

PETER ROSENMUND und HANS FRANKE

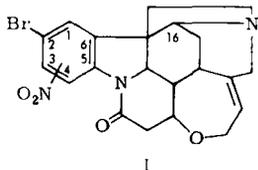
Die Konstitution des Nitrobromstrychnins

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

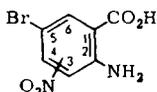
(Eingegangen am 26. Januar 1963)

Permanganatabbau und Protonenresonanzspektrum lehren, daß sich die Nitrogruppe im Nitrobromstrychnin in der sterisch behinderten 4-Stellung befindet. Es werden zwei Wege zur Darstellung der 5-Brom-4-nitro-anthranilsäure beschrieben.

Seit der Darstellung des Nitrobromstrychnins (I) durch H. BECKURTS¹⁾, welcher diese Verbindung durch Auflösen von Bromstrychnin-nitrat in konz. Schwefelsäure erhielt, wird ihr die Konstitution eines 2-Brom-3-nitro-strychnins zugeschrieben. Diese Auffassung wird noch von H.-G. BOIT und H. EGLER²⁾ vertreten, die sich unseres Wissens zuletzt mit dieser Verbindung beschäftigt haben. Die Wahrscheinlichkeit, daß die Nitrogruppe von den drei noch verbleibenden Positionen am Benzolkern die 3-Stellung einnimmt, ist auf Grund räumlicher Betrachtungen wohl am größten. Die Position 1 wird durch das Wasserstoffatom an C-16, die Stellung 4 durch die Carbonylgruppe des Lactamrings behindert, so daß die koplanare Lage der Nitrogruppe sehr erschwert ist. Auch in *o*-Stellung zu einem Bromatom, zum Beispiel in 3-Stellung, ist die Koplanarität der Nitrogruppe gestört, in geringerem Maß in *o*-Stellung zu Chlor. Aus 2-Chlor-nitrostrychnin und 2-Brom-nitrostrychnin entsteht jedoch bei der Reduktion mit Na-Amalgam das gleiche Aminostrychnin³⁾.



I



IIa: NO₂ in 4-Stellung
IIb: NO₂ in 3-Stellung

Im Verlaufe unserer Untersuchungen über Diazostrychnin⁴⁾ interessierten wir uns für dasjenige Aminostrychnin, dem nach obigen Überlegungen die Formel eines 3-Amino-strychnins zukommen sollte. Wir hofften, über das 3-Diazo-strychnin die entsprechenden, noch unbekanntenen Halogenstrychnine, durch Verkochen zum Phenol das 3-Hydroxy-strychnin und daraus durch Methylierung das α -Colubrin erhalten zu können. Einige Beobachtungen vermochten indes schon bald unsere Meinung, es

1) Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 228, 313 [1890].

2) Chem. Ber. 88, 247 [1955].

3) Nach Angaben von BOIT und EGLER besitzt dieses Aminostrychnin einen Schmelzpunkt von 264–265°. Wir fanden, nach einer geringfügig abgewandelten, präparativ günstigeren Darstellungsweise arbeitend, einen solchen von 298–300°. Um auszuschließen, daß es sich hierbei um ein anders substituiertes Strychninderivat handelt, verglichen wir auf der Stufe des Nitrobromstrychnins die nach beiden Vorschriften hergestellten Verbindungen. Erwartungsgemäß konnte weder im allgemeinen Verhalten noch bei den IR-Spektren irgendein Unterschied festgestellt werden.

4) P. ROSENMUND, Chem. Ber. 94, 3342 [1961].

handele sich um das 3-Amino-strychnin, nicht mehr zu stützen. Sie seien im folgenden aufgezählt.

1. Nitrobromstrychnin ist eine einheitliche Verbindung. Bei der Behandlung mit verdünntem Alkali in der Wärme liefert sie unter Öffnung des Lactamringes eine wohlkristallisierte Säure, welche zur Recyclisierung unter Wasserabspaltung nicht mehr in der Lage ist.

2. Das durch Reduktion mittels Na-Amalgam aus Nitrobromstrychnin erhaltliche Aminostrychnin zeigt im IR-Spektrum eine Beeinflussung der Lactamcarbonylgruppe. Es treten längerwellige C=O-Schwingungen auf, die auf das Vorhandensein einer Wasserstoffbrücke schließen lassen.

3. Das aus diesem Aminostrychnin erhaltliche Diazostrychnin läßt sich bei der Sandmeyer-Reaktion nur mit kleineren Ionen wie Chlorid oder Rhodanid glatt umsetzen (Ausbeuten 82% und 48%), nicht jedoch mit dem großen Jodid-Ion.

Eine befriedigende Erklärung findet dies Verhalten, wenn man annimmt, daß die Nitrogruppe des Nitrobromstrychnins sich nicht in 3-, sondern in 4-Stellung befindet, was auch in Anbetracht der elektronenliefernden *N*-Acylgruppe (Lactam) eigentlich zu erwarten ist.

Zu 1. Befindet sich die Nitrogruppe in 4-Stellung, so vermag sie beim Einschwingen in die Ringebene nach der Ringöffnung eine Wiederannäherung der Carboxylgruppe an den Indolinstickstoff zu verhindern. Eine Recyclisierung unterbleibt also.

Zu 2. Eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Carbonylgruppe und dem Aminstickstoff ist nur von der 4-Stellung, nicht von 3 aus, denkbar.

Zu 3. Brom und Jod haben neben der Lactamgruppe mit Zunahme des Atomradius weniger Platz, was sich in den Ausbeuten bei der Sandmeyer-Reaktion ausdrückt. Im Gegensatz dazu sollte die 3-Stellung, wie aus Modellbetrachtungen hervorgeht, sterisch nicht stärker behindert sein als die 2-Stellung, in welche sich Jod ohne Schwierigkeiten einführen ließ⁴⁾.

Wir bauten das Nitrobromstrychnin nach der Methode von E. SPÄTH und H. BRETSCHEIDER⁵⁾ zur entsprechenden Nitrobromanthranilsäure ab. Die Gültigkeit der bisherigen Formel vorausgesetzt, sollte man die 5-Brom-4-nitro-anthranilsäure (IIa) isolieren. Diese Verbindung ist unseres Wissens in der Literatur noch nicht beschrieben. Wir stellten sie auf zwei unabhängigen Wegen dar. Einmal wählten wir als Ausgangsmaterial die 4-Nitro-anthranilsäure (V)⁶⁾, welche Brom entweder in 5-Stellung zu IIa oder in 3-Stellung aufnehmen kann. Analog der Bromierung der 6-Nitro-anthranilsäure zur 5-Brom-6-nitro-anthranilsäure war auch hier eine Aufnahme des Halogens in 5-Stellung zu erwarten⁷⁾.

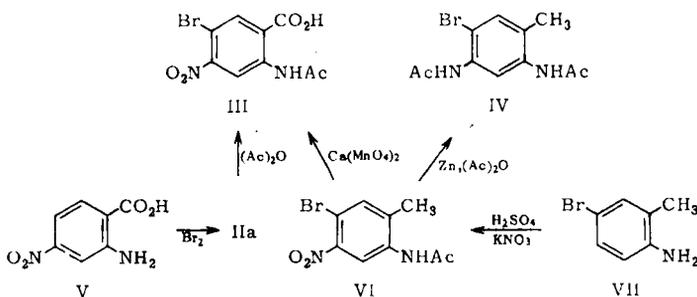
Zum anderen gingen wir von einer Verbindung aus, in der Brom bereits in der richtigen Stellung enthalten ist. Die Nitrierung von 5-Brom-2-amino-toluol (VII) in konz. Schwefelsäure kann zur 4- oder 6-Nitroverbindung führen. Durch Reduktion der nitrierten Verbindung mittels Zink in Acetanhydrid zum 5-Brom-2,4-diacetamino-toluol (IV) wurde der Eintritt der Nitrogruppe in 4-Stellung gesichert. Die

⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 574 [1930].

⁶⁾ S. S. JOSHI und I. R. GAMBHIR, J. Amer. chem. Soc. 78, 2222 [1956].

⁷⁾ J. L. E. ERICKSON, J. M. DECHARY und T. R. PULLIG, J. Amer. chem. Soc. 74, 5621 [1952].

Verbindung verhält sich damit wie das 5-Chlor-2-amino-toluol bei der Nitrierung in konz. Schwefelsäure⁸⁾. Die Permanganatoxydation des 5-Brom-4-nitro-2-acetaminotoluols (VI) in wäßriger Lösung lieferte in geringer Ausbeute die gleiche *N*-Acetyl-



verbindung III von IIa, die auch durch Bromierung und *N*-Acetylierung von 4-Nitro-anthranilsäure entsteht.

Ein Vergleich dieser synthetischen 5-Brom-4-nitro-anthranilsäure mit der Abbau-säure aus Nitrobromstrychnin ergab keine Übereinstimmung. Nach allem konnte es sich nur noch um die 5-Brom-3-nitro-anthranilsäure (IIb) handeln, welche wir uns nach einer Vorschrift⁹⁾ aus 5-Brom-7-nitro-isatoinensäureanhydrid herstellten. Die Verbindung sublimiert während der Schmelzpunktnahme wie die Abbau-säure; mehrere Derivate bestätigen die Übereinstimmung beider Verbindungen.

Die somit nachgewiesene Konstitution des Nitrobromstrychnins als 4-Nitro-derivat konnte noch durch das Protonenresonanzspektrum bekräftigt werden. Die beiden am Aromaten verbliebenen Wasserstoffe geben, je nachdem, ob sie in *o*-, *m*- oder *p*-Stellung zueinander stehen, verschiedene Signale. In *o*- und *m*-Stellung können sich durch gegenseitige Beeinflussung der Wasserstoffkerne Dublette ergeben, nicht jedoch in *p*-Stellung. Nitrobromstrychnin ergab nun im Vergleich mit 5-Brom-3-nitro-2-amino-toluol ein gleichwertiges Spektrum mit deutlicher Aufspaltung beider Wasserstoffkernsignale. Das 5-Brom-4-nitro-2-amino-toluol jedoch zeigte keinerlei Aufspaltung. Die Signale der aromatischen Protonen (Lösungsmittel jeweils CDCl_3) liegen bei den τ -Werten: 2-Brom-4-nitro-strychnin 1.83, 1.87 und 2.21, 2.25; 5-Brom-4-nitro-2-acetaminotoluol: 1.08 und 2.12; 5-Brom-3-nitro-2-acetaminotoluol 1.63, 1.67 und 1.98, 2.02.

Bei dem 60-MHz-Gerät entspricht somit die Aufspaltung $0.04 \text{ ppm} = 2.4 \text{ Hz}$.

Um endlich den Zusammenhang des übrigen Molekülskeletts mit dem des Strychnins zu sichern, reduzierten wir das aus 4-Amino-strychnin erhältliche Diazostrychnin mittels unterphosphoriger Säure zu Strychnin⁴⁾.

Ungeachtet der sterischen Hinderung in 4-Stellung gehorcht also die Substitution dem *o,p*-dirigierenden Einfluß der Lactamgruppe. Der σ -Komplex der Substitution unterliegt wohl der sterischen Hinderung weniger als die Nitrogruppe des Produkts.

Wir danken der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für Unterstützung dieser Arbeit. Ebenso möchten wir Herrn Doz. Dr. H. FRITZ für die Aufnahme und Diskussion der Resonanzspektren unseren verbindlichen Dank aussprechen.

⁸⁾ AD. CLAUS und E. STAPELBERG, Liebigs Ann. Chem. 274, 287 [1893].

⁹⁾ ROGER ADAMS und H. R. SNYDER, J. Amer. chem. Soc. 60, 1411 [1938].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Brom-4-nitro-strychnin (Nitrobromstrychnin) (1): 15 g *2-Brom-strychnin*^{4,10} werden in 140 ccm siedendem Wasser suspendiert, wobei man tropfenweise so lange $2n$ HNO_3 zufügt, bis alles gelöst und der pH der Lösung den Wert 3 erreicht hat. Nach dem Abkühlen auf 0° isoliert man 14 g *Bromstrychninnitrat*. 10 g Bromstrychninnitrat löst man bei 0° in einer Mischung aus 30 ccm Wasser und 30 ccm konz. Schwefelsäure unter beständigem Rühren. Nach etwa 10 Min. fügt man nochmals vorsichtig unterhalb von 20° 30 ccm konz. Schwefelsäure hinzu und überläßt den Ansatz 2–3 Stdn. bei Raumtemperatur sich selbst. Die tieforangebraune Lösung gießt man in 500 ccm Wasser und erhitzt unmittelbar nach dem Neutralisieren mit konz. Ammoniak zum Sieden. In die noch wallende Flüssigkeit fügt man 60 ccm Methanol. Nach dem Abkühlen auf 0° erhält man 9 g kristallines, mit Wasser gewaschenes und getrocknetes Rohprodukt. Aus dem 5fachen Vol. Dimethylformamid kommen 5 g hellgelbe, derbe Kristalle.

4-Amino-strychnin: 2.0 g nicht umkristallisiertes *Nitrobromstrychnin* werden in einer Mischung aus 480 ccm Methanol und 120 ccm Wasser suspendiert und zusammen mit 36 g 5-proz. *Na-Amalgam* (in 3 g-Stücken) in einer verschlossenen Seltersflasche von 0.7 l Inhalt 5 Stdn. lang geschüttelt. Nach etwa 1 Stde. hat sich alles zu einer orangefarbenen Flüssigkeit gelöst, nach weiteren 2 Stdn. ist die Lösung entfärbt. In diesen Zeitabschnitten wird durch Lüften des Verschlusses der Überdruck an Wasserstoff abgelassen. Nach Beendigung der Hydrierung versetzt man die Mischung mit dem gleichen Vol. Wasser und extrahiert 4–5 mal mit je 100 ccm Chloroform. Im Gegensatz zu den Angaben von BOTT und EGLER²⁾ bleibt die Lösung während des Extrahierens fast farblos. Der nach dem Vertreiben des Chloroforms verbleibende Rückstand ist sandfarben und wiegt im Mittel 1.3–1.4 g (85–92%). Umkristallisieren aus Dimethylformamid führt zu nadeligen Prismen. Schmp. 298°, desgl. aus Aceton.

4-Chlor-strychnin: 0.5 g *4-Amino-strychnin* werden in 5 ccm $2n$ HCl mit 2 ccm 5-proz. $NaNO_2$ -Lösung diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung fügt man portionsweise zu einer auf 70° erwärmten Mischung aus 0.5 g $CuCl$ und 8 ccm konz. Salzsäure und steigert im Laufe von 10 Min. die Temperatur bis zum Siedepunkt. Nach Beendigung der Gasentwicklung macht man den gekühlten Ansatz mit halbkonz. Ammoniak alkalisch und läßt 1 Stde. in der Kälte stehen. Der kristalline Niederschlag wird auf einer kleinen Nutsche gesammelt, mit Wasser gewaschen und aus Dimethylformamid unter Zusatz von etwas Wasser umkristallisiert. Die Substanz ist in Methanol sowie Chloroform fast unlöslich. Schmp. unscharf gegen 212°. Ausb. 420–440 mg.

$C_{21}H_{21}ClN_2O_2 \cdot 2H_2O$ (404.8) Ber. C 62.29 H 6.22 Cl 8.76 N 6.92
Gef. C 61.95 H 6.11 Cl 8.68 N 7.35

Das *Hydrochlorid* fällt aus Wasser in farblosen Nadeln.

$C_{21}H_{21}ClN_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ (441.3) Ber. Cl 16.07 Gef. Cl 15.85

4-Brom-strychnin: 0.5 g in $2n$ H_2SO_4 diazotiertes *4-Amino-strychnin* läßt man einer auf 70° erwärmten Mischung aus 0.5 g $CuBr$ und 18 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure tropfen. Man hält 15 Min. auf 90° und erwärmt sodann auf 120°. Danach kühlt man ab, gießt in eisgekühltes halbkonz. Ammoniak und schüttelt mehrmals mit Chloroform aus. Der nach dem Verjagen des Chloroforms verbleibende Rückstand wird in wenig verd. Salzsäure gelöst, mit etwas Carboraffinkohle aufgekocht, filtriert und mit Ammoniak die Base ausgefällt, welche aus Dimethylformamid oder Methanol unter Zusatz von Wasser um-

¹⁰⁾ H. LEUCHS und D. RITTER, Ber. dtsh. chem. Ges. 52, 1583 [1919].

kristallisiert wird. Schmp. unscharf gegen 221°. Ausb. 390 mg nach 1 maligem Umkristallisieren.

$C_{21}H_{21}BrN_2O_2 \cdot 2H_2O$ (449.4) Ber. Br 17.78 Gef. Br 17.66

Aus der Dimethylformamidmutterlauge ließ sich ein kristallines Pikrat von dunkelorange-roter Farbe gewinnen, welches nach mehrfachem Umkristallisieren aus Dimethylformamid/Wasser analytisch nur den halben Bromwert lieferte.

4-Rhodan-strychnin: Man bereitet 400 ccm einer bei 50° gesätt. KSCN-Lösung in Wasser. In diese Lösung rührt man mäßig schnell *Diazostrychnin*, bereitet aus 1.5 g 4-Amino-strychnin in 12 ccm 2*n* H₂SO₄. Im Laufe von 10 Min. steigert man die Temperatur bis zum Sdp. (ca. 130°), läßt erkalten, macht ammoniakalisch und extrahiert mit Chloroform. Die Chloroformlösung wird bis auf 20 ccm eingeengt und auf eine Säule aus Al₂O₃ gegeben (15 cm Länge, 2 cm Durchmesser). Man entwickelt mit insgesamt 300 ccm Chloroform, entfernt sodann den oberen, dunkel gefärbten Teil der Säule und eluiert das so vorgereinigte Rhodanstrychnin mit Methanol/Wasser (8 : 2). Nach dem Einengen des Methanolgemisches kristallisiert *Rhodanstrychnin* aus, welches gesammelt, mit Wasser gewaschen und aus Dimethylformamid umkristallisiert wird. Ausb. an reiner Base vom Schmp. 255° (Zers.) 770—810 mg. Aus der Mutterlauge können weitere Anteile gewonnen werden. Zur Analyse gelangte aus Dimethylformamid gereinigtes *Pikrat*.

$C_{22}H_{21}N_3O_2S \cdot C_6H_3N_3O_7$ (620.6) Ber. S 5.17 Gef. S 5.33

5-Brom-3-nitro-anthranilsäure (I1b) aus Nitrobromstrychnin: 7.0 g aus Dimethylformamid umkristallisiertes Nitrobromstrychnin werden mit 30 ccm 2*n* H₂SO₄ angerührt und die Suspension darauf in 1000 ccm Wasser von 70° gegeben und mit Natriumcarbonatlösung auf pH 4 abgestumpft. Eine Lösung von 30 g KMnO₄ in 700 ccm Wasser wird innerhalb von 8 Stdn. unter Rühren zugepfropft. Nach beendeter Reaktion wird der heiß abgesaugte Manganschlamm noch zweimal mit je 100 ccm Wasser heiß ausgelaugt. Die vereinigten Waschlösungen und Filtrate werden i. Vak. auf 200 ccm eingeengt, mit konz. Salzsäure auf pH 4 gebracht und von ausgefallenen grünbraunen Massen abfiltriert. Man säuert nun auf pH 2 an und schließt eine Ätherextraktion über insgesamt 36 Stdn. an. Die Ätherlösung wird sodann mit Natriumcarbonat ausgezogen, die Natriumcarbonatlösung wieder auf pH 2 gebracht und nochmals 36 Stdn. mit Äther ausgezogen. Der Äther wird nunmehr abgedampft, der Rückstand (1.5 g) auf Chromatographiebögen in ammoniakalischer Lösung aufgetragen (Schleicher & Schüll, 1 mg pro cm Auftragslänge) und im Lösungsmittelgemisch *n*-Butanol/2*n* NH₃ (gesätt.), absteigend chromatographiert. Eine allen übrigen vorauslaufende Bande, *R_F*-Wert 0.43, wird mit 0.5*n* Ammoniak eluiert, das Eluat eingedampft, in wenig Wasser aufgenommen und mit Salzsäure die Nitrobromanthranilsäure ausgefällt. Die bereits recht reine Verbindung (350 mg) wird i. Vak. bei 150—160° zu reingelben Nadeln sublimiert. Schmp. 245°.

$C_7H_5BrN_2O_4$ (261.1) Ber. Br 30.61 Gef. Br 30.38

Die Verbindung ist laut Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt sowie IR-Spektrum identisch mit *5-Brom-3-nitro-anthranilsäure*. Ebenso sind identisch die *N*-Acetylderivate (Schmp. 204°) und die Methylester (Schmp. 108°).

5-Brom-2-amino-toluol (VII): 20 g *o*-Toluidin und 20 g *Acetanhydrid* werden innerhalb einer Min. ohne Kühlung miteinander vermischt. Nach 10 Min. fügt man 30 ccm Eisessig, darauf bei 15° innerhalb einer Stde. 30 g *Brom* in 50 ccm Eisessig hinzu. Man läßt über Nacht stehen, saugt die gebildeten Kristalle ab, dampft die Mutterlauge i. Vak. bis zur Bildung von Kristallen ab, vereinigt damit das Abgesaugte und hydrolysiert 6 Stdn. in einer Mischung aus 60 ccm Schwefelsäure und 100 ccm Wasser unter Rückfluß. Nach dem Erkalten saugt man das gebildete *5-Brom-2-amino-toluolsulfat* (45 g) ab, löst in Wasser und fällt die Base mittels Ammoniak. Aus Äthanol harte Kristalle, Schmp. 55°.

5-Brom-4-nitro-2-amino-toluol: 10 g VII werden in 150 ccm 98-proz. Schwefelsäure von 0° gelöst, wozu in 10 Portionen die berechnete Menge KNO_3 (5.9 g) eingerührt werden. Nach 1 stdg. Belassen bei Raumtemperatur wird auf Eis gegossen und mit Ammoniak die Base in tiefgelben Nadeln gefällt. Aus Äthanol Schmp. 118°. Rohausb. 11–12 g.

5-Brom-4-nitro-2-acetamino-toluol (VI): Die Aminoverbindung wird in der doppelten Menge Pyridin und der 5fachen Menge *Acetanhydrid* 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Man zerlegt danach das Anhydrid mit Wasser, die ausgeschiedene Acetylverbindung wird aus Äthanol umgelöst. Blaßgelbe Nadeln, wenig löslich in Wasser, Schmp. 157°.



Reduziert man die Verbindung mit Zink in *Acetanhydrid*, so isoliert man ein Produkt, das mit *5-Brom-2.4-diacetamino-toluol (IV)* laut Misch-Schmp. (264°) und IR-Spektrum identisch ist.

N-Acetyl-5-brom-4-nitro-anthranilsäure (III): 1.0 g VI wird in 600 ccm Wasser von 90° gelöst. Man tropft innerhalb von 24 Stdn. 2.5 g $Ca(MnO_4)_2$ in 100 ccm Wasser hinzu. Nach Verbrauch des Permanganats wird abfiltriert, aus der auf 100 ccm eingeeengten Lösung isoliert man 690 mg VI. Nach dem Ansäuern des Filtrats auf pH 2 kristallisieren in der Kälte 90 mg III in feinen Nadeln mit Schmp. 242–244° (aus Wasser). Die Verbindung ist identisch mit *N-Acetyl-5-brom-4-nitro-anthranilsäure*.

5-Brom-4-nitro-anthranilsäure: 270 mg *4-Nitro-anthranilsäure (V)* werden in 20 ccm Eisessig gelöst und bei gelinder Wärme nach und nach mit 1 Mol Brom, in 10 ccm Eisessig gelöst, versetzt. Die Zugabe erfolgt in 5 Portionen, in der Kälte tritt kaum Reaktion ein. Bei 70–80° erfolgt diese schneller, nach jeweils wenigen Min. ist kein freies Brom mehr im Ansatz nachweisbar. Man verdampft den Eisessig bis auf 3 ccm, gießt in 15 ccm Wasser und befördert die Abscheidung der bromierten Verbindung durch Zugabe von verd. Salzsäure. Das gesammelte und mit Wasser gewaschene Rohprodukt (390 mg) wird in verd. Ammoniak gelöst und auf Schleicher & Schüll-Chromatographierbögen (0.8 mg pro cm Auftragslänge) aufgetragen. Im Lösungsmittelgemisch *n*-Butanol/*2n* NH_3 (gesätt.) wird absteigend chromatographiert. Vom Start an gerechnet, besteht die erste Bande aus unverändertem V, die zweite Bande enthält die monobromierte Nitroanthranilsäure, während die dritte Bande nur schwach gefärbt ist und höchstwahrscheinlich aus 3.5-Dibrom-4-nitro-anthranilsäure besteht. Alle Produkte haben, wie durch Diazotieren und Kuppeln mit β -Naphthol nachweisbar ist, eine freie Aminogruppe. Durch Elution der zweiten Bande mit 0.5*n* NH_3 und Fällern mit *2n* H_2SO_4 erhält man die *5-Brom-4-nitro-anthranilsäure* in orangegelben, kurzen Nadeln (212 mg). Aus Äthanol oder Dimethylformamid Schmp. 247–250°. Die Verbindung sublimiert nicht merklich.



N-Acetyl-5-brom-4-nitro-anthranilsäure (III): Die vorstehende Säure wird in der 10fachen Menge Pyridin/*Acetanhydrid* (1:1) 15 Min. auf 110° erwärmt, das Anhydrid mit Wasser zersetzt und die *Acetylverbindung* mit Schwefelsäure ausgefällt. Sie ist in allen Daten identisch mit der aus VI dargestellten.

Strychnin aus 4-Amino-strychnin: Man halte sich dabei genau an die Angaben, wie sie zur Darstellung von Strychnin aus 2-Amino-strychnin gegeben wurden⁴⁾.