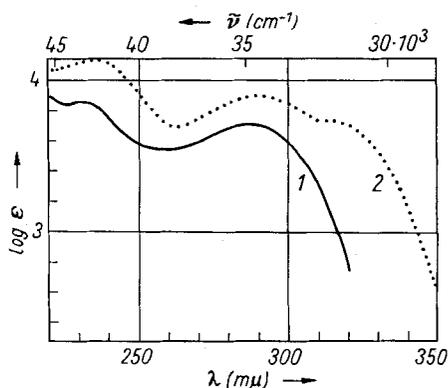
⁷⁾ H.-G. BOIT, Chem. Ber. 84, 16 [1951]; SIR R. ROBINSON und J. E. SAXTON, J. chem. Soc. [London] 1952, 982.

d. Th. Der zweite der beiden basischen Stoffe ist zum Unterschied vom ersten in Chloroform schwer, in verd. Natronlauge leicht löslich, gibt mit konz. Salpetersäure eine Rotfärbung und löst sich in 4–6 *n* HCl oder Schwefelsäure gelb. Die sauerstoffärmere Base reagiert beim Tüpfeln mit Cer(IV)-sulfat-Lösung unter Purpurfärbung, nicht hingegen wie die andere mit Salpetersäure; Eisen(III)-chlorid in konz. Schwefelsäure färbt blau. Beide Basen sind linksdrehend und zeigen keine OTTO-Reaktion. Das Löslichkeitsverhalten in Säuren sowie gewisse Schwierigkeiten bei der Darstellung eines Monoperchlorats — ein solches wurde bisher nur von der sauerstoffreicheren Verbindung erhalten — deuten auf das Vorliegen von mehrsaurigen Basen hin.

Nach der Einwirkung von Peressigsäure auf Isostrychninsäure erhält man ebenfalls die Base $C_{21}H_{20}N_2O_3$, wenn in Abwesenheit von Kobaltionen oxydiert und zusätzlich mit schwefliger Säure aufgearbeitet wird (Reduktion von Aminoxydgruppen). Das Produkt fällt in reinerer Form als im Perameisensäureansatz an, da keine Phenolbase gebildet wird. Die Ausbeute beträgt mehr als 15% d. Th. Mit Kobaltacetat entsteht auch hier überwiegend die sauerstoffreichere Verbindung $C_{21}H_{20}N_2O_4$.

Über Nebenprodukte, insbesondere einen als Perchlorat isolierten Stoff der Zusammensetzung $C_{21}H_{22}N_2O_5$ vgl. den experimentellen Teil. Trotz der spektralen Ähnlichkeit dieser Substanz mit der Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ (Abbild. 1) liegt keine entsprechende Aminosäure vor. Der Stoff enthält eine Aminoxyd- oder Hydroperoxyd-Gruppierung, jedoch kein phenolisches Hydroxyl und zeigt keine Halochromie.

Abbild. 1
Absorptionsspektren von
Verbindung $C_{21}H_{22}N_2O_5 \cdot HClO_4$
aus Isostrychninsäure und
Peressigsäure (ohne Co^{II} -Zusatz),
Nebenprodukt von VI
(in absol. Methanol) — (1),
Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ (VII)
(in 80-proz. Methanol) (2)



Wasserstoffperoxyd in wäßrig-schwefelsaurer Lösung läßt etwa 1% Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ und 1,5% eines gut kristallisierten, bisher nicht identifizierten, basischen Stoffes entstehen, der mit Salpetersäure ähnlich wie die Verbindung $C_{21}H_{20}N_2O_4$ unter Rotfärbung reagiert, dennoch aber nicht mit dieser identisch ist.

Die Untersuchung der neuen Basen $C_{21}H_{20}N_2O_3$ und $C_{21}H_{20}N_2O_4$ wurde dadurch begünstigt, daß die sauerstoffreichere in wesentlich höherer Ausbeute als nach den anderen Verfahren, nämlich zu etwa 25%, gewonnen werden kann, wenn man zwei Moleküle Kalium-nitrosodisulfonat, $ON(SO_3K)_2$, in schwach saurer Lösung auf Isostrychninsäure einwirken läßt. Nach zweitägigem Stehenlassen und Abtrennen eines inzwischen ausgefallenen, blauviolettten Stoffes wird die Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ durch

Aufarbeiten mit Hydrogencarbonat und Chloroform isoliert. Sie ist in allen Eigenschaften einschließlich des Infrarotspektrums mit dem Produkt der Persäureoxydation identisch, liefert u. a. auch das gleiche Perchlorat und Monojodmethylat.

Das während der Reaktion ausgefallene blauviolette Pulver, eine Aminosäure, wurde durch Veresterung mit methanolischer Salzsäure zu reinigen gesucht. Der Stoff wurde durch die Esterbildung in organischen Lösungsmitteln löslich. Umfällen ergab jedoch nur wieder ein pulvriges Material, dessen Analyse der Formel $C_{20}H_{22}N_2O_5$ entsprach. Da es unwahrscheinlich ist, daß der Monomethylester eines Abbauprodukts (Verlust von zwei Kohlenstoffatomen) vorlag, dürfte es sich um ein Derivat einer C_{22} -Esterbase gehandelt haben, das noch mehr als fünf Sauerstoffatome enthält. Das UV-Spektrum ist durch ein breites Maximum um $510m\mu$ gekennzeichnet.

DIE STRUKTUR DER BASEN $C_{21}H_{20}N_2O_3$ UND $C_{21}H_{20}N_2O_4$

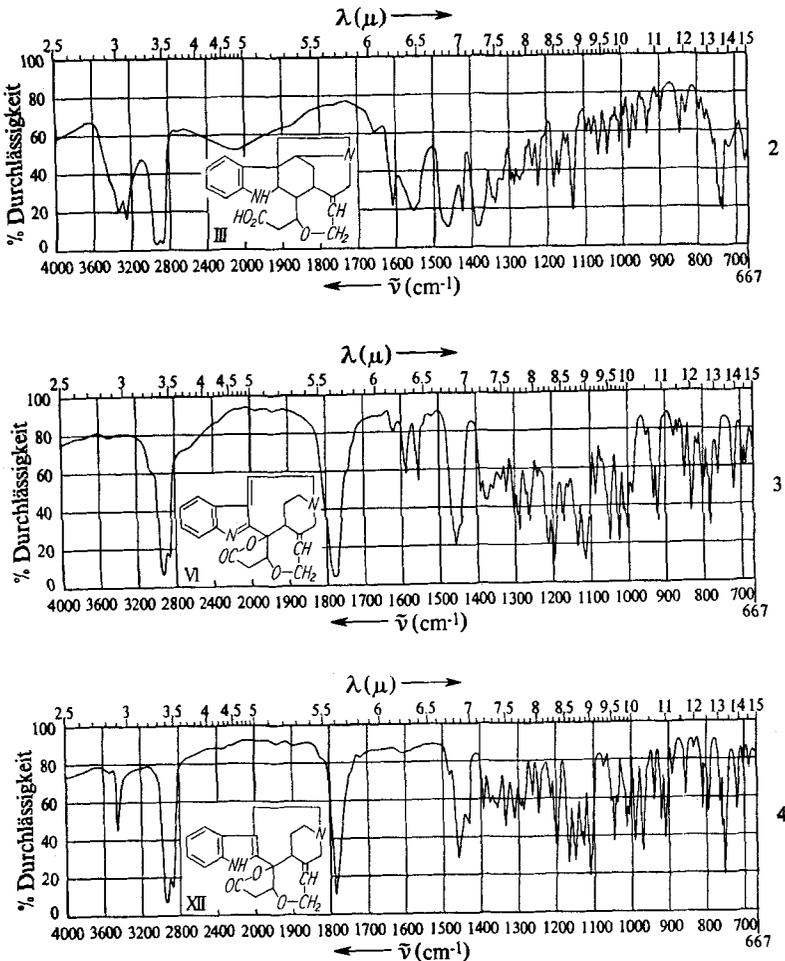
Das Ausbleiben einer Rot- oder Violettfärbung mit Dichromat-Schwefelsäure (negative OTTO-Reaktion) beweist unter der Voraussetzung einer freien *p*-Stellung zum aromatisch gebundenen Stickstoff, daß die Carboxygruppe der neuen Basen nicht durch Lactambildung neutralisiert ist. Da die Base $C_{21}H_{20}N_2O_3$ dieselbe Zahl an Sauerstoffatomen wie Isostrychninsäure enthält und eine Reduktion der Carboxygruppe ausgeschlossen ist, trifft die Voraussetzung der freien *p*-Stellung zumindest für die sauerstoffärmere Verbindung zu, die somit einen Lactonring enthält. Die Infrarotspektren mit ihrer starken Bande bei $5.60-5.62\mu$ (Abbild. 3) beweisen, daß beide Basen gesättigte Fünfringlactone sind.

Die Zerewitinoff-Bestimmung in Pyridin ergibt einen Gehalt von einem bzw. zwei aktiven Wasserstoffatomen. Da das Infrarotspektrum der Base $C_{21}H_{20}N_2O_3$ eine OH- oder NH-Funktion vermissen läßt, wird das positive Ergebnis der Zerewitinoff-Analyse der Gegenwart der Lactongruppierung zuzuschreiben sein. Diese Gruppierung dürfte sich gegenüber Grignard-Verbindungen ähnlich wie der Lactamring des Strychnins und Brucins verhalten, der bekanntlich ebenfalls ein aktives Wasserstoffatom liefert⁸⁾. Allerdings konnten wir bisher nicht, wie dies beim Strychnin z. B. durch Kondensation mit Benzaldehyd möglich ist, auf präparativem Wege das Vorhandensein einer reaktiven Methylengruppe nachweisen.

Der bei der Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ gefundene zweite aktive Wasserstoff liegt in Form einer phenolischen Hydroxygruppe vor, wie die Alkalilöslichkeit, Farbreaktionen mit Oxydationsmitteln, die Bildung eines Monoacetylderivats, der gegenüber der „ O_3 -Base“ höhere Schmelzpunkt und die geringere Löslichkeit in Chloroform — die beiden letztgenannten Eigenschaften deuten auf einen stärker polaren Charakter (Phenolbetain) hin — sowie die Ultraviolett- und Infrarotspektren beweisen. Eine Aminoxydgruppe ist in der Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ nicht enthalten.

⁸⁾ H. WIELAND und F. HÖLSCHER, Liebigs Ann. Chem. **500**, 70 [1933]; daß Lactone und Carbonylverbindungen speziell bei der Bestimmung in Pyridin einen positiven Zerewitinoff-Wert ergeben, ist bekannt. Vgl. P. W. CLUTTERBUCK, H. RAISTRICK und F. REUTER, Biochem. J. **29**, 300 [1935]; M. S. KHARASCH und O. REINMUTH, Grignard Reactions of Nonmetallic Substances, Prentice-Hall, New York 1954; vgl. auch D. E. EDWARDS und TARA SINGH, Canadian J. Chem. **32**, 683 [1954], dort S. 688 ($H_{akt.}$ bei 5.6-Dihydro-2-pyridonen).

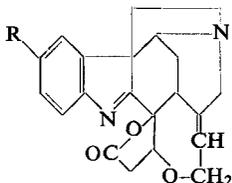
Daß im Ansatz mit Perameisensäure bereits die eigentlichen Basen und nicht ihre Aminoxyde isoliert werden, beruht offenbar auf der reduzierenden bzw. den Oxydationsvorgang puffernden Wirkung der Ameisensäure. Diese Säure wird anscheinend leichter oxydiert als der tertiäre Alkaloidstickstoff. Im übrigen schließt die geringe Ausbeute an Lactonbasen nicht aus, daß auch Aminoxyde entstehen. Immerhin fällt auf, daß die gegenüber den Lactonbasen in wesentlich höherer Ausbeute gebildete *N*-Formyl-isostrychninsäure ebenfalls nicht in der Aminoxydform, sondern als tertiäres Amin anfällt.



Abbild. 2. Infrarotspektrum von Isostrychninsäure (III) (Paraffin-Einbettung)

Abbild. 3 und 4. Infrarotspektren von Base $C_{21}H_{20}N_2O_3$ (VI) und Dihydrobase $C_{21}H_{22}N_2O_3$ (XII) (Paraffin-Einbettung). Die analogen Infrarotspektren der Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ (VII) und ihres Dihydroderivats (XIII) werden in der Kartei „Dokumentation der Molekülspektroskopie“, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., Butterworths Scientific Publications, London W. C. 2, wiedergegeben.

Die genannten Daten legen den Schluß nahe, die Basen $C_{21}H_{20}N_2O_3$ und $C_{21}H_{20}N_2O_4$ als IV und V zu formulieren.

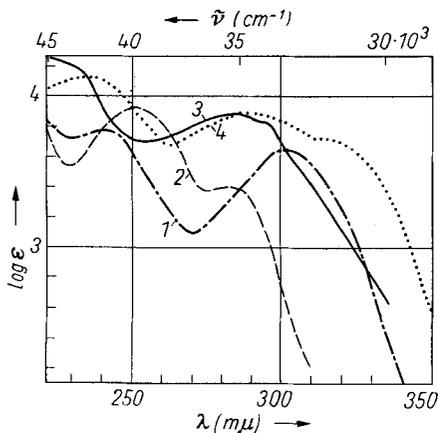


IV: $C_{21}H_{20}N_2O_3$ (R = H)

V: $C_{21}H_{20}N_2O_4$ (R = OH)

Das Vorhandensein einer Indoleningruppierung ist nicht nur theoretisch zu erwarten, sondern folgt auch aus dem Verhalten der Stoffe als mehrsaurigen Basen, dem Fehlen einer NH-Funktion, der Reduzierbarkeit und den Polarogrammen. Trotzdem ergeben sich Widersprüche, wenn man die Spektren betrachtet.

In Abbild. 5 sind die Absorptionsspektren der Isostrychninsäure, ihres N_a -Formylderivats sowie der beiden Lactonbasen wiedergegeben. Das Spektrum der Isostrychninsäure entspricht demjenigen eines Hexahydrocarbazols. Es ist im N -Formylderivat in bekannter Weise abgewandelt, wodurch es mit dem Spektrum des Strychnins nahezu identisch wird.



Abbild. 5

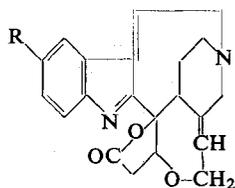
Absorptionsspektren von Isostrychninsäure
(in $n/10$ NaOH) - - - (1),
 N -Formyl-isostrychninsäure
(in absol. Methanol) — — — (2),
Base $C_{21}H_{20}N_2O_3$ (VI)
(in 80-proz. Methanol) ——— (3),
Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ (VII)
(in 80-proz. Methanol) ····· (4);
vgl. auch Abbild. 6

Die Base $C_{21}H_{20}N_2O_3$ absorbiert in alkoholischer Lösung nicht wie andere Indolenine bei 255–260 $m\mu$ ⁹⁾, sondern wesentlich längerwellig bei 284 $m\mu$ (mit einem Nebenmaximum bei 291 $m\mu$). Dieser Unterschied kann nur durch die Anwesenheit einer konjugierten Doppelbindung¹⁰⁾ erklärt werden, die, da C-13 blockiert und somit eine astraphloxinähnliche Teilstruktur nicht möglich ist, vom Indolenin- β -kohlenstoffatom ausgehen muß. Voraussetzung ist dabei, daß einer der beiden am quartären Zentrum haftenden Reste abgespalten wird. Zweifellos wird die vom

⁹⁾ Dies ist der Fall z. B. beim 2.3.3-Trimethyl-indolenin (P. GRAMMATICAKIS, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **210**, 569 [1940]); ebenso beim 11-Äthyl-tetrahydrocarbazolenin sowie bei Indoleninen mit einem Spiro- β -kohlenstoffatom (B. WITKOP und J. B. PATRICK, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1558 [1951]): vgl. auch Fußnote ⁵⁾.

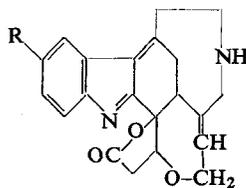
¹⁰⁾ Die bathochrome Wirkung anderer in Nachbarschaft zum Indolenin-Chromophor befindlicher Substituenten ist wesentlich geringer. Ein entsprechender Effekt der Sauerstofffunktion an C-13 wird durch die Esterbildung aufgehoben.

Spiro-kohlenstoffatom C-7 zum benachbarten Brückenkopf C-16 führende Bindung gelöst — andernfalls käme man in Widerspruch zur BRÉDTSchen Regel¹¹⁾ —, so daß den Lactonbasen die Strukturen VI und VII zukommen, die durch die Spektren bestätigt werden. Da tertiäre Basen vorliegen, scheidet eine durch Retropinakolinumlagerung gebildete Struktur VIII aus.



VI: $C_{21}H_{20}N_2O_3$ (R = H)

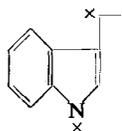
VII: $C_{21}H_{20}N_2O_4$ (R = OH)



VIII

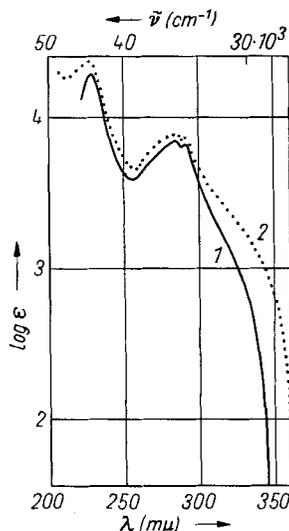
Die Infrarotspektren (Abbild. 3) sind mit den Formeln VI und VII in Übereinstimmung. Die für *p*-Hydroxy- oder Alkoxy-indolenine zu erwartende intensive Doppelbande bei etwa 6.23 und 6.32 μ ¹²⁾ ist im vorliegenden Fall dahingehend abgewandelt, daß eine der beiden Nachbarschwingungen nach längeren Wellen (bis zu 6.45 μ) verschoben ist. Die Konjugation des Indolenin-Chromophors¹³⁾ ist hierfür verantwortlich.

Die Base $C_{21}H_{20}N_2O_3$ läßt im γ -Schwingungsbereich (Abbild. 3) die für *o*-disubstituierte Benzolderivate charakteristische Bande zwischen 13 und 13.5 μ vermissen. Beim Dihydroderivat (Abbild. 4) ist diese Frequenz jedoch vorhanden. Die Banden im Bereich von 8–9 μ dürften durch die C—O-Schwingungen teils des Lactonringes, teils der Äthergruppe verursacht sein. Das Fehlen einer Absorption bei 11.2–11.3 μ (Abbild. 3) schließt die Anwesenheit einer exocyclischen Methylengruppe aus. Die Banden nahe bei 12 μ (Abbild. 3) verdanken ihre Entstehung möglicherweise trisubstituierten Doppelbindungen $>C=CH-$, wie sie in VI und VII je zweimal vorhanden sind.



Das UV-Doppelmaximum von VI bei 284 und 291 $m\mu$ (Abbild. 6) läßt an eine entkoppelte, indolähnliche Struktur denken (nebenstehend).

In VII ist dieses Maximum nach größeren Wellenlängen verschoben. Eine Schulter bei 310–320 $m\mu$ ist nur im Spektrum von VII vorhanden.



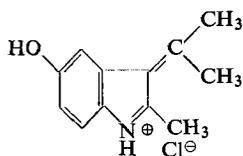
Abbild. 6. Absorptionsspektren von Base $C_{21}H_{20}N_2O_3$ (VI) in 96-proz. Äthanol — (1), in 80-proz. Methanol ····· (2) (aufgenomm. von Hrn. H. PFAFF)

¹¹⁾ R. B. WOODWARD und W. J. BREHM, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2109 [1948].

¹²⁾ Nach eigenen Beobachtungen an Modellsubstanzen. Die zweite der beiden Frequenzen ist gewöhnlich die stärkere (Spektren der Feststoffe). Vgl. auch B. WITKOP und J. B. PATRICK, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1558 [1951]; danach absorbieren am Benzolring unsubstituierte Indolenine bei 6.1 bis 6.25 μ . B. WITKOP, ebenda **78**, 2873 [1956]; J. KEBRLE, H. SCHMID, P. WASER und P. KARRER, Helv. chim. Acta **36**, 102 [1953] (Indoleninabsorption bei 6.22 μ).

¹³⁾ B. WITKOP und J. B. PATRICK, J. Amer. chem. Soc. **73**, 713 [1951].

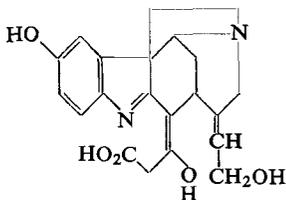
Auffällig ist die Eigenschaft der beiden Basen, insbesondere der phenolischen, sich mit gelber Farbe in Mineralsäuren zu lösen¹⁴. Da die Wellenlänge der Absorption von der Säurekonzentration abhängt, liegt ein Halochromieeffekt vor. An einfachen Indoleninen¹⁵ wird ein solcher nicht beobachtet, wohl hingegen an konjugiert ungesättigten vom Indoliden-methan-Typus¹⁶. Die wenigen in der Literatur beschriebenen Verbindungen dieser Stoffklasse sind durch Kondensation von α -Methyl-indol mit aromatischen Aldehyden¹⁷, bisweilen auch mit Ketonen¹⁸ dargestellt worden.



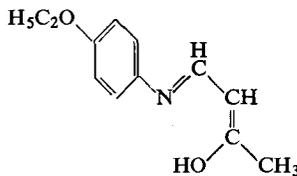
IX

Als Modellsubstanz haben wir mit Herrn G. THALER aus 5-Hydroxy-2-methyl-indol, Aceton und wenig konz. Salzsäure das gut kristallisierte, gelbe Indoliden-Derivat IX bereitet, das sich weitgehend analog wie die Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ in saurer Lösung verhält und beim Abstumpfen mit Acetat augenblicklich farblos wird. Über die Verbindung soll in anderem Zusammenhang berichtet werden.

Zur Deutung der Gelbfärbung von VII mit Säuren hatten wir ursprünglich unter Zuhilfenahme der Formel V an eine Öffnung des Lactonringes und die Ausbildung einer Chinonimin-Struktur gedacht (Analogie zum Phenolphthalein; vgl. Formel XXIII, jedoch mit geschlossener 7.16-Bindung). Da die saure, gelbe Lösung von VII aus Kaliumjodid kein Jod freimacht und außerdem im UV-Spektrum keine Carbonylvorbande zeigt, liegt jedoch sicher kein chinoides System vor.



X



XI

Auch die Struktur X, entstanden durch Hydrolyse des Lactonringes von V, Abspaltung des tertiären Hydroxyls als Wasser und Öffnung des Ätherringes (Enoläther) kommt als Ursache der Gelbfärbung in saurer Lösung nicht in Betracht, da eine Eisenchloridreaktion

¹⁴ Der Zusatz von nur einem Säureäquivalent bewirkt noch keinen Farbumschlag (Neutralisation von Nb).

¹⁵ Die Farbvertiefung durch Salzbildung ist hier vergleichsweise gering: B. WITKOP und J. B. PATRICK, J. Amer. chem. Soc. 73, 1558 [1951]; s. auch F. KRÖHNKE, Chem. Ber. 90, 2236 [1957].

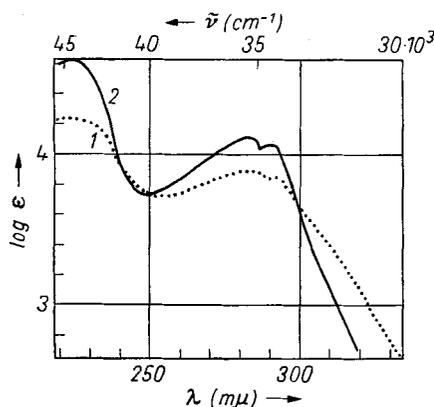
¹⁶ Die Bezeichnung „Indoliden“ für den am β -Kohlenstoffatom zweifach ungesättigten Indoleninrest geht auf FREUND und LEBACH¹⁷ zurück. Sie ist von anderen Autoren übernommen worden (vgl. P. L. JULIAN, E. W. MEYER und H. C. PRINTY in R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, Bd. 3, S. 93, John Wiley & Sons, Inc., New York 1952) und ist kürzer als „Indolylden“; vgl. V. MEYER und P. JACOBSON, Lehrbuch der Organ. Chemie, Bd. 2, Teil 3, S. 220, Berlin 1923. Man kann auch von β -Methylen-indoleninen sprechen, in Analogie zur Bezeichnung der „Fischer-Basen“ als α -Methylen-indolinen.

¹⁷ M. FREUND und G. LEBACH, Ber. dtsh. chem. Ges. 38, 2640 [1905]; M. SCHOLTZ, ebenda 46, 2138 [1913]; G. O. BURR und R. A. GORTNER, J. Amer. chem. Soc. 46, 1224 [1924]; vgl. auch H. v. DOBENECK und I. MAAS, Chem. Ber. 87, 455 [1954]; A. TREIBS und E. HERRMANN, Liebigs Ann. Chem. 589, 207 [1954]; A. K. KIANG und F. G. MANN, J. chem. Soc. [London] 1953, 594.

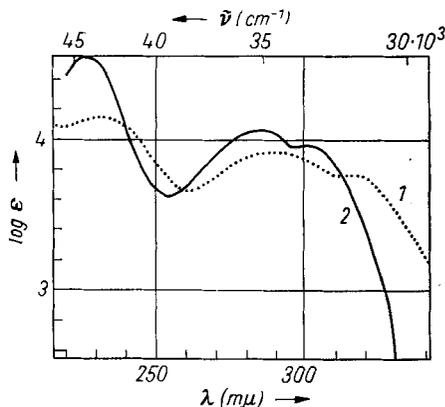
¹⁸ A. H. COOK und J. R. MAYER, J. chem. Soc. [London] 1944, 486.

fehlt und die UV-Spektren verschieden sind vom Spektrum der zum Vergleich hergestellten gelben Schiffischen Base XI (Schmp. 112°)¹⁹. XI gibt eine grüne Eisenchloridreaktion.

Den Beweis für die Strukturen VI und VII liefert vor allem das Verhalten bei der katalytischen Hydrierung. Mit Platin-Wasserstoff entstehen in neutraler Lösung die gut kristallisierten Dihydroderivate, $C_{21}H_{22}N_2O_3$ und $C_{21}H_{22}N_2O_4$, die sich in Säuren farblos lösen, bei der Zerewitinoff-Bestimmung ein aktives Wasserstoffatom mehr als vor der Hydrierung ergeben und ein einwandfreies Indolspektrum zeigen (Abbild. 7 und 8). Durch 1.2- oder 1.4-Addition des Wasserstoffs werden die β -Methylen-

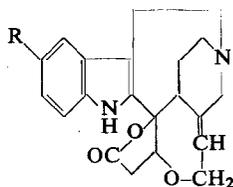


Abbild. 7. Absorptionsspektren von Base $C_{21}H_{20}N_2O_3$ (VI) (in 80-proz. Methanol) (1), Dihydrobase $C_{21}H_{22}N_2O_3$ (XII) (in absol. Methanol) ——— (2)

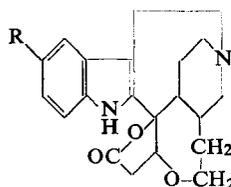


Abbild. 8. Absorptionsspektren von Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ (VII) (in 80-proz. Methanol) (1), Dihydrobase $C_{21}H_{22}N_2O_4$ (XIII) (in absol. Methanol) ——— (2)

indolenine in die entsprechenden Indole (XII, XIII) übergeführt. Eine 1.2-Addition entspräche der leichten Hydrierbarkeit α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen.



XII: $C_{21}H_{22}N_2O_3$ (R = H)
XIII: $C_{21}H_{22}N_2O_4$ (R = OH)



XIV: $C_{21}H_{24}N_2O_3$ (R = H)
XV: $C_{21}H_{24}N_2O_4$ (R = OH)

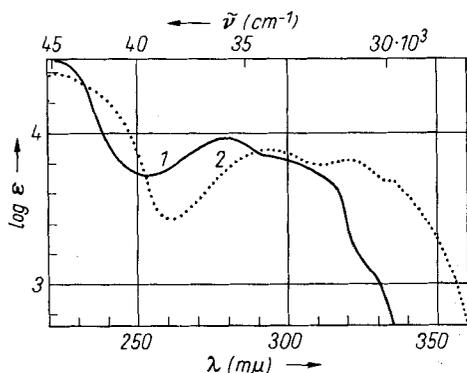
Die Indolstruktur wird durch die Infrarotspektren bestätigt (Abbild. 4). Die schmale NH-Bande bei 2.92μ und das schwach ausgebildete Bandensystem zwischen 6 und 6.3μ (besonders bei XIII)²⁰ sind charakteristisch, desgleichen die Verlagerung der NH-Schwingung nach längeren Wellen (3.11μ) im *p*-Hydroxyderivat XIII. Die Lactonbande bei 5.6μ ist dieselbe wie in den nicht hydrierten Verbindungen.

¹⁹) Noch unveröffentlicht.

²⁰) Vgl. z. B. B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. **79**, 3193 [1957], dort Fig. 1.

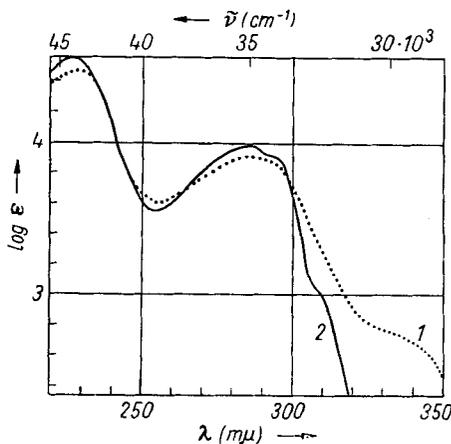
Beide Dihydroderivate sind schwächer linksdrehend als die Ausgangsbasen und zeigen im Polarogramm keine Reduktionsstufe. Die Dihydrobase XIII hält bei der Kristallisation aus Chloroform, Benzol oder Aceton ein Molekül des Lösungsmittels auffallend fest²¹⁾. Sie kuppelt mit Diazoniumsalzen wie ihre Muttersubstanz VII. In konz. Salpetersäure löst sich XIII rotviolett. Auch Eisen(III)-chlorid oder Wasserstoffperoxyd ergeben eine Rotfärbung. XII zeigt diesen Effekt nicht.

Die Dihydrobase XIII läßt sich in ein gut kristallisiertes Monoperchlorat sowie mit Methyljodid in ein Dimethylderivat überführen. Dieser autoxydable Stoff enthält kein Methoxyl, so daß die beiden Methylgruppen außer am tertiären Stickstoff auch im Bereich des Pyrrolringes gebunden sein dürften (vgl. Abbild. 9).



Abbild. 9. Absorptionsspektren von Dimethylperchlorat der Dihydrobase XIII, $C_{22}H_{24}N_2O_4 \cdot CH_3ClO_4$ (in absol. Methanol) — (1), Jodmethylat der Base VII, $C_{21}H_{20}N_2O_4 \cdot CH_3J$ (in absol. Methanol) ···· (2)

Mit Acetylchlorid erhält man aus XIII ein Monoacetat, $C_{23}H_{24}N_2O_5$, das ebenso wie das Acetylderivat der nicht hydrierten Base, $C_{23}H_{22}N_2O_5$, als Hydrochlorid nach Trocknen bei 100° i. Hochvak. noch $1/2$ –1 Mol. Wasser festhält. Ein hypsochromer Effekt ist mit der Acetylierung sowohl bei XIII als auch bei VII verbunden (Abbild. 10)²²⁾, so daß in beiden Fällen die phenolische Hydroxygruppe verestert wird.



Abbild. 10. Absorptionsspektren von Monoacetyl-Derivat (Hydrochlorid) der Base VII, $C_{23}H_{22}N_2O_5 \cdot HCl + H_2O$, ····· (1), Monoacetyl-Derivat (Hydrochlorid) der Dihydrobase XIII, $C_{23}H_{24}N_2O_5 \cdot HCl + H_2O$, — (2)

²¹⁾ Selbst nach Trocknen bei $100^\circ/1$ Torr sind noch $1/2$ Mol. Chloroform oder Benzol vorhanden. Möglicherweise liegen Einschlußverbindungen vor.

²²⁾ Dies gilt weniger für die Lage der Maxima als für die größere Steilheit des Bandenabfalls.

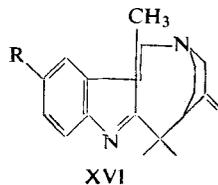
Die nicht phenolische Base XII läßt sich mit Acetylchlorid wesentlich schwerer umsetzen. Beim Arbeiten in der Wärme wurde noch Ausgangsmaterial isoliert. Das in einem Fall erhaltene Reaktionsprodukt gab eine tiefblaue OTTO-Reaktion. Es war nach der Analyse nur zu einem Drittel acetyliert worden.

Die katalytische Hydrierung der Basen VI und VII in Gegenwart von 1–1.5 Äquivalenten Mineralsäure — mehr wurde zunächst nicht verwendet, um die Lactongruppe zu schonen — kam regelmäßig nach der Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff zum Stillstand. Dieser Befund schien für die Strukturen IV und V und eine umlagernde Wirkung des Katalysators (Verknüpfung von C-17 mit C-21) zu sprechen. Er wurde durch die Feststellung gegenstandslos, daß nach Zusatz von 5–10 Äquivalenten Salzsäure glatt ein zweites Mol Wasserstoff aufgenommen wird. Die Tetrahydroverbindung $C_{21}H_{24}N_2O_4$ (XV) besitzt dasselbe Indol-Absorptionsspektrum wie die Dihydrobase XIII und zeigt die unveränderte Lactonbande bei 5.6μ . Damit ist das Vorhandensein einer weiteren Doppelbindung, nämlich derjenigen des Ätherringes, und somit die Konstitution VII bewiesen.

Man könnte noch über die Lage der Doppelbindung diskutieren; jedoch sind keine Anzeichen für eine Verschiebung, etwa in die Neo-Stellung, vorhanden.

Mit der Annahme einer β -Methylen-indolenin-Struktur ist der Befund in Übereinstimmung, daß die Hydrierung zum Indol XII auch anders als mit Platin-Wasserstoff bewerkstelligt werden kann. In einem Fall wurde Isostrychninsäure in Gegenwart von wenig Kobalt(II)-chlorid (statt Kobaltacetat) mit Perameisensäure umgesetzt, was zur Folge hatte, daß eine spontane Reaktion unter Selbsterwärmung und Gasentwicklung einsetzte. Die übliche Aufarbeitung lieferte die Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ (VII), außerdem aber noch eine erhebliche Menge Dihydrobase $C_{21}H_{22}N_2O_3$, die mit der durch katalytische Hydrierung gewonnenen Verbindung XII identisch war (vgl. den Versuchsteil). Die β -Methylen-indolenin-Gruppierung der wahrscheinlich zunächst entstandenen Base VI dürfte durch die heiße Ameisensäure reduziert worden sein, ähnlich wie dies von Schiffschens Basen her bekannt ist²³). Den abweichenden Reaktionsverlauf erklären wir uns durch die Gegenwart von Chlorspuren (aus dem Kobaltchlorid), die die Zersetzung des Reaktionsgemisches beschleunigt haben.

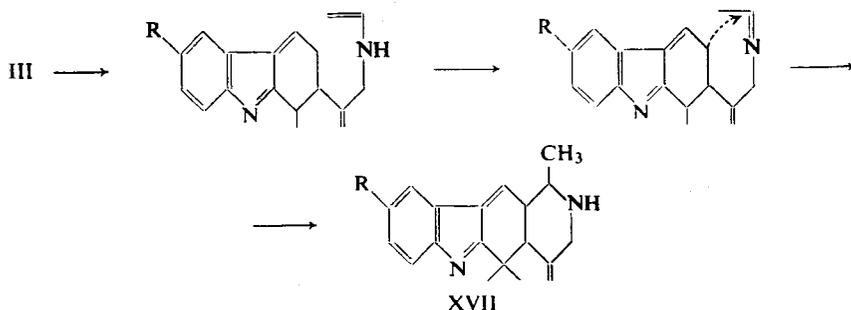
Die Beziehung des tertiären Stickstoffatoms zum Indolindien-Chromophor ist zweifellos die in den Formeln VI und VII angegebene, die derjenigen eines vinylenhomologen α -Aminoketons, $-\text{CO} \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}^<$, entspricht. Dies zeigt bereits die mit IX übereinstimmende Halochromie. Offenbar ist keine 1.2-Umlagerung (zu XVI) eingetreten, wie sie an gewissen cyclischen α -Aminoketonen beobachtet wird; denn das Perchlorat der Dihydrobase $C_{21}H_{22}N_2O_3$ (XII) enthält keine C-Methylgruppe (KUHN-ROTH-Bestimmung)²⁴).



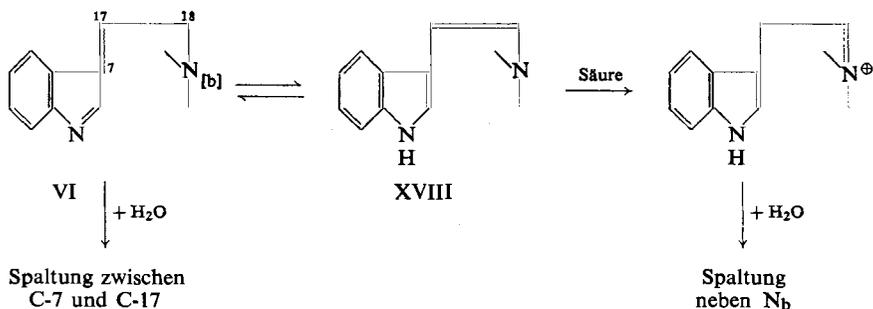
²³) O. WALLACH, K. HÜTTNER und J. ALTENBURG, Liebigs Ann. Chem. 343, 54 [1905]; N. ISHIZAKA, Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 2456 [1914].

²⁴) Als N-Methylwert wurde 1.48% gefunden. Gegen XVI spricht auch das Absorptionsspektrum, das von dem des 3-Dimethylaminomethylen-indolenins verschieden ist; G. F. SMITH, J. chem. Soc. [London] 1954, 3842.

Auch die Struktur XVII, deren Bildung wie nachstehend zu formulieren wäre, ist damit ausgeschlossen.



Es ergibt sich noch die Frage, ob VI und VII, gleichsam vinylenhomolog, zu einer Art Fischer-Basen-Tautomerie befähigt sind, worauf der aktive Wasserstoff hindeuten könnte. Die tautomere Form wäre diejenige eines konjugiert ungesättigten Indols, das über eine gerade²⁵⁾ Zahl von Methingruppen zwischen den Stickstoffatomen verfügt. Wegen des Basizitätsunterschiedes der beiden Stickstoffe könnte in saurer Lösung mit einer weiteren Verschiebung der alicyclischen Doppelbindung von XVIII in die Immoniumstellung und



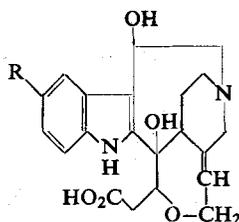
einer nachfolgenden Spaltung an N_b zu rechnen sein. Für den Fall jedoch, daß die Doppelbindung der Indoliden-methan-Struktur in der 7.17-Stellung verharret, wie wir es zunächst annehmen, sollte sie nach Art einer Retraldolsplaltung hydrolysierbar sein.

Tatsächlich treten unter geeigneten Bedingungen mit Säuren und Laugen Reaktionen ein, die nicht durch eine bloße Öffnung des Lactonringes und durch Sekundärreaktionen im Bereich der neuen Alkoholfunktion erklärt werden können, sondern in einer der vorgenannten Richtungen zu suchen sind. Unsere diesbezüglichen Experimente sind noch nicht abgeschlossen. Über kristallisierte, labile Verbindungen, die nach der Einwirkung von konz. Salzsäure auf die Base C₂₁H₂₀N₂O₄ erhalten wurden, vergleiche den Versuchsteil. Die positive Fichtenspan-Reaktion nach der Salzsäurebehandlung deutet darauf hin, daß die Base C₂₁H₂₀N₂O₄ (VII) entweder den

²⁵⁾ Oder auch ungerade Zahl unter Berücksichtigung der mesomeren Form mit fünf durchlaufend konjugierten Doppelbindungen.

β - oder α -ständigen Substituenten des Indoleninringes verliert. Jedenfalls entstehen anscheinend, ähnlich wie bei der katalytischen Hydrierung, auch durch Säurebehandlung vollaromatische Indole, und zwar durch die Aufnahme von zwei Moll. Wasser wahrscheinlich zunächst nebenstehendes Carbinol.

In einem Versuch, die Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ in schwach salzsaurer Lösung mit Natriumamalgam zu hydrieren, wurde ein schwer lösliches Hydrochlorid, $C_{21}H_{22}N_2O_5 \cdot HCl$, isoliert, das dieselben Farbreaktionen, ein ähnliches UV-Spektrum und Polarogramm wie die Ausgangsbasis zeigte. Möglicherweise war die zu VII gehörige, durch Hydrolyse des Lactonringes gebildete Aminosäure entstanden, ohne daß sie hydriert worden war. Die Hydroxylfunktion an C-13 wurde jedenfalls nicht in Analogie zu anderen γ -Lactonen reaktiv eliminiert²⁶⁾.



DER REAKTIONSVERLAUF UND STERISCHE FRAGEN

Bei der Darstellung der Lactonbasen VI und VII aus Isostrychninsäure ist zu unterscheiden zwischen der Oxydation mit Persäuren und mit Kalium-nitrosodisulfonat. Im erstgenannten Fall entsteht durch bloße Dehydrierung ($-4H$) die Base $C_{21}H_{20}N_2O_3$ (VI) bzw. unter gleichzeitiger Oxydation des aromatischen Kerns die Phenolbase $C_{21}H_{20}N_2O_4$ (VII). Die Bildung von VII entspricht ähnlichen, teils schwermetallkatalysierten Oxydationen aromatischer Verbindungen, z. B. mit Fentons Reagenz oder mit Persulfat²⁷⁾. Man nimmt gewöhnlich an, daß in diesen Fällen der Sauerstoff ohne den Umweg über ein Chinon als Zwischenstufe in den Benzolring eingeführt wird.

Bei der Darstellung der Base VII mit Kalium-nitrosodisulfonat ist zunächst auf die verhältnismäßig geringe Ausbeute von etwa 25% hinzuweisen, die nur erreicht wird, wenn man mit zwei Moll. Fremyschem Salz oxydiert; ein Überschuß²⁸⁾ schadet. Allgemein bewirken zwei Moleküle des Oxydationsmittels an aromatischen Aminen²⁹⁾ ähnlich wie an Phenolen die Reaktion $-2H + O$, wodurch Chinonimine entstehen. Die Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ (VII) ist jedoch nicht chinoid und entsteht aus Isostrychninsäure nach dem Schema $-4H + O$. Es werden somit zwei Wasserstoffatome mehr eliminiert als erwartet. Da kein Grund vorliegt, eine abweichende Stöchiometrie in der Reaktionsweise des Nitrosodisulfonat-Ions anzunehmen, und die geringe Ausbeute an VII zu berücksichtigen ist, legen die Bruttoformeln den Schluß nahe, daß ein zunächst

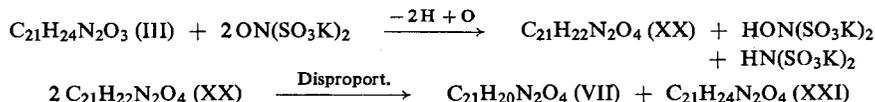
²⁶⁾ Vgl. z. B. C. WEYGAND, Organisch-chemische Experimentierkunst, 2. Auflage, S. 187, Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1948.

²⁷⁾ Vgl. die Literaturzusammenstellung von R. CRIGEE in Methoden der Organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 8, S. 1, Thieme-Verlag, Stuttgart 1952; ferner von W. A. WATERS in Ann. Rep. Progr. Chem. 50, 144 [1953] sowie in H. GILMAN, Organic Chemistry, Bd. 4, S. 1120, J. Wiley & Sons, New York 1953; s. auch D. SWERN, Organic Peracids, Chem. Reviews 45, 1 [1949]; R. CRIGEE, Liebigs Ann. Chem. 560, 127 [1948]; zur Oxydation aromatischer Amine mit Persäuren: E. BOYLAND und D. MANSON, J. chem. Soc. [London] 1957, 4689; P. SIMS, ebenda 1958, 44.

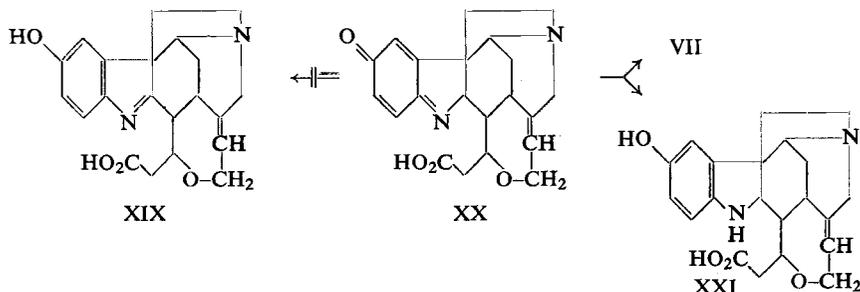
²⁸⁾ Der tatsächlich verwendete Überschuß von etwa 10% dient zum Ausgleich des Defizits, das durch den meist nicht hundertprozentigen Titer des Fremyschen Salzes bedingt ist.

²⁹⁾ H.-J. TEUBER und G. STAIGER bzw. G. JELLINEK, Chem. Ber. 87, 1251, 1841 [1954].

nach dem Schema $-2H + O$ gebildetes, hypothetisches Zwischenprodukt $C_{21}H_{22}N_2O_4$ sich in folgender Weise disproportioniert:

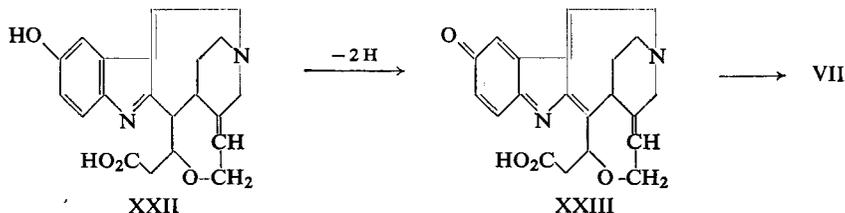


Tatsächlich kann die postulierte Verbindung $C_{21}H_{22}N_2O_4$ unter geeigneten Bedingungen aus Isostrychninsäure mit Kalium-nitrosodisulfonat dargestellt werden. Es handelt sich um das gelbe Chinonimin XX, das sich unserer Erwartung entsprechend in VII überführen läßt (Ausbeute $< 50\%$)³⁰.



In der vorliegenden Untersuchung wird XX nicht isoliert; dieses disproportioniert sich beim mehrtägigen Stehenlassen des Oxydationsansatzes in der vorstehenden Weise. Nebenreaktionen wie die Bildung des oben erwähnten blauen Stoffes sind dafür verantwortlich, daß VII nicht zu 50% sondern nur zu etwa 25% aus Isostrychninsäure entsteht.

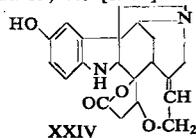
Zum Unterschied von Ergebnissen an Modellsubstanzen, etwa der Oxydation von 11-Methyl-hexahydrocarbazolen³¹, lagert sich XX nicht spontan in das farblose Hydroxy-indolenin XIX um. Vielmehr ist XX vergleichsweise stabil, und es bedarf besonderer Voraussetzungen, zumindest einer längeren Reaktionszeit, damit eine Wasserstoffverschiebung eintritt. Dabei entsteht jedoch statt des erwarteten Hydroxy-indolenins XIX das isomere β -Methylen-indolenin XXII³². Dieses wird durch noch



³⁰) Vgl. eine spätere Mitteilung.

³¹) H.-J. TEUBER und G. STAIGER, Chem. Ber. **87**, 1251 [1954]; ebenda **89**, 489 [1956].

³²) Dieses ist bisher nicht isoliert worden. Daß jedoch die innermolekulare Dehydrierung zum β -Methylen-indolenin den Vorrang vor der Cyclodehydrierung zum Lacton hat, geht u. a. daraus hervor, daß aus XX kein Lacton XXIV entsteht. Auch läßt sich in der Isobrucinsäure-Reihe zeigen, daß die Indoliden-methan-Bildung von der Lactonbildung unabhängig ist.



unumgesetztes Chinonimin XX entweder direkt zu VII oder zunächst zur Verbindung XXIII dehydriert, die ein niedrigeres Oxydationspotential als XX besitzen sollte und an deren ungesättigtes System sich die Carboxygruppe anlagert. Die Reduktionsstufe bei diesem Disproportionierungsvorgang stellt nach noch unveröffentlichten Versuchen mit Hrn. H. PFAFF das Aminophenol XXI dar.

Das bei der Cyclodehydrierung zum Lacton VII von C-13 abgespaltene Wasserstoffatom wird möglicherweise als Hydridion eliminiert. Mit dieser Vorstellung sind Befunde von L. M. JACKMAN³³⁾ in Übereinstimmung, der zeigen konnte, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Phthalidbildung aus geeignet *o*-substituierten Benzoesäuren mit Hilfe von Chinonen durch die Übertragung eines Hydridions auf das Chinon gegeben ist. Im vorliegenden Fall unterstützt noch die hohe Solvolysesgeschwindigkeit am neungliedrigen³⁴⁾ Ring die Lactonbildung.

Auch die direkte Einführung einer Hydroxygruppe an C-13 kann erwogen werden³⁵⁾, bei der Verwendung von Kalium-nitrosodisulfonat jedoch nur dann, wenn dieses unter alkalischen³⁶⁾ Bedingungen einwirkt, wie es hier nicht der Fall ist.

Da in sterischer Hinsicht der Übergang von III in VI nicht nur mit dem Verlust dreier Asymmetriezentren (C-7, C-8, C-16) verbunden ist, sondern auch zur Racemisierung von C-13 führen kann, wurde mit der Bildung von Diastereomeren gerechnet. Es ist bisher jedoch nicht gelungen, Stereoisomere von VI oder VII zu isolieren. Von gelegentlich erhaltenen, amphoteren Stoffen (vgl. den experimentellen Teil) ist nicht sicher, ob in ihnen eine entsprechende, zum Lactonringschluß nicht befähigte Aminosäure vorlag.

Die entscheidende Frage hinsichtlich der Bildung der Basen VI und VII wird durch die Ringsprengung zwischen C-7 und C-16 aufgeworfen, und es liegt nahe, hierfür sterische Gründe, insbesondere eine übermäßige Ringspannung in den isomeren Strukturen IV und V, verantwortlich zu machen.

Auf Grund der vorliegenden Beobachtungen könnte man geneigt sein, die Bredtsche Regel für bestimmte tetracyclische Systeme (bestehend aus zwei verbrückten und zwei spiranoiden Ringen, deren Spirozentrum — im vorliegenden Fall C-7 — zugleich dem verbrückten Ringsystem angehört) dahingehend einzuschränken, daß man eine vicinale Anordnung von Brückenkopf, Spirozentrum und doppelt gebundenem Kohlenstoffatom ausschließt, auch wenn sich die Doppelbindung nicht am Brückenkopf befindet.

Gegen eine solche Schlußfolgerung sprechen jedoch die Beobachtungen von V. PRELOG und Mitarbb.³⁷⁾ am Dehydrostrychninolon. Dieser Stoff³⁸⁾ enthält trotz der

³³⁾ XVI. Internat. Kongreß für Reine und Angewandte Chemie, Referatenband für organ. Chemie, S. 8, Paris 1957. S. auch A. STREITWIESER jr., Chem. Reviews **56**, 571 [1956]. Die Möglichkeit einer kationoiden Substitution wird beim Lactonringschluß von Diphenyl-2-carbonsäuren in Betracht gezogen: G. W. KENNER, M. A. MURRAY und C. M. B. TAYLOR, Tetrahedron **1**, 259 [1957]. Vgl. auch G.-M. SCHWAB, Hdb. d. Katalyse, Bd. 2, S. 78, und Bd. 7, Teil 2, S. 97, J. Springer-Verlag, Wien 1943.

³⁴⁾ R. HECK und V. PRELOG, Helv. chim. Acta **38**, 1541 [1955]; H. C. BROWN und G. HAM, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2735 [1956].

³⁵⁾ D. SWERN, Chem. Reviews **45**, 1 [1949]; vgl. auch die Bildung von 14-Hydroxy-codeinon aus Thebain mit Peressigsäure: M. FREUND und E. SPEYER, Z. angew. Chem. **27**, 350 [1914], J. prakt. Chem. [2] **94**, 135 [1916]; R. E. LUTZ und L. SMALL, J. org. Chemistry **4**, 220 [1939].

³⁶⁾ G. D. ALLEN und W. A. WATERS, J. chem. Soc. [London] **1956**, 1132; H.-J. TEUBER, Angew. Chem. **68**, 420 [1956].

³⁷⁾ V. PRELOG, M. KOCOR und W. I. TAYLOR, Helv. chim. Acta **32**, 1052 [1949].

³⁸⁾ Und ebenso die farblosen Isobenzalderivate der Strychninreihe: H. LEUCHS und A. DORNOW, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 1838 [1936]; H. LEUCHS und H. SCHULTE, ebenda **76**, 1038 [1943]; H. L. BRIGGS, H. T. OPENSHAW und SIR R. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] **1946**, 903.

Einbeziehung von N_a in einen Pyridonring das unveränderte Ringsystem des Strychnins, wie die Hydrierung zum Dihydrostrychninolon C beweist. Auch vom Picralima-Alkaloid Akuammicin³⁹⁾, das über eine Doppelbindung in der 8.13-Stellung des Strychningerüsts verfügt, ist keine Ringsprengung bekannt. In diesen Fällen gilt somit die Bredtsche Regel uneingeschränkt⁴⁰⁾.

Dennoch läßt sich die Frage beantworten, weshalb zwar die letztgenannten Verbindungen, nicht aber die Lactonbasen VI und VII das intakte Ringsystem des Strychnins enthalten. Zwei Unterschiede sind vorhanden: Dehydrostrychninolon und Akuammicin lassen den siebengliedrigen Ätherring vermissen, und ihr aromatisch gebundenes Stickstoffatom gehört keiner Indoleninstruktur an, ist nicht basisch, sondern säureamidartig neutralisiert⁴¹⁾.

Wahrscheinlich spielt der Ätherring keine oder nur eine untergeordnete Rolle, da bei der Bildung von VI und VII die Möglichkeit der Epimerisierung an C-13 und damit gegebenenfalls der Entspannung besteht.

Eher leuchtet ein Zusammenhang zwischen der Basizität von N_a und der Frage der 7.16-Bindung ein, wenn man berücksichtigt, daß die ringgeschlossene Form IV dem Typus nach die Struktur einer Mannich-Base besitzt.

Wir dachten zunächst an die Möglichkeit, daß die 7.16-Bindung auf Grund einer Beziehung zwischen dem tertiären Stickstoff N_b und dem elektrophilen C-Atom 8 der Indoleningruppierung⁴²⁾ dadurch gelöst wird, daß vorübergehend eine Bindung zwischen N_b und C-8 an Stelle der 7.16-Bindung tritt und nun an C-17, in β -Stellung zum quartären, ylidartigen Stickstoffatom, ein Proton abgelöst wird (Schema 1)⁴³⁾.



Schema 1

Es ist dabei keineswegs erforderlich, eine Hydrolyse der 7.16-Bindung, d. h. die Bildung eines Carbinols mit einer OH-Funktion an C-7 als Zwischenstufe anzunehmen, wie man dies z. B. im Fall der Strychnonbildung⁴⁴⁾ aus Pseudostrychnin zu tun hat.

³⁹⁾ K. AGHORAMURTHY und SIR R. ROBINSON, *Tetrahedron* **1**, 172 [1957].

⁴⁰⁾ Daß dies nicht selbstverständlich war, geht insbesondere aus der Veröffentlichung von V. PRELOG und Mitarbb.³⁷⁾ hervor.

⁴¹⁾ Beim Akuammicin vinylenhomolog. Im Dehydrostrychninolon gehört außerdem N_b seiner Säureamidgruppe an.

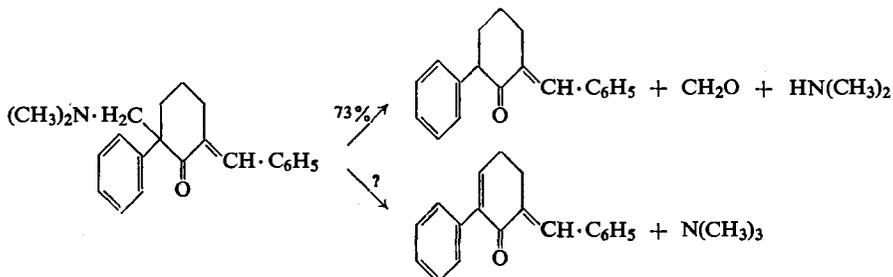
⁴²⁾ Wie dies analog von Aza-cyclononanonen her bekannt ist: N. J. LEONARD, R. C. FOX, M. OKI und S. CHIAVARELLI, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 630 [1954]; N. J. LEONARD und M. OKI, ebenda **76**, 3463 [1954]; M. J. LEONARD, R. C. FOX und M. OKI, ebenda **76**, 5708 [1954]. Das Beispiel des Vomocins: R. HUISGEN, H. WIELAND und H. EDER, *Liebigs Ann. Chem.* **561**, 193 [1949]. Kryptopin-Beispiel: F. A. L. ANET, A. S. BAILEY und SIR R. ROBINSON, *Chem. and Ind.* **1953**, 944.

⁴³⁾ Die Umwandlung von XX in VII erfolgt bevorzugt unter neutralen bis schwach alkalischen Bedingungen. — Über Ylide, Ylidreaktionen und deren Rolle bei der β -Eliminierung s. G. WITTIG, *Angew. Chem.* **63**, 15 [1951]; XVI. Internat. Kongreß für Reine und Angew. Chemie, Hauptvorträge, *Experientia*, Suppl. VII, S. 300, Birkhäuser Verlag, Basel 1957; G. WITTIG und R. POLSTER, *Liebigs Ann. Chem.* **599**, 13 [1956].

⁴⁴⁾ R. B. WOODWARD, W. J. BREHM und A. L. NELSON, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 2250 [1947].

Durch die Ringsprengung und Ausbildung der 7.17-Doppelbindung verlagert sich das elektrophile Zentrum aus der 1.5- in die 1.3-Stellung zum tertiären Stickstoffatom, wodurch es transannular unwirksam wird. Damit sind die Spektren der Basen VI und VII und ihrer Salze mit einem Äquivalent Säure in Übereinstimmung⁴⁵⁾.

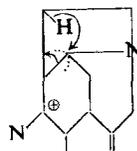
Die Ringsprengung zwischen C-7 und C-16 kann als die rückläufige Spaltung einer Mannich-Base aufgefaßt werden, die insofern anomal verläuft, als die Oxydationsstufen der zurückgebildeten Komponenten vertauscht sind. An Stelle von Aldehydammoniak- und acider Methylen-Gruppierung treten deren Reduktions- bzw. Dehydrierungsstufen (tertiäres Amin und α,β -ungesättigtes Indolenin). Daß für diesen anomalen Verlauf nicht der zur Ausbildung eines Kations neigende Benzylrest (C-7) verantwortlich ist, geht daraus hervor, daß die nachstehende Mannich-Base beim Erhitzen ihrer wäßrig-alkoholischen Lösung zu 73% in der üblichen Weise zerfällt (oberer Pfeil)⁴⁶⁾, während über einen der Bildung von VII entsprechenden Reaktionsverlauf (unterer Pfeil) nichts bekannt ist.



Dieser Mangel an Analogien zur Spaltung anderer Mannich-Basen bzw. der Umstand, daß im Falle einer Hydrolyse der 7.16-Bindung (OH an C-16) die Aldehydammoniak-Gruppierung nicht die Indol- zur Indoliden-Struktur zu dehydrieren vermag, läßt auch an die Möglichkeit der Abspaltung eines Hydridions von C-17 denken, das durch das kationoide Zentrum C-16 „trans-aminomethyliert“⁴⁷⁾ wird (Schema 2).

Wahrscheinlich jedoch wird C-16 mit seinem Elektronenpaar von C-7 abgelöst, da infolge der Nachbarschaft von quartärem und elektrophilem Zentrum in IV eine Art Wagner-Meerwein- oder Benzilsäure-Umlagerung eintreten kann.

Die entsprechende Umlagerung bleibt im vorliegenden Fall allerdings unvollständig. C-16 wird nicht an C-8 angeheftet, da N_b transannular konkurriert. Statt



Schema 2

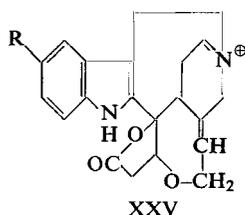
⁴⁵⁾ Die freien Basen und ihre Salze besitzen das gleiche Absorptionsspektrum, das von demjenigen eines *o*-Aminostyrols (W. S. JOHNSON und B. G. BUELL, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4517 [1952]) verschieden ist.

⁴⁶⁾ W. E. BACHMANN und L. B. WICK, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3388 [1950]; weitere Literaturangaben über den Zerfall von Mannich-Basen bzw. von β -Aminoketonen s. R. SCHRÖTER in Methoden d. Organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 11, Teil 1, S. 794, Thieme-Verlag, Stuttgart 1957; F. F. BLICKE, Organic Reactions, Bd. 1, S. 318, John Wiley & Sons, Inc., New York 1947; J. H. BREWSTER und E. L. ELIEL, ebenda, Bd. 7, S. 138, John Wiley & Sons, Inc., New York 1953; N. H. CROMWELL, Chem. Reviews **38**, 83 [1946].

⁴⁷⁾ Vgl. z. B. H. HELLMANN und G. OPITZ, Angew. Chem. **68**, 265 [1956], dort S. 272.

eines Produktes mit einer 8.16-Bindung entsteht das Ylid des Schemas 1. Die Abspaltung des Protons von C-17 entspricht dem Vorgang einer β -Elimination (bezogen auf N_b und C-8), die Ausbildung der 7.17- statt einer 17.18-Doppelbindung dem Typus einer Wagner-Meerwein- oder Benzilsäure-Umlagerung^{47 a)}.

Wir ziehen diesen Reaktionsverlauf der Annahme einer cyclopropanartigen Zwischenstufe (Beziehung zwischen C-8 und C-17), an der N_b nicht beteiligt ist, vor^{47 b)}.



Da bei der Dehydrierung der Isostrychninsäure die Base VII und nicht das isomere Indolyl-aldimin XXV oder dessen Hydrat entsteht^{47 c)}, stellt die Ringsprengung keine genaue Umkehr des entsprechenden biogenetischen Schritts bzw. der WOODWARD-Synthese⁴⁸⁾ dar; vielmehr führt sie durch die Vertauschung der Oxydationsstufen zu einem neuen, in der Chemie der Indolalkaloide bisher wohl nicht diskutierten Strukturtyp.

SCHLUSS

Das ursprüngliche Ziel, Ring IV des Strychnins zu oxydieren, wird in der vorliegenden Untersuchung durch Cyclodehydrierung der Isostrychninsäure erreicht. Die am Lactonringschluß beteiligte Alkoholfunktion, deren reaktives Verhalten noch studiert wird, befindet sich in 13- und nicht in 14-Stellung, so daß Fragen der Aspidospermin-Genese nicht berührt werden. Außer an Ring IV wird ein Sauerstoffatom am Benzolkern eingeführt, wobei sich die Isostrychninsäure wie ein sekundäres, aromatisches Amin verhält. Wegen der gleichzeitigen Ringsprengung zwischen C-7 und C-16 führt die Reaktion nicht in die β -Colubrinreihe.

Die bislang kaum beachtete und von ihren Entdeckern FREUND und LEBACH¹⁷⁾ nur im Hinblick auf die Rosindolbildung⁴⁹⁾ bzw. auf Analogien zu Di- und Triphenylmethanfarbstoffen gewürdigte Stoffklasse der Indolidenmethane ist in einem größeren Rahmen von Interesse, da auch Indolalkaloide eine solche Struktur annehmen können.

Dehydrierungsmittel, die in der vorliegenden Untersuchung nicht verwendet wurden, z. B. alkalische Hexacyanoferrat(III)-Lösung, öffnen ebenfalls die 7.16-Bindung der Isostrychnin- und Isobrucinsäure. Indolalkaloide der β -Reihe mit einem sekundären Dihydroindol-Stickstoffatom scheinen somit des öfteren, wenn nicht all-

^{47 a)} Z. B. dem Übergang von 11-Hydroxy-tetrahydrocarbazoleninen in α -Spiro-indoxyle (B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. **72**, 614 [1950]) oder von Isobornylchlorid in Camphen; siehe auch E. D. HUGHES, Chemistry of Carbon Compounds (E. H. RODD), Bd. 1 A, S. 179, Elsevier Verlag, Amsterdam 1951 („Wagner-Eliminierung“).

^{47 b)} Vgl. in diesem Zusammenhang S. WINSTEIN und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. **70**, 828 [1948]; **74**, 1113, 1154 [1952]; S. WINSTEIN, XIV. Internat. Kongreß für Reine und Angewandte Chemie, Hauptvorträge, Experientia, Suppl. II, S. 137, Birkhäuser Verlag, Basel 1955; D. J. CRAM und J. D. KNIGHT, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5839 [1952]; A. STREITWIESER jr., Chem. Reviews **56**, 571 [1956].

^{47 c)} Unter gewissen Voraussetzungen scheint auch eine solche Ringöffnung möglich zu sein.

⁴⁸⁾ R. B. WOODWARD, XIV. Internat. Kongreß für Reine und Angewandte Chemie, Hauptvorträge, Experientia, Suppl. II, S. 213, Birkhäuser Verlag, Basel 1955.

⁴⁹⁾ E. FISCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. **19**, 2988 [1886]; E. FISCHER und PH. WAGNER, ebenda **20**, 815 [1887].

gemein, in Verbindungen vom Indolidentyp statt in Indolenine überzugehen. Möglicherweise tritt eine solche Reaktion auch unter biologischen Voraussetzungen ein, so daß die Reaktionsfolge, die im pflanzlichen Organismus zu einem Alkaloid der β -Reihe führt, gegebenenfalls noch um Stufen verlängert wird.

Diese Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, daß auch der Wieland-Gumlich-Aldehyd (II, $R = H$) mit Kalium-nitrosodisulfonat ein gut kristallisiertes gelbes Oxydationsprodukt, $C_{19}H_{20}N_2O_3$, liefert, dessen 7.16-Bindung anscheinend geöffnet ist. Ein vinylenhomologes Säureamid, ähnlich wie es im Akuammicin vorliegt, entsteht bei dieser Reaktion nicht.

Alkaloide mit einer Indolidenstruktur sind bisher nicht aufgefunden, jedenfalls nicht als solche erkannt worden. Dies könnte damit zusammenhängen, daß Folgereaktionen maskierend wirken. Ähnlich wie Indolenine addieren ihre Vinylenhomologen leicht Partner des Typus HX . Das Additionsbestreben könnte noch größer als das der Indolenine sein, da vollaromatische Indole entstehen.



Bereits M. SCHOLTZ¹⁷⁾ hat gezeigt, daß Alkohole und Piperidin in dieser Weise gebunden werden, und die Anlagerung CH -acidischer Verbindungen ist von den Leukoformen der Rosindole her bekannt, die die entsprechenden Indoladdukte darstellen. Indolalkaloide unbekannter Struktur, die mehr als einen Indolkern enthalten, lassen daher auch an dieses Verknüpfungsprinzip denken. Allgemein dürften β -Alkylenindolenine ähnlichen Additionsreaktionen zugänglich sein wie konjugiert ungesättigte Carbonylverbindungen.

Bei der Durchmusterung von Naturstoffen unter dem Gesichtspunkt eines etwaigen Indoliden-Chromophors wurden wir darauf aufmerksam, daß ein Absorptionsmaximum im Bereich von $290 m\mu$, wie es die Basen VI und VII besitzen, auch bei Calebassen-Curare-Alkaloiden der Toxiferengruppe⁵⁰⁾ beobachtet wird. Die Absorptionskurven dieser Stoffe zeigen jedoch den für Fischer-Basen typischen „Knick“ — ein solcher ist bei VI schwächer ausgeprägt (Abbild. 6; hingegen Abbild. 10, Kurve 1) —, so daß wohl keine β -Methylenindolenine vorliegen. Immerhin fällt bei einem spektralen Vergleich auch der jüngst aufgefundenen Stoffe wie C-Alkaloid 2⁵¹⁾, Caracurin VI⁵²⁾, Caracurin Va⁵³⁾ und C-Alkaloid S⁵⁴⁾ besonders die Ähnlichkeit des Spektrums der letztgenannten Substanz mit dem der Base $C_{21}H_{20}N_2O_3$ (VI) auf. Die Tatsache, daß die erwähnten Verbindungen mit konz. Salzsäure unter Orangefärbung

⁵⁰⁾ H. WIELAND, B. WITKOP und K. BÄHR, Liebigs Ann. Chem. **558**, 144 [1947]; J. KEBRLE, H. SCHMID, P. WASER und P. KARRER, Helv. chim. Acta **36**, 102 [1953].

⁵¹⁾ TH. WIELAND und H. MERZ, Chem. Ber. **85**, 731 [1952].

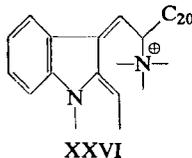
⁵²⁾ H. ASMIS, H. SCHMID und P. KARRER, Helv. chim. Acta **37**, 1983 [1954].

⁵³⁾ H. ASMIS, E. BÄCHLI, H. SCHMID und P. KARRER, Helv. chim. Acta **37**, 1993 [1954].

⁵⁴⁾ H. MEYER, H. SCHMID und P. KARRER, Helv. chim. Acta **39**, 1208 [1956].

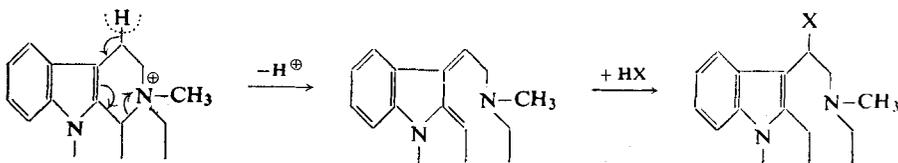
reagieren und eine rotviolette Cer(IV)-sulfat- sowie blaue Eisen(III)-chlorid-Schwefelsäure-Reaktion zeigen, unterstreicht noch eine Analogie zur Lactonbase VI, so daß man an eine potentiell ähnliche oder äquivalente Struktur denken könnte.

Gegen die in diesem Zusammenhang erwogene Formulierung XXVI, die mit der hohen Drehung (-600°) der Toxiferin-Alkaloide in Übereinstimmung wäre, spricht, daß durch Wasseranlagerung, wie sie bei der Calebassinbildung eintritt, infolge 1.4-Addition Indole entstehen sollten, während man tatsächlich Indoline erhält. Eine Indolinbildung auf Grund der nebenstehenden Struktur würde einen zusätzlichen, transannularen Ringschluß unter Beteiligung von N_b erfordern, d. h., C-Dihydrotoxiferin müßte einen neun- oder zehngliedrigen Ring enthalten, wie es derzeit als unwahrscheinlich gilt.

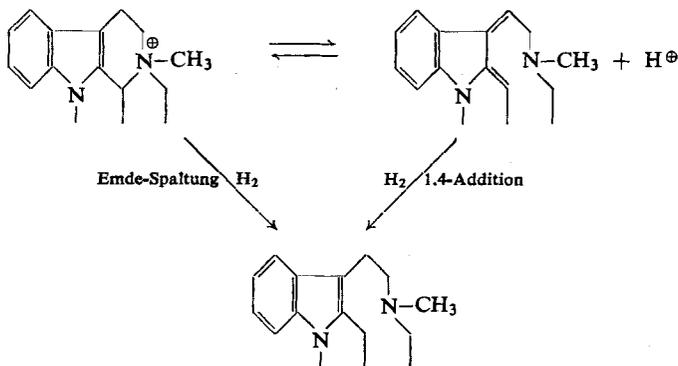


XXVI sollte bei größeren Wellenlängen als VI absorbieren.

Immerhin liegt die Bildung von β -Methylen-indoleninen bzw. vinylenhomologen Fischer-Basen aus quartären Tetrahydro- β -carbolinen bis zum gewissen Grade auf der Hand, da, wenigstens formal, z. B. die Möglichkeit eines vinylenhomologen Hofmann-Abbaus besteht:



Auch läßt sich die Emde-Spaltung eines solchen quartären Salzes⁵⁾ als die 1.4-Addition von Wasserstoff an die zugehörige, konjugiert ungesättigte Fischer-Base deuten:



Wir nehmen an, daß der Bildung von β -Methylen-indoleninen (bzw. ihren tautomeren Formen, wie konjugiert ungesättigter Fischer-Base oder vinylenhomologem Indol) aus Alkaloiden der β -Reihe auch eine solche aus Alkaloiden der α -Reihe an die Seite gestellt werden kann, sei es, daß für diese Reaktion Oxydationsmittel erforderlich sind, sei es, daß die Gegenwart eines quartären Stickstoffatoms N_b die wesentliche Voraussetzung liefert.

Schon FREUND und LEBACH¹⁷⁾ hatten beobachtet, daß außer den Aldehydkondensationsprodukten je zweier Moll. α -Methylindol auch diejenigen, die nur einen Indolkern enthalten, zu Farbstoffen dehydriert werden. Entsprechend der Rosindolbildung im erstgenannten Fall entstehen im zweiten blaue Verbindungen⁵⁵⁾. Ein Farbstoff dieser Art mag aus der Base VI mit Cer(IV)-sulfat⁵⁶⁾ sowie mit Eisen(III)-chlorid-Schwefelsäure entstehen und vielleicht auch in der blauen Substanz⁵⁷⁾ vorliegen, die sich in erheblicher Menge bei der Oxydation von Isostrychninsäure mit Kaliumnitrosodisulfonat abscheidet. Die Blaufärbung, die bei der Einwirkung von Wasserstoffperoxyd auf Isostrychninsäure in schwefelsaurer Lösung beobachtet wird, erklären wir uns vorerst nach demselben Schema, desgleichen die bekannten Farbreaktionen von Tetrahydro- β -carbolinen (Yohimbin usw.).

Durch die Einwirkung von konzentrierten Säuren auf Oxydationsprodukte vom Indolidentyp haben wir tief blaurote Stoffe isoliert, die anscheinend den Rosindolen nahestehen. Hierüber sowie über das polarographische Verhalten der Lactonbasen VI und VII soll später berichtet werden.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, FONDS DER CHEMIE, danken wir für eine Sachbeihilfe, Herrn Dr. F. B. STRAUSS für die Aufnahme der Infrarotspektren.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

A. Isostrychninsäure und Perameisensäure

Lactonbasen $C_{21}H_{20}N_2O_3$ (VI) und $C_{21}H_{20}N_2O_4$ (VII): 5 g Isostrychninsäure (frei von Strychninsäure)⁵⁸⁾ wurden in 50 ccm Ameisensäure von 99% gelöst (0°) und nach Zusatz der Lösung von 10 mg Kobalt(II)-acetat in 2 ccm Ameisensäure mit 12 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd versetzt. Die anfangs braune Lösung wurde 8 Stdn. bei 0° + 2 Tage bei 4° + 1 Tag bei 20° stehengelassen (Rotfärbung). Zur Zerstörung noch unverbrauchten Oxydationsmittels wurde sie auf 60° erwärmt. Eine Gasentwicklung ließ man abklingen, ehe zur Reduktion etwa vorhandenen Aminoxyds 1–2 Min. auf 100° erhitzt wurde. Die nunmehr dunkelrotbraune Lösung wurde bei 30–40° unter mehrfachem Nachgeben von Wasser zur Trockne gebracht. Den Rückstand nahm man in 100 ccm Wasser auf, machte bei 0° hydrogencarbonatalkalisch, saugte den entstandenen, schaumigen Niederschlag ab und extrahierte die klare Lösung möglichst schnell mit 500 + 250 + 250 ccm Chloroform. Der gelbliche Chloroformauszug wurde je zweimal mit verd. Hydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet. Einengen auf 200 und 50 ccm ergab insgesamt 160 mg (3% d. Th.) farblose Nadeln, die noch chloroformhaltig waren und gegen

⁵⁵⁾ Die von den Autoren gegebene Formulierung mit einem Vierring (Fußnote 17, l. c. S. 2642 oben) ist korrekturbedürftig. Wir befassen uns mit der Strukturfrage.

⁵⁶⁾ β -Isopropyliden- α -methyl-indolenin gibt eine blaue Cer(IV)-Reaktion in verd. schwefelsaurer Lösung.

⁵⁷⁾ Hier besteht auch die Möglichkeit einer chinoiden, u. U. (bei Gegenwart von Säuren) auch einer cyanartigen Struktur.

*) Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden im evak. Röhrchen im Schwefelsäurekolben genommen.

⁵⁸⁾ H. LEUCHS und H. SCHULTE, Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 1038 [1943].

285–286° aufschäumten. Nach Umlösen aus viel 80-proz. Methanol oder Äthanol gedrungene Prismen, die sich gegen 290° zersetzten. Verlust bei 90°/1 Torr 1.19, 1.45 %.

$C_{21}H_{20}N_2O_4$ (364.4) Ber. C 69.21 H 5.53 N 7.69
Gef. C 69.44, 69.28, 68.85 H 5.64, 5.51, 5.88 N 7.75, 7.66, 7.40

UV-Spektrum (in 80-proz. Methanol): λ_{\max} 232 (4.14), 291 (3.90) $m\mu$, mit Schulter bei 310–320 $m\mu$; λ_{\max} 230 und 286 $m\mu$ (in 99-proz. Methanol). IR-Spektrum (Paraffin-Einbettung): Breite Bande bei 3.1–4.5 mit Schwerpunkt bei 3.85 (Ammonium), 5.6 s (γ -Lacton), 6.20 m, 6.45 m, 8.50 m, 8.77 s, 8.92 s, 9.06 m, 9.46 m, 9.53s, 9.80 s, 10.07 m, 12.07 m, 12.23 m, 12.66 m, 12.98 m, 13.26 schw, 13.96 m, 14.32 m, 14.90 schw, 15.31 m. $[\alpha]_D^{20}$: $-0.14 \cdot 10/0.00534 \cdot l = -262.2^\circ$ (in 80-proz. Dioxan). Akt. Wasserstoff nach Zerewitinoff in Pyridin bei 20° (Subst. bei 90° i. Vak. getrocknet): Ber. für $2H_{\text{akt}}$ 0.55 %, gef. 0.51 %, entspr. 1.85 H_{akt} .

Der Stoff, der keine Otto-Reaktion gibt, ist unlöslich in Wasser, kaum löslich in Äther, sehr schwer in Chloroform, Benzol, schwer löslich in Aceton, Methanol, Äthanol, mäßig löslich in wäßrigem Methanol oder wäßrigem Dioxan, leicht in verd. Mineralsäuren und Laugen unter Gelb- bzw. Rotfärbung. Keine Jodausscheidung aus angesäuerter Kaliumjodid-Stärke-Lösung.

Aus der Mutterlauge der 160 mg Nadeln kristallisierten nach Einengen auf 10–20 ccm, zuweilen auch erst nach Abdampfen des Chloroforms und Aufnehmen mit Aceton, 300 mg (6% d. Th.) bitter schmeckende Polyeder (Otto-Reaktion, Fichtenspan- und Keller-Reaktion negativ). Sie wurden aus Benzol, dann viermal aus 200–250 Tln. Methanol unter Einengen auf $1/5$ umgelöst; Schmp. gegen 269–271° (Zers.). Konz. Salzsäure löste gelb. Cer(IV)-sulfat in verd. Schwefelsäure gab eine Rotviolett-färbung, mit konz. Schwefelsäure + Eisen(III)-chlorid allmählich blau. Verlust bei 90°/1 Torr 0.55 % (unter Gelbfärbung). Die lufttrockene Substanz ergab:

$C_{21}H_{20}N_2O_3$ (348.4) Ber. C 72.39 H 5.79 N 8.04 Gef. C 71.88 H 5.74 N 8.23

Mit dem obigen Verlust auf getrocknete Substanz umgerechnet: Gef. C 72.28 H 5.68 N 8.28

Eine andere Charge lieferte nach Trocknen bei 80°/1 Torr folgende Werte:

Gef. C 71.98, 71.53 H 5.85, 5.84 N 8.26

UV-Spektrum (in 80-proz. Methanol): λ_{\max} 226 (4.22), 284 (3.88), 291 (3.82) $m\mu$. IR-Spektrum (Paraffin-Einbettung): 5.61 s (γ -Lacton), 6.02 schw, 6.18 schw, 6.30 m, 6.43 m, 6.56 schw, 8.25 s, 8.34 s, 8.53 m, 8.79 s, 8.96 s, 9.06 m, 9.20 m, 9.51 s, 9.74 s, 9.94 s, 10.12 m, 10.71 m, 10.84 s, 12.02 s, 12.43 m, 12.54 m, 12.79 s, 13.13 m, 13.91 m, 14.36 m, 14.54 m, 15.00 m; vgl. Abbild. 3.

Polarographisches Halbwellenpotential (p_H 8): -1.23 Volt. $[\alpha]_D^{20}$: $-0.75 \cdot 5/0.0174 \cdot l = -215.5^\circ$ (in Eisessig). Akt. Wasserstoff (bei 90° getrocknete Substanz) nach Zerewitinoff (in Pyridin, 20°): Ber. für $1 H_{\text{akt}}$ 0.29 %, gef. 0.26 %, entspr. 0.9 H_{akt} .

Der in verd. Mineralsäuren leicht lösliche Stoff löst sich mäßig in Benzol oder Methanol, schwer in verd. NaOH, Aceton, Essigester, Chloroform und Dioxan.

Die wäßrige Schicht der Chloroformextraktion wurde mit dem ersten hydrogencarbonathaltigen Waschwasser vereinigt und mit 2 n HCl deutlich lackmussauer gemacht (p_H 5), dann i. Vak. stark eingeengt: 1.5 g graue Prismen, die nach mehrfachem Umlösen aus wäßrigem Methanol zunehmend schwerer löslich wurden. Dabei sank der Schmelzpunkt von anfänglich 240–260° auf 190–200° (Zers.). Die neutrale Aminosäure gab eine positive Otto-Reaktion.

Verlust bei $90^\circ/1$ Torr 18.4, 18.3%; ber. für 5 H_2O 19.1%. Analysiert wurden die lufttrockene sowie die getrocknete *N-Formyl-isostrychninsäure*:

$C_{22}H_{24}N_2O_4 + 5 H_2O$ (470.5) Ber. C 56.15 H 7.28 N 5.95 Gef. C 56.18 H 7.28 N 5.98

$C_{22}H_{24}N_2O_4$ (380.4) Ber. C 69.45 H 6.36 Gef. C 68.78, 69.19 H 6.23, 6.46

UV-Spektrum (in absol. Methanol; mol. Extinktion bezogen auf $C_{22}H_{24}N_2O_4 + 5 H_2O$):
 λ_{max} 251 (3.92), 281 (3.42) $m\mu$; λ_{min} 228 (3.53), 275 (3.38) $m\mu$.

Die in heißem, 50-proz. Methanol gelöste Aminosäure wurde durch Zugabe von $n/2$ $HClO_4$ in das *Perchlorat* übergeführt (zarte Prismen; keine nennenswerte Zersetzung bis 290°). Verlust bei $80^\circ/1$ Torr 4.4, 4.2%; ber. für 1 H_2O 3.6%. Das Salz wurde lufttrocken analysiert:

$C_{22}H_{24}N_2O_4 \cdot HClO_4 + H_2O$ (498.9) Ber. C 52.96 H 5.46 N 5.62

Gef. C 52.59, 52.96 H 5.60, 5.73 N 5.71, 5.82

Nach Erhitzen der Aminosäure mit $n/2$ $NaOH$ für 20 Min. auf 100° wurde mit Überchlorsäure wieder das Salz der Ausgangssäure erhalten (posit. Otto-Reaktion): Verlust bei $80^\circ/1$ Torr 4.30%; gef. C 52.79 H 5.23 N 5.50

Die beim Versetzen der hydrogencarbonathaltigen Reaktionslösung mit Chloroform entstandenen Niederschläge mehrerer Ansätze wurden gemeinsam aufgearbeitet: Nach Umlösen aus 50-proz. Methanol Prismen, die bei $180-185^\circ$ aufschäumten; Otto-Reaktion positiv. Sie unterschieden sich von der aus der wäßrigen Mutterlauge gewonnenen Aminosäure dadurch, daß sie nur 1 Mol. Kristallwasser enthielten. Verlust bei $80^\circ/1$ Torr 4.9%, ber. für 1 H_2O 4.5%.

$C_{22}H_{24}N_2O_4$ (380.4) Ber. C 69.45 H 6.36 N 7.37 Gef. C 68.93 H 6.51 N 7.50

Variante: 10 g Isostrychninsäure wurden in 100 ccm reiner Ameisensäure gelöst (0°), mit der Lösung von 25 mg *Kobalt(II)-chlorid* in 5 ccm Ameisensäure und zugleich mit 25 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd versetzt. Nach 1 stdg. Eiskühlung wurde der Ansatz im Kühlschrank aufbewahrt. Im Verlauf von 2 Stdn. erwärmte er sich spontan unter gleichzeitiger Gasentwicklung. Bei der Kontrolle nach 2 Stdn. betrug die Temperatur $40-50^\circ$. Die Lösung wurde dann erneut auf 0° abgekühlt, 2 Tage im Eisschrank und 3 Tage bei 20° stengelassen. Nach kurzem Erhitzen auf 100° wurde i. Vak. unter Nachgeben von Wasser zur Trockne gebracht. Den dunklen Rückstand löste man in 200 ccm Eiswasser, versetzte mit Hydrogencarbonat und saugte vom Ausgefallenen ab: 3.8 g, die sich auf Grund der positiven Otto-Reaktion als Formyl-Verbindung erwiesen. Die Mutterlauge wurde mit $800 + 500 + 200$ ccm Chloroform ausgeschüttelt, wobei sich in der Zwischenschicht abermals 2.3 g graues Pulver (positive Otto-Reaktion) abschieden. Das Rohprodukt schmolz gegen $210-220^\circ$ (Zers.).

Der mit Wasser gewaschene Chloroformauszug wurde nach dem Trocknen auf 300 ccm eingeengt: 120 mg watteartige Nadeln vom Schmp. 290° (Zers.); durch weiteres Einengen noch 20 mg (insgesamt 1.5% d. Th.) O_4 -Base. Auf Zusatz von Petroläther fielen aus der Mutterlauge noch 2.2 g fast farbloses Pulver, die beim Durcharbeiten mit siedendem Methanol in 0.8 g Prismen übergingen. Deren Otto-Reaktion war negativ, die der methanolischen Mutterlauge positiv (violett).

Der bitterschmeckende, basische Stoff sinterte um 190° und schäumte gegen 240° dunkel auf. Er löste sich farblos in verd. Schwefelsäure, hellrot in heißer, verd. Lauge. Zur Analyse wurde er dreimal aus 40 Tln. Methanol unter Einengen auf $1/4$ zu $3/4$ umgelöst. Grüne Keller-Reaktion. Verlust der offenbar durch Reduktion mit Ameisensäure²³⁾ aus der O_3 -Base entstandenen *Dihydro-O₃-base* (XII) bei $80^\circ/1$ Torr 0.32%.

$C_{21}H_{22}N_2O_3$ (350.4) Ber. C 71.98 H 6.33 N 8.00

Gef. C 71.61, 71.77, 71.35 H 6.28, 6.48, 6.33 N 7.84, 7.90

UV-Spektrum (in absol. Methanol): λ_{max} 225 (4.63), 283 (4.11), 292 (4.07) $m\mu$.

IR-Spektrum (Paraffin-Einbettung): 2.92 m, 5.61 s, 5.83 schw, 6.23 schw (breit), 6.74 schw, ... 8.99 s, ... 13.29 s. Das Spektrum ist identisch mit dem der durch katalytische Hydrierung gewonnenen Dihydro-O₃-base (s. u.); vgl. Abbild. 4. Das Polarogramm zeigte keine Reduktionsstufe. $[\alpha]_D^{20}$: $-1.47 \cdot 5/0.0515 \cdot 1 = -142.6^\circ$ (in absol. Methanol). H_{akt} nach Zerewitinoff (bei 80° getrocknete Substanz in Pyridin; 20°): Ber. für 2 H_{akt} 0.57%, gef. 0.48%, entspr. 1.67 H_{akt} .

Aus der methanolischen Mutterlauge der Base fällt $HClO_4$ noch 0.6 g Polyeder, die nach Umlösen aus mehr als 200 Tln. heißem Methanol ab 200° braun wurden und gegen 287–290° dunkel aufschäumten. Verlust bei 80°/1 Torr 0.58%.

$C_{21}H_{22}N_2O_3 \cdot HClO_4$ (450.9) Ber. C 55.94 H 5.17 N 6.21
Gef. C 56.29, 56.10 H 5.38, 5.35 N 6.07

UV-Spektrum (in Methanol): λ_{max} 280 (4.02), 290 (3.97); λ_{min} 245 (3.52) μ . IR-Spektrum ist identisch mit demjenigen des durch katalytische Hydrierung gewonnenen Perchlorats.

Katalyt. Hydrierung der O₃-Base zur Dihydrobase $C_{21}H_{22}N_2O_3$ (XII): 348 mg Base $C_{21}H_{20}N_2O_3$ (1 mMol) wurden in 30 ccm Wasser + 1.5 ccm n HCl gelöst und mit 20 mg PtO_2 und Wasserstoff bei 20° geschüttelt. Nach 40 Min. war 1 H_2 aufgenommen. Auch nach Zusatz von frischem Katalysator ging die Hydrierung nur langsam weiter. Nach 12 Std. wurde abgebrochen, die filtrierte Lösung mit dem Äquivalent Lauge versetzt und die entstandene milchige Trübung durch Eiskühlung ausgeflockt. Die abgesaugte Base war jedoch nicht kristallin zu erhalten, auch nicht nach der Reinigung über das Perchlorat.

Zu diesem Zweck wurde die Substanz in 5 ccm Methanol gelöst — gerade so viel, daß bei 0° keine Fällung eintrat — und mit 2 n $HClO_4$ versetzt: 300 mg spitze Polyeder; Verfärbung ab 120°, Verkohlen gegen 279–280°, manchmal unter Verpuffen. Keller-Reaktion blauviolett. Keine Fichtenspan-Reaktion. Zur Analyse wurde aus 10 ccm 66-proz. Methanol unter Nachgeben von 1 Tropfen 70-proz. Überchlorsäure (0°) zu einheitlichen Polyedern umgelöst. Kein Verlust bei 100°/1 Torr.

$C_{21}H_{22}N_2O_3 \cdot HClO_4$ (450.9)
Ber. C 55.94 H 5.14 N 6.21 OCH_3 0.00 NCH_3 0.00 CCH_3 0.00
Gef. C 55.87, 56.01 H 5.25, 5.24 N 6.08 OCH_3 0.53 NCH_3 1.48 CCH_3 kein

UV-Spektrum (in Methanol): λ_{max} 225 (4.56), 280 (4.01), 291 (4.00), λ_{min} 245 (3.48) μ .

Aus dem Perchlorat wurde mit $NaHCO_3$ und Chloroform die freie Base isoliert, die nicht kristallisierte. Das aus ihrer acetonischen Lösung mit Petroläther gefällte amorphe Präparat zeigte ein Infrarotspektrum, das mit dem der im vorhergehenden Versuch beschriebenen Dihydro-O₃-base nahezu identisch war.

Mikrodrehung: $[\alpha]_D^{20}$: $-0.364 \cdot 0.3/0.00232 \cdot 0.5 = -94.1^\circ$ (in Methanol).

Akt. Wasserstoff nach Zerewitinoff (Pyridin, 21°): Ber. für 2 H_{akt} 0.57%, gef. 0.62%, entspr. 2.17 H_{akt} .

Eine kristalline Dihydrobase $C_{21}H_{22}N_2O_3$ (XII) konnte in einem anderen Ansatz nach der katalytischen Hydrierung der Mutterlauge der Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ (VII) isoliert werden. Nach Abtrennen der O₄-Base durch Einengen der Chloroformlösung wurde völlig zur Trockne gebracht und mit Methanol aufgenommen. Die rotbraune Lösung (20–30 ccm) wurde mit 10 ccm Wasser + 6 ccm n HCl versetzt und über Nacht mit Platin-Wasserstoff hydriert (H_2 -Aufnahme etwa 50 ccm). Die filtrierte, noch rotbraune Lösung wurde mit dem Äquivalent n NaOH bis zur bleibenden Trübung versetzt und sogleich, nach Zusatz einiger ccm n $NaHCO_3$, mit insgesamt 500 ccm Chloroform extrahiert. Nach Waschen mit Hydrogencarbonatlösung und Wasser wurde der trockene, auf 50 ccm eingeeugte, gelbe Chloroform-

auszug über neutrales Aluminiumoxyd filtriert. Man wusch mit Chloroform + Aceton nach und brachte die vereinigten Filtrate unter Nachgeben von Aceton zur Trockne: 95 mg domatische Prismen vom Schmp. 271° (aus Aceton); mit Cer(IV)-sulfat violettrot. Nach der Analyse lag unveränderte O_3 -Base vor. Kein Verlust bei $80^\circ/1$ Torr.

$C_{21}H_{20}N_2O_3$ (348.4) Ber. C 72.39 H 5.79 N 8.04 Gef. C 72.24 H 5.65 N 8.33

UV-Spektrum (in Methanol): λ_{\max} 225 (4.50), 285 (3.95) $m\mu$. Mikrodrehung: $[\alpha]_D^{25}$: $-0.896 \cdot 1/0.0714 \cdot 0.5 = -251.0^\circ$ (in Methanol).

Aus der Mutterlauge kristallisierten nach weitgehendem Einengen und Übersichten mit Äthanol 120 mg dünne Prismen, die gegen $235-240^\circ$ aufschäumten. Sie wurden aus 3–4 ccm Aceton unter Einengen umgelöst und zur Analyse noch einmal aus Methanol. Verlust bei $80^\circ/1$ Torr 0.25%.

$C_{21}H_{22}N_2O_3$ (350.4) Ber. C 71.98 H 6.33 N 8.00 Gef. C 71.93 H 6.69 N 8.22

Die Dihydrobase löste sich sehr schwer in n NaOH, dagegen augenblicklich in $2n$ HCl. Sie war ziemlich leicht löslich in Aceton, schwerer in Methanol und Äthanol, Otto-Reaktion negativ. Keller-Reaktion: Blauvioletter Ring, der beim Durchschütteln verschwindet, dann grünlich.

Aus der methanolischen Mutterlauge fielte Überchlorsäure Tetra- und Oktaeder. 50 mg wurden aus 3 ccm 80-proz. Methanol zu denselben Formen umgelöst; Schmp. gegen 280° (Zers.).

Zur Analyse wurde bei $80^\circ/1$ Torr getrocknet.

$C_{21}H_{22}N_2O_3 \cdot HClO_4$ (450.9) Ber. C 55.94 H 5.14 N 6.21 Gef. C 56.03 H 5.30 N 6.25

Versuchte Acetylierung der Dihydro- O_3 -base: 350 mg durch katalytische Hydrierung von VI gewonnene Base $C_{21}H_{22}N_2O_3$ (1 mMol) wurden in 8–10 ccm Acetylchlorid suspendiert und 4 Tage bei 20° verschlossen stengelassen. Da keine Reaktion eintrat, wurde auf 40° erwärmt (Gelbfärbung; nur teilweise Lösung). Das Ungelöste wurde abgesaugt und dreimal mit Methanol gedeckt, wobei der größte Teil in Lösung ging. Das nicht Gelöste wurde im Exsikkator über NaOH getrocknet. Schmp.: Sintern ab 270° , Aufschäumen gegen $295-300^\circ$. Tiefdunkelblaue Otto-Reaktion; die Färbung wurde vorübergehend rotviolett und verblaßte dann. Zur Analyse wurde bei $120^\circ/1$ Torr getrocknet.

$C_{21}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$ (386.9) Ber. C 65.20 H 6.00 Acetyl 0.00

Gef. C 63.60 H 6.20 Acetyl 3.54

$C_{23}H_{24}N_2O_4 \cdot HCl$ (428.9) Ber. C 64.40 H 5.88 Acetyl 10.03

Demzufolge ist der Stoff nur zu $1/3$ acetyliert worden.

Die Mutterlauge wurde bei 20° i. Vak. zur Trockne gebracht und der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen. Zugabe von Aceton ließ Lanzetten und Prismen kristallisieren, die eine blaue bis violette, jedoch schwächere Dichromat-Schwefelsäure-Reaktion gaben als zuvor. Das Analysenpräparat (aus Aceton) wurde bei 220° gelb und sinterte etwa bei 295° unter Braunfärbung. Verlust bei $120^\circ/1$ Torr 0.57%.

$C_{21}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$ (386.9) Ber. C 65.20 H 6.00 N 7.24 Acetyl 0.00

Gef. C 65.09 H 6.19 N 7.15 Acetyl 0.95

B. Isostrychninsäure und Wasserstoffperoxyd

1 g Isostrychninsäure wurde in 10 ccm n H_2SO_4 gelöst und bei 0° mit 5 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd versetzt (Gelbfärbung). Man ließ 8 Stdn. in Eis und 14 Tage im Kühlschrank stehen. Innerhalb von 2–3 Tagen wurde die Lösung ultramarinblau und dann

langsam tiefrot. Überschüssiges Wasserstoffperoxyd wurde mit schwefliger Säure reduziert, noch vorhandenes SO_2 weggekocht. Bei 0° wurde mit Hydrogencarbonat übersättigt und mit $300 + 300$ ccm Chloroform extrahiert. Der über Natriumsulfat getrocknete Auszug wurde eingedampft, der Rückstand mit wenig Aceton aufgenommen: 10 mg kurze Prismen und Nadeln, die sich gegen 285° zersetzten; Rotfärbung mit konz. Salpetersäure, keine Otto-Reaktion. Der basische Stoff war schwer löslich in Methanol und Aceton. Einmal aus Aceton umgelöst, zeigte er ein UV-Spektrum, das mit dem der Base $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (VII) identisch war (in Methanol): λ_{max} 230 (4.26), 290 (3.94); λ_{min} 260 (3.71) $\text{m}\mu$.

Aus der Mutterlauge ließ sich hauptsächlich Ausgangsmaterial zurückgewinnen (keine Schmp.-Depression mit Isostrychninsäure).

Ein anderer Ansatz (wie zuvor) wurde nach 3 Tagen aufgearbeitet. Das überschüssige Wasserstoffperoxyd wurde mit 90 ccm schwefliger Säure zerstört (Farbumschlag von Blau nach Hellgelb). Dann wurde 15 Min. gekocht (Entfernung von SO_2 , Reduktion von Aminoxyden) und bei 0° mit NaHCO_3 versetzt (Rosafärbung). Beim Zusatz von Chloroform fielen kurze Prismen (Isostrychninsäure; Misch-Schmp.).

Der zur Trockne gebrachte Chloroformauszug (200 ccm) hinterließ 17 mg Base, die aus Aceton in einheitlichen, tafeligen Rauten kristallisierten. Mit Chromschwefelsäure blasse Rosafärbung, die erst nach geraumer Zeit verschwand. Konz. Salpetersäure gab sofort eine Rotfärbung (Unterschied zur O_3 -Base). Der Stoff löste sich mäßig in $2 n$ HCl , kaum in heißer $7 n$ NaOH (Gegensatz zur O_4 -Base). Er zersetzte sich ab 210° unter Braunfärbung und schäumte gegen $259 - 261^\circ$ auf. Wegen der geringen Menge konnte er nicht identifiziert werden.

C. Isostrychninsäure und Peressigsäure

5 g Isostrychninsäure wurden in 35 ccm Eisessig gelöst und nach Zusatz von 8 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd mehrere Stdn. bei 0° , dann im Kühlschrank aufbewahrt, wobei sich die Lösung unter gelinder Gasentwicklung rot, nach mehreren Tagen tiefdunkelrot färbte. Nach 2 Wochen wurde $\frac{1}{5}$ der Lösung mit dem gleichen Vol. Wasser verdünnt, worauf mit $2 n$ HClO_4 200 mg farblose Rauten und Quader fielen. Sie waren in Methanol, Aceton, Wasser schwer, leicht in verd. Alkali löslich. Der Stoff sinterte wenig gegen 130° , wurde ab 240° dunkel und verpuffte bei $250 - 252^\circ$. Konz. Salzsäure löste farblos, konz. Salpetersäure gelb, Otto-Reaktion negativ (farblos). Jodausscheidung aus angesauerter Jodidlösung (Aminoxydgruppe).

Zur Analyse wurde aus Wasser mit nachträglich HClO_4 umkristallisiert. Kein Verlust bei $100^\circ/\text{Hochvak}$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HClO}_4$ (482.9)

Ber. C 52.23 H 4.80 N 5.80 Cl 7.34

Gef. C 51.87, 51.86, 51.52 H 4.95, 4.61, 4.98 N 5.67, 5.88 Cl 7.13, 8.25 Acetyl kein

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HClO}_4$ (484.9) Ber. C 52.02 H 5.20 N 5.78

UV-Spektrum (in absol. Methanol): λ_{max} 232 (3.85), 285 (3.70); λ_{min} 258 (3.54) $\text{m}\mu$.

Lactonbase $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: Die restlichen $\frac{4}{5}$ des Peressigsäure-Ansatzes wurden i. Vak. bei 40° zur Trockne gebracht (Nachgeben von Wasser) und der Rückstand in 100 ccm Wasser aufgenommen. $\frac{1}{3}$ davon wurde mit Hydrogencarbonat und Chloroform aufgearbeitet. Man isolierte farblose, rautenförmige Blättchen (aus Aceton) vom Schmp. 270° (Zers.). Konz. Salpetersäure löste farblos, Dichromat-Schwefelsäure gab eine flüchtige Blaufärbung.

Aus den übrigen $\frac{2}{3}$ der wäßrigen Lösung flockte schweflige Säure sofort ein amorphes Produkt aus (Isostrychninsäure löst sich spielend in schwefliger Säure). Da eine Probe des abgesaugten, schwefelhaltigen Stoffes nichts Definiertes gab (auch nicht mit Überchlorsäure

nach Aufkochen mit SO_2), wurde der Niederschlag gemeinsam mit seiner Mutterlauge nach Wegkochen des SO_2 und Übersättigen mit Hydrogencarbonat bei 0° mit Chloroform ausgeschüttelt (300 + 300 + 200 ccm). Die vereinigten Extrakte lieferten nach Einengen auf wenige ccm derbe Polyeder, nach Abdampfen des Lösungsmittels und Aufnehmen mit wenig Aceton insgesamt 420 mg. Sie lösten sich in konz. Salpetersäure fast farblos und ergaben beim Tüpfeln mit Cer(IV)-sulfat-Lösung einen rotvioletten Fleck. Konz. Salzsäure löste gelb.

100 mg wurden aus 50 ccm 90-proz. Methanol unter Einengen auf $1/3$ zu mehr als der Hälfte umgelöst: Rosetten rechteckiger, teils rautenförmiger Blättchen. Nach Verfärbung ab 240° schäumten sie gegen $268-271^\circ$ auf. Zur Analyse wurde bei $100^\circ/1$ Torr getrocknet.

$C_{21}H_{20}N_2O_3$ (348.4) Ber. C 72.39 H 5.79 N 8.04 Gef. C 72.18 H 5.97 N 7.78

UV-Spektrum (in absol. Methanol): λ_{\max} 225 (4.29), 285 (3.92), 290 (3.81) $\mu\mu$.

Die wäßrige Mutterlauge des Ansatzes lieferte nach Einengen bei p_H 5 eine Aminosäure, die sich auch aus verdünnterer Lösung als Perchlorat isolieren ließ: 0.5 g braunes Pulver, das nur schwierig zu reinigen war.

Oxydation von Isostrychninsäure mit Peressigsäure in Gegenwart von Kobalt(II)-Salz; Lactonbase $C_{21}H_{20}N_2O_4$ (VII): 5 g Isostrychninsäure wurden wie zuvor unter Zufügen von 10 mg Kobalt(II)-acetat oxydiert. Nach mehreren Tagen gab die dunkelrote Lösung zum Unterschied vom kobaltfreien Ansatz mit Überchlorsäure nur noch eine geringe amorphe Fällung. Daher wurde zur Trockne gebracht (Nachgeben von Wasser), mit 150 ccm warmem Wasser ausgezogen und vom Ungelösten abfiltriert: 480 mg dunkelbraunes Pulver. Die Mutterlauge wurde nach Übersättigen mit $NaHCO_3$ mit insgesamt 1 l Chloroform extrahiert. Aus diesem wurden nach Einengen auf 20–30 ccm 50 mg prismat. Nadeln isoliert, die nach Schmp. und Salpetersäure-Reaktion mit der Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ identisch waren. Ihre Mutterlauge wurde zur Trockne gebracht und der braune harzige Rückstand mit Methanol übergossen. Sofort kristallisierten Prismen und Polyeder: 480 mg, aus der methanolischen Mutterlauge weitere 50 mg. Das Produkt wurde mehrmals mit Benzol ausgekocht, in dem sich die O_4 -Base nur sehr schwer löst. Der Rückstand gab die rote Salpetersäure-Reaktion und einen negativen Cer(IV)-sulfat-Test. Man löste noch zweimal aus Methanol + Aceton (2 + 1) zu dünnen, glänzenden Prismen um. Schmp. gegen 290° (Zers.). Zur Analyse wurde bei $100^\circ/1$ Torr getrocknet.

$C_{21}H_{20}N_2O_4$ (364.4) Ber. C 69.21 H 5.33 Gef. C 69.12 H 5.51

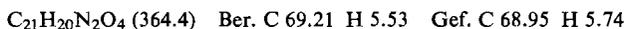
UV-Spektrum (in absol. Methanol): λ_{\max} 235 (4.14), 292 (3.89), Schulter bei 314 (3.70) $\mu\mu$.

Der erste Benzolauszug ergab nach Einengen farblose Polyeder (Zers. gegen 270°). Konz. Salpetersäure löste gelb. Tüpfelreaktion mit Cer(IV)-sulfat rotviolett. Auch das UV-Spektrum sprach für die Anwesenheit der Base $C_{21}H_{20}N_2O_3$: λ_{\max} 283 (3.90) $\mu\mu$.

D. Isostrychninsäure und Kalium-nitrosodisulfonat

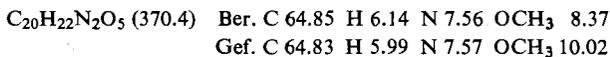
Verbesserte Darstellung der Lactonbase $C_{21}H_{20}N_2O_4$ (VII): 14.8 g Isostrychninsäure (mit 1 H_2O ; 40 mMol) werden in 150 ccm Wasser + 50 ccm n HCl gelöst und bei 20° unter Umschütteln in die Lösung von 24 g Kalium-nitrosodisulfonat (80 mMol + 10% Überschuß) in 350 ccm $m/7$ NaH_2PO_4 + 70 ccm $m/7$ Na_2HPO_4 + 800 ccm Wasser eingegossen (Farbumschlag von Violett nach Gelb und alsbald Orangerot, später wieder Violett). Man läßt 3–4 Tage bei 20° stehen, saugt das ausgefallene violette Pulver (0.9 g) ab und schüttelt möglichst rasch mit 1 + 0.5 l Chloroform aus. Bereits beim Abtrennen der Chloroformschicht oder kurz danach fallen farblose, zarte Prismen aus: 1.9 g. Um den noch in der violetten, wäßrigen Lösung suspendierten kristallinen Anteil zu isolieren, wird nochmals kongosauer gemacht.

Das dabei ausgefällte, grünelbliche Pulver (etwa 4.5 g) wird abgesaugt und die Lösung möglichst schnell mit Chloroform extrahiert nach Übersättigen mit NaHCO_3 . 1.5 l Chloroform entziehen weitere 1.2 g. Die Mutterlauge liefert nach Einengen auf 50 ccm noch 0.6 g; insgesamt 3.7 g (25.4% d. Th.). Schmp. gegen 290° (Zers.), Rotfärbung mit konz. Salpetersäure, Gelbfärbung mit Zimtaldehyd + HCl bzw. konz. Salzsäure allein. Auch die übrigen Eigenschaften stimmen mit denen der O_4 -Base überein, die mit Persäuren oder Wasserstoffperoxyd gewonnen wurde. Zur Analyse wurde aus viel Methanol unter Einengen umgelöst und bei $80^\circ/1$ Torr getrocknet.



UV-Spektrum (in 80-proz. Methanol): λ_{max} 231 (4.15), 290 (3.92) $\text{m}\mu$.

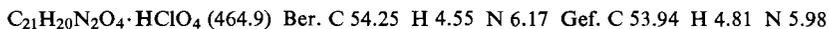
Der aus der Reaktionslösung ausgefallene violette Stoff (0.9 g) wurde der schwierigen Reinigung wegen mit Methanol-Salzsäure (20%) verestert, worin er sich innerhalb einiger Tage bei 20° löste. Eindampfen i. Vak., Aufnehmen mit Eiswasser + wenig Methanol und Ausziehen mit Chloroform nach NaHCO_3 -Zusatz ergaben einen rotbraunen Extrakt, der mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft wurde. Da mit verschiedenen Lösungsmitteln keine Kristallisation zu erzielen war, wurde in wenig Benzol aufgenommen und mit Petroläther gefällt: Grauviolettes Pulver, das sich bis 290° i. Vak.-Röhrchen nicht veränderte, jedoch über freier Flamme schmolz. Der wohl nicht einheitliche Stoff wurde zur Analyse bei $100^\circ/1$ Torr getrocknet; Verlust dabei 2.6%.



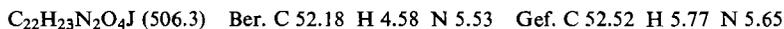
UV-Spektrum (in Dioxan + Wasser, 2 + 1): λ_{max} 510 (3.08), Schulter bei 520–550 $\text{m}\mu$.

Nach der Analyse könnte die Isostrychninsäure 2 C-Atome verloren haben, oder es lag ein noch sauerstoffreicheres Derivat vor.

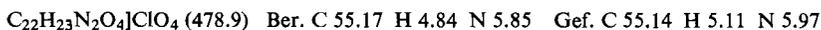
Perchlorat der Base $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: 0.18 g Base $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ wurden in 3 ccm Wasser aufgeschlämmt und mit wenig mehr als dem Äquivalent $n/2$ HClO_4 versetzt. Nach vorübergehender Lösung schied sich derbe Prismen ab, die aus 5 ccm siedendem Methanol umkristallisiert wurden. Bei Gegenwart von Säurespuren wurde die methanolische Lösung beim Erwärmen gelb und lieferte schlechtere Ausbeuten. Die Prismen wurden ab 190° gelb und schäumten gegen 250 – 255° auf. Verlust bei $80^\circ/1$ Torr 3.8%, ber. für 1 H_2O 3.7%.



Jodmethylat: 100 mg O_4 -Base wurden in 10 ccm Methanol suspendiert und mit 2 ccm Methyljodid in der Wärme digeriert, wobei langsam Lösung und zugleich Fällung des Jodmethylats in Keilen und schwalbenschwanzförmigen Kristallen eintrat; nach Umlösen aus 5 ccm 75-proz. Methanol Rosetten fünfseitiger Prismen, die ab 275° gelb und gegen 295° braun wurden ohne zu schmelzen. Der Stoff ist noch in Lauge löslich, so daß nicht das isomere Hydrojodid eines Phenolmethyläthers vorliegt, obwohl konz. Salpetersäure gelb statt rot löst. Kein Verlust bei $100^\circ/1$ Torr.



Methylperchlorat: 50 mg Jodmethylat löste man in 1 ccm *n* NaOH (gelb) und erhitzte 10 Min. auf 100° . Nach dem Erkalten wurde mit schwefliger Säure angesäuert, von ausgefallenen Nadeln abgesaugt und nach Aufnehmen in 25-proz. Methanol in das Perchlorat übergeführt: Rautenförmige Tafeln, auch nach Umlösen aus Methanol. Bis 295° nur schwach gelb. Keine Rotfärbung mit Salpetersäure. Kein Verlust bei $100^\circ/1$ Torr.



Katalyt. Hydrierung zur Dihydro-O₄-base: 1.82 g Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ (5 mMol) wurden in 220 ccm 50-proz. Methanol + 7.5 ccm *n* HCl unter Erwärmen gelöst und bei 20° mit 50 mg PtO₂ hydriert. Nach 3/4 Stdn. war 1 H₂ aufgenommen. Die filtrierte Lösung schied beim Einengen auf etwa 10 ccm 1.55 g derbe Prismen des Hydrochlorids ab. Aus der Mutterlauge isolierte man mit Hydrogencarbonat und Chloroform noch 0.5 g Polyeder der freien Dihydrobase, die sich gegen 255–260° zersetzten. Gesamtausbeute an offenbar einheitlichem Hydrierungsprodukt 93 % d. Th. Das Hydrochlorid war bis 300° nicht merklich verändert. Es wurde zweimal aus wenig Wasser und Methanol unter Einengen umgelöst und nach Trocknen bei 100°/1 Torr analysiert. Verlust dabei 8.0%, ber. für 2H₂O 8.2%.

$C_{21}H_{22}N_2O_4 \cdot HCl$ (402.9) Ber. C 62.60 H 6.17 N 6.64 Gef. C 62.54 H 6.10 N 6.64

Löste man das Hydrochlorid in Methanol + Wasser und unterschichtete mit 2 *n* HCl, so kristallisierten an der Trennfläche derbe Prismen, die auf Grund der Verlustbestimmung nur etwa 1/2 Mol. Kristallwasser besaßen. Auch enthielten sie etwas mehr Chlor.

$C_{21}H_{22}N_2O_4 \cdot HCl$ (402.9) Ber. C 62.60 H 6.17 Cl 8.80 Gef. C 61.84 H 5.51 Cl 9.66

Freie Dihydro-O₄-base (XIII): Die mit Hydrogencarbonat und Chloroform isolierte Base kristallisierte aus trockenem Chloroform in derben Trapezoedern oder doppelt domatischen Prismen. Methanol und Äthanol lösten leicht, Zugabe von Aceton ließ sofort Polyeder ausfallen, die ab 210° gelb wurden und gegen 255–260° aufschäumten (wie aus Chloroform). Die hydrierte Base löste sich schwerer in verd. Alkali (blaß gelb) als die nicht hydrierte. Ihre verd. mineralsaure Lösung blieb bei längerem Erhitzen farblos; beim Konzentrieren wurde sie blautichig. Konz. Salpetersäure färbte rotviolett. Die gleiche, intensive Färbung trat auch beim Erwärmen der salzsauren Lösung mit Eisen(III)-chlorid oder wenig Wasserstoffperoxyd ein. Nach Übersättigen mit Hydrogencarbonat ließ sich der rote Stoff mit Chloroform extrahieren. Auch Nitrit in essigsaurer Lösung färbte intensiv rot. Die aus Aceton umgelöste Base gab folgende Werte:

$C_{21}H_{22}N_2O_4 \cdot Aceton$ (424.5) Ber. C 67.90 H 6.65 N 6.60
Gef. C 68.04, 67.52 H 6.63, 6.96 N 7.06, 6.86

Verlust bei 90°/1 Torr 11.3%; ber. für 1 Aceton 13.7%. Nach Trocknen bei 100°/1 Torr wurde gefunden:

$C_{21}H_{22}N_2O_4$ (366.4) Ber. C 68.83 H 6.05 N 7.65 Gef. C 68.35 H 6.47 N 7.55

UV-Spektrum (in absol. Methanol; mol. Extinktion bezogen auf $C_{21}H_{22}N_2O_4$): λ_{max} 226 (4.54), 285 (4.05), Schulter bei 295 (3.97) m μ .

IR-Spektrum (bei 70° getrocknete Substanz, Paraffin-Einbettung): 3.11 m, 4.1 (Trog), 5.59 s, 5.84 s (Kristall-Aceton), 6.18 schw, 6.32 schw, 6.49 schw usw.

Akt. Wasserstoff nach Zerewitinoff (in Pyridin, 21°): Für 2 H_{akt} ber. 0.55%, gef. 0.58%, entspr. 2.13 H_{akt}.

Auch die aus Chloroform erhaltene Dihydrobase enthielt fest gebundenes Lösungsmittel:

$C_{21}H_{22}N_2O_4 \cdot CHCl_3$ (485.8) Ber. C 54.39 H 4.77 N 5.76 Cl 21.90
Gef. C 54.43 H 5.14 N 5.87 Cl 20.73

Nach Trocknen bei 100°/1 Torr wurde in einem Fall noch 2/3 Mol. Chloroform festgehalten: Verlust 11.8%; ber. für 1/2 CHCl₃ 12.3%.

$C_{21}H_{22}N_2O_4 \cdot 2/3 CHCl_3$ (445.9) Ber. C 56.56 H 5.20 N 6.28
Gef. C 56.90 H 5.30 N 6.26

UV-Spektrum (in absol. Methanol; Extinktion bezogen auf $C_{21}H_{22}N_2O_4$): λ_{\max} 226 (4.29), 285 (3.81), Schulter bei 293 (3.72) $m\mu$. Die aus Benzol umgelöste Base kristallisierte in Polyedern vom Schmp. 255–260° (Zers.). Verlust bei 80°/1 Torr 4.7%.

$C_{21}H_{22}N_2O_4 \cdot 1/2$ Benzol (405.5) Ber. C 71.09 H 6.22 Gef. C 71.32 H 6.36

Nach weiterer Trocknung bei 130°/1 Torr wurde der Stoff braun und lieferte folgende Werte:

$C_{21}H_{22}N_2O_4 \cdot 1/3$ Benzol (392.4) Ber. C 70.39 H 6.17 Gef. C 70.30 H 6.21

Möglicherweise lag eine Einschlußverbindung vor. Spezif. Drehung der bei 130° getrocknete Dihydrobase mit $1/3$ Kristallbenzol: $[\alpha]_D^{20}$: $-0.62 \cdot 5/0.0183 \cdot 1 = -169.4^\circ$ (in absol. Methanol). Umgerechnet auf benzolfreie Subst.: $[\alpha]_D^{20}$: -181.2° .

Perchlorat: Die in wäßrigem Methanol gelöste Dihydrobase lieferte nach Zusatz von Überchlorsäure und Einengen derbe Polyeder, die sich gegen 280° zersetzten. Kein Verlust bei 80°/1 Torr.

$C_{21}H_{22}N_2O_4 \cdot HClO_4$ (466.9) Ber. C 54.02 H 4.97 N 6.00
Gef. C 54.41, 53.70 H 5.28, 4.69 N 6.00

Dimethyl-perchlorat: $1/2$ mMol Dihydrobase $C_{21}H_{22}N_2O_4$ (XIII) wurde in 10 ccm Methanol gelöst und mit 4 ccm Methyljodid 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die gelbe Lösung wurde zur Trockne gebracht und der Rückstand, da anders keine Kristallisation zu erzielen war, in das Perchlorat übergeführt. Hierzu wurde in 75-proz. Methanol aufgenommen, von braunem Harz abdekantiert, die Lösung mit schwefliger Säure aufgehellte und nach Verjagen des SO_2 mit $n/2$ $HClO_4$ gefällt. Das zunächst amorphe Salz kristallisierte beim Digerieren in der Wärme zu dünnen, farblosen Prismen, die kalt abgesaugt wurden: 0.15 g. Sie wurden dreimal aus 75-proz. Methanol umgelöst und schmolzen dann gegen 210–220° (Zers.). Verlust bei 100°/1 Torr 7.6%, ber. für $2H_2O$ 6.8%, für $2 1/2 H_2O$ 8.3%.

$C_{22}H_{24}N_2O_4 \cdot CH_3ClO_4$ (494.9) Ber. C 55.81 H 5.50 N 5.60
Gef. C 55.52 H 5.78 N 5.79 OCH_3 kein

UV-Spektrum (in absol. Methanol): λ_{\max} 280 (3.96) $m\mu$.

Das Salz wurde an der Luft innerhalb weniger Stdn. rot, nach einigen Tagen rotviolett. Wasserstoffperoxyd in saurer Lösung gab beim gelinden Erwärmen eine intensive Rotfärbung, die auf Zusatz von schwefliger Säure verschwand. Salpetersäure färbte rot, Kaliumjodid-Stärke schwach blau. 2.4-Dinitrophenylhydrazin gab im Verlauf von $1/2$ Stde. eine Trübung der Lösung des autoxydierten Stoffs.

Acetylderivat der Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$: 0.3 g O_4 -Base wurden mit 8–10 ccm Acetylchlorid verschlossen stehengelassen. Innerhalb von 3–4 Stdn. trat Lösung ein (sattgelb), und über Nacht kristallisierten lange derbe Prismen, die nach 3 Tagen unter Feuchtigkeitsausschluß abgesaugt, mehrfach mit absol. Methanol gedeckt und im Vak.-Exsikkator über NaOH von anhaftendem Chlorwasserstoff befreit wurden. Der wieder lufttrockene Stoff sinterte ab 215° (zunehmende Verfärbung), fiel gegen 230° zusammen und schäumte bei 260° dunkelbraun auf. Konz. Salpetersäure löste in der Kälte intensiv gelb, beim Erwärmen hellrot (Unterschied gegenüber der nicht acetylierten Base). Keine Färbung mit Cer(IV)-sulfat; mit Zimtaldehyd + HCl Gelbfärbung. Fichtenspan-Reaktion zunächst negativ, nach etwa $1/2$ Tag kräftig rosa. Negative Keller-Reaktion. Mit Dichromat-Schwefelsäure war eine Blaufärbung angedeutet. Verlust bei 100°/1 Torr 7.2%, ber. für $2H_2O$ 7.2%.

$C_{23}H_{22}N_2O_5 \cdot HCl + H_2O$ (460.9) Ber. C 59.93 H 5.47 N 6.08 Acetyl 9.34 Cl 7.69
Gef. C 60.29 H 5.89 N 6.23 Acetyl 9.44, 9.47 Cl 8.13

Verlust nach Trocknen bei 100° /Hochvak. 15.3 %.

$C_{23}H_{22}N_2O_5 \cdot HCl + \frac{1}{2}H_2O$ (451.9) Ber. C 61.13 H 5.35 Gef. C 60.91 H 5.45

Die gef. Acetylwerte wurden nach 6stdg. bzw. 1stdg. Verseifung erhalten und sprechen für *O*-Acetyl.

UV-Spektrum (absol. Methanol): λ_{\max} 230 (4.46), 286 (3.91) $m\mu$. Schulter bei 290 $m\mu$. Das IR-Spektrum spricht für Phenol- oder Enolester.

Ein Acetylierungsversuch mit Pyridin + Acetanhydrid (60°) mißlang. Man erhielt nur ein amorphes braunes Pulver. Auch die Dihydro- O_4 -base ließ sich nicht acetylieren, ebenso wenig mit Keten in Acetanhydrid oder Dioxan.

Acetylderivat der hydrierten Base $C_{21}H_{22}N_2O_4$: 0.5 g durch katalytische Hydrierung gewonnene Dihydrobase $C_{21}H_{22}N_2O_4$ wurden mit 10 ccm Acetylchlorid 4 Tage bei 20° verschlossen stehengelassen (Lösung nach 2 Stdn.). Nach Eindampfen i. Vak. (20°) wurde zur Entfernung von anhaftendem Acetylchlorid 2–3 Stdn. evakuiert, worauf der harzige Rückstand durch Zugabe von 5 ccm Methanol oder wenig Wasser zu winzigen Prismen kristallisierte. Man arbeitete mehrfach mit frischem Methanol durch: 0.35–0.4 g. $\frac{1}{4}$ davon löste man aus 5 ccm Methanol unter Einengen zu flachen, gedrunghenen Prismen, teils Blättchen um. Sie wurden ab 250° gelb und schäumten gegen 268 – 270° rotbraun auf. Die Otto-Reaktion war braun, sehr kurze Zeit blau, dann grün. Die Rotviolett färbung mit konz. Salpetersäure trat erst nach einigen Sekunden ein. Verlust bei $100^\circ/1$ Torr 5.3 %, ber. für $1.5H_2O$ 5.5 %.

$C_{23}H_{24}N_2O_5 \cdot HCl + H_2O$ (462.9) Ber. C 59.67 H 5.88 N 6.05 Acetyl 9.30
Gef. C 59.60 H 6.11 N 6.11 Acetyl 9.14 *)

*) Verseifungsdauer $7\frac{1}{2}$ Stdn.

UV-Spektrum (absol. Methanol): λ_{\max} 227 (4.55), 287 (3.97), 294 (3.92) $m\mu$.

Tetrahydrobase $C_{21}H_{24}N_2O_4$ (XV) (H. PFAFF): 180 mg ($\frac{1}{2}$ mMol) Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ wurden in 12 ccm Methanol + 2.5 ccm *n* HCl aufgeschlämmt und unter Zusatz von 50 mg PtO_2 hydriert (Aufnahme von 1 + 0.5 Moll. H_2 in 10 + 50 Min.). Da die Hydrierung fast zum Stillstand gekommen war, wurden 25 mg PtO_2 + 2.5 ccm *n* HCl nachgegeben. Mit der Aufnahme eines weiteren $\frac{1}{2}$ Mol. Wasserstoff (1 Stde.) war die Hydrierung beendet. Die vom Katalysator befreite Lösung wurde i. Vak. zur Trockne gebracht. Beim Anreiben mit Wasser kristallisierten farblose Nadeln des *Hydrochlorids der Tetrahydrobase XV*. Schmp.: Nach Verfärbung und Sintern ab 240° gegen 300° Aufschäumen (Kupferblock). Zur Analyse wurde aus Wasser umgelöst. Verlust bei 100° /Hochvak. 7.3 %, bei 120° 8.1 %; ber. für $2H_2O$ 8.2 %.

$C_{21}H_{24}N_2O_4 \cdot HCl$ (404.9) Ber. C 62.29 H 6.22 Gef. C 61.71 H 6.32

Die freie Tetrahydrobase ließ sich mit Hydrogencarbonat aus dem Salz als Pulver abscheiden, das in verd. schwefelsaurer Lösung mit Eisen(III)-chlorid beim Erwärmen eine intensive Rotfärbung gab.

Kupplungsversuche mit Benzoldiazoniumsalz: a) Die NaOH-alkalische Lösung der O_4 -Base und Dihydro- O_4 -base wurde auf Zufügen weniger Tropfen Diazoniumsalzlösung rot. Durch Puffern mit Natriumacetat schieden sich rote Flocken ab.

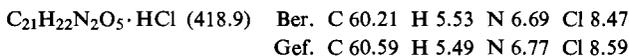
b) Die O_3 -Base lieferte eine gelborangefarbene Lösung.

c) Die in wäßrigem Methanol gelöste, mit Essigsäure + Acetat gepufferte O_4 -Base reagierte unter Gelbfärbung und Abscheidung gelber Flocken.

d) Die alkalische Lösung der Isostrychninsäure färbte sich unter den Bedingungen der Versuche a) bis c) gelb, die der *N*-Formyl-isostrychninsäure orange.

e) Die Verbindung $C_{21}H_{22}N_2O_5 \cdot HClO_4$ (aus Isostrychninsäure und Peressigsäure) gab in alkalischer Lösung eine orange bis hellrote Färbung.

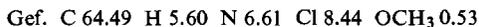
Hydrierungsversuche mit Natriumamalgam: 0.1 g Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ (VII) wurde in 8 ccm Wasser + 4 ccm *n* HCl unter gelindem Erwärmen gelöst und in der Kälte mit 0.6 g Natriumamalgam (2.5 % Na) geschüttelt. Ein nach wenigen Minuten ausfallendes Hydrochlorid (0.11 g zarte Nadeln) wurde aus Wasser + wenig Methanol umkristallisiert. Der Stoff war bis 290° nahezu unverändert. Mit konz. Salpetersäure wurde er rot, mit Zimtaldehyd + HCl gelb. Verlust bei 100°/1 Torr 1.2 %, ber. für $\frac{1}{3} H_2O$ 1.4 %.



UV-Spektrum (absol. Methanol): λ_{\max} 232 (4.24), 284 (3.95) $m\mu$. Das Polarogramm zeigte noch die Stufe bei -1.2 Volt.

In einem Versuch, die katalytisch gewonnene *Dihydrobase* $C_{21}H_{22}N_2O_4$ mit *Lithiumaluminiumhydrid* in siedendem Tetrahydrofuran zu reduzieren, konnte durch Aufarbeiten mit Chloroform kein definierter Stoff isoliert werden.

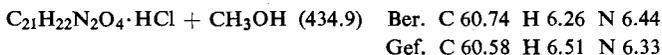
Einwirkung von konz. Salzsäure auf die O₄-Base: a) 0.1 g Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ wurde in 1 ccm konz. Salzsäure gelöst, verschlossen 3 Tage stehengelassen, dann im Exsikkator über NaOH zur Trockne gebracht. Beim Anspritzen mit Wasser kristallisierte die braune Masse zu farblosen Nadeln. Diese wurden aus 3 ccm Wasser + wenig Methanol + 1 Tropfen verd. Salzsäure umgelöst. Der schwach sauer reagierende, in verd. Natronlauge leicht lösliche Stoff (Verfärbung gegen 280°) gab noch die Rotfärbung mit konz. Salpetersäure und Gelbfärbung mit konz. Salzsäure. Verlust bei 80°/1 Torr 4.5 %.



UV-Spektrum (Methanol): λ_{\max} 235 (4.18), 295 (3.90), 320 (3.81) $m\mu$. Das IR-Spektrum zeigte eine verkürzte Lactonbande bei 5.6 μ .

b) 1 mMol Base $C_{21}H_{20}N_2O_4$ wurde in 100 ccm *methanol. HCl* (20 %) 3 Tage stehengelassen, dann die gelbe Lösung i. Vak. zur Trockne gebracht, der Rückstand in Eiswasser gelöst und mit Hydrogencarbonat neutralisiert: 240 mg braunrotes Pulver vom Schmp. 160° (Zers.). Die Mutterlauge wurde mit 1 l Chloroform extrahiert. Einengen auf 20 ccm ergab 60 mg hellbraunes Pulver, teils derbe Prismen; aus Methanol gelbliche Polyeder, die gegen 120° sinterten und bei 165–170° rot aufschäumten. Man reinigte die insgesamt etwa 300 mg durch Lösen in 60 ccm Chloroform und Filtrieren der Lösung über neutrales Aluminiumoxyd. Eluieren mit Essigester, dann Aceton, Eindampfen des Eluats und Anreiben mit Methanol ergaben derbe Prismen. Man kristallisierte aus verschiedenen Lösungsmitteln, zuletzt aus Methanol + Aceton um: Penta- und Hexaeder; Schmp. nach Sintern wie zuvor bei 160 bis 165° (rotes Aufschäumen). Verlust nach Trocknen bei 60°/1 Torr/3 Tage 12.7 %, entspr. 3 H₂O oder 1 Aceton. Gef. C 72.71 H 7.15 N 8.02. Nach weiterem Trocknen bei 80°/1 Torr (Rosafärbung) gef. C 64.54 H 6.53 N 6.77. Der Stoff enthielt wahrscheinlich Kristall-Aceton. Er gab keine Otto-Reaktion, die Beilsteinprobe war negativ. Konz. Salpetersäure löste rot. Möglicherweise hatte sich die Substanz vor der Analyse bereits zersetzt.

Bei der Einwirkung von 75 Tln. *methanol. HCl* (20 %) auf die *Dihydro-O₄-base* (XIII) bei 20° wurde nur das Hydrochlorid der Ausgangsbasis isoliert. Das in dem auf Ton getrockneten Rohprodukt (Prismen) vorhandene Methanol schien Kristall-Lösungsmittel zu sein.



Verlust bei 100°/1 Torr 7.8 %, ber. für 1 CH₃OH 7.4 %.

Ein aus $2n$ HCl umgelöstes Präparat (Prismen) vom Schmp. über 295° verlor bei $100^\circ/1$ Torr 6.3 %, entspr. $1.5 \text{ H}_2\text{O}$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ (402.9) Ber. C 62.60 H 5.75 N 6.95 Cl 8.80
Gef. C 62.90 H 5.93 N 6.79 Cl 9.21

UV-Spektrum (absol. Methanol): λ_{max} 224 (4.42), 285 (3.91) $\text{m}\mu$.

Aus der Mutterlauge des Hydrochlorids ließen sich mit Hydrogencarbonat und Chloroform Polyeder der Ausgangsbasis isolieren, aus Aceton Oktaeder und kurze domatische Prismen vom Schmp. $260-265^\circ$ (Zers.), nach Verfärbung ab 190° . Gef. C 67.57 H 6.87, entspr. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{Aceton}$.

Beim Versuch, mit *Permanganat* zu oxydieren, verbrauchte die in 500 Tln. 80-proz. Aceton gelöste *O*₄-Base in $\frac{3}{4}$ Stdn. 10 Oxydat.-Äquivalente. Weitere 6 Äquivalente wurden langsamer reduziert. Es entstand kein chloroformlöslicher Stoff. Auch die *Dihydro-O*₄-base verbrauchte als Phenol rasch viel Permanganat.

Farbreaktion mit Oxydationsmitteln: Während sich die *O*₃-Base in konz. Salpetersäure nur gelb löst, gibt die *O*₄-Base eine Rotfärbung. Noch intensiver farbig (violettstichig rot) ist die Lösung der *Dihydro-O*₄-base in konz. Salpetersäure. Auch Wasserstoffperoxyd und FeCl_3 in saurer Lösung geben die Rotfärbung, besonders in der Wärme. Daß chinoiden Stoffe entstehen, läßt sich durch die Bildung eines schwer löslichen *p*-Nitrophenylhydrazons nach Verdünnen der salpetersauren Lösung wahrscheinlich machen. Das Spektrum der violettroten Salpetersäure-Lösung der *Dihydro-O*₄-base ähnelt dem Spektrum des violetten Nebenprodukts der Oxydation von Isostrychninsäure mit dem Fremyschen Radikal (flaches Maximum bei etwa $520-550 \text{ m}\mu$).

GÜNTHER DREFAHL und HEINZ CRAHMER

Untersuchungen über Stilbene, XV¹⁾

Die Addition von Acetylnitrat an Stilbene

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena
(Eingegangen am 19. Oktober 1957)

Acetylnitrat wird an die Äthylenbindung von *trans*-Stilbenen addiert unter Bildung von *O*-Acetyl-nitroverbindungen der *threo*-Reihe.

Von den mehr als 30 bekannten Nitrostilben-Derivaten verdankt keines seine Darstellung der direkten Nitrierung des entsprechenden Kohlenwasserstoffes. Unter den üblichen Bedingungen der Nitrierung kommt es zu oxydativen Abbaureaktionen, Additionen an die Doppelbindung sowie vorzugsweise unübersichtlichen Polymeri-

¹⁾ XIV. Mittell.: G. DREFAHL und A. GEISSLER, Z. analyt. Chem. **160**, 34 [1958].