

Man kann diesen Befund elektrostatisch deuten und annehmen, dass für die Bandenverschiebung das Ionenpotential (= Ladung/Radius) massgebend ist¹). Ein ähnlicher Gedanke ist schon von *H. Conrad-Billroth*²) geäussert worden, der fand, dass die Rotverschiebung der Benzolbande durch einen Substituenten dem Quadrat des Dipolmomentes des betreffenden Benzolderivates proportional ist.

Zusammenfassung.

Es werden die Lösungsspektren von Anilin-diessigsäure, Anthranilsäure-diessigsäure, ihrer verschiedenen Ionisationsstufen sowie ihrer Erdalkali- und Zink-Komplexe angegeben. Die Spektren erlauben eine eindeutige Aussage über die Struktur der Säuren und ihrer Ionisationsstufen in wässriger Lösung. Bei der Anilin-diessigsäure liegt die Aminosäureform und bei der Anthranilsäure-diessigsäure die Betainform vor.

Die Komplexbildung mit Metallionen hat eine ähnliche, jedoch weniger grosse Änderung der Absorptionsspektren zur Folge wie die Anlagerung eines Protons an das N der Aminogruppe. Die Wirkung nimmt in der folgenden Reihe zu: Ba, Sr, Ca, Zn, Mg, H, CH₃. Diese Reihe stimmt nicht mit derjenigen steigender Komplexbildungskonstanten, wohl aber mit derjenigen steigenden Ionenpotentials überein.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

140. Strychnos-Alkaloide.

10. Mitteilung³).

Dehydro-strychninolon und Dehydro-strychninon

von **V. Prelog**, **M. Kocór** und **W. I. Taylor**.

(17. III. 49.)

Die zahlreichen, teilweise ungewöhnlichen Reaktionen des Strychnins und verwandter Alkaloide geben immer wieder Anlass zu Überlegungen, ob die Formel I von *R. Robinson* den einzig möglichen Ausdruck für die Konstitution dieses Alkaloids darstellt, oder ob es andere gleichwertige oder sogar bessere alternative Formeln gibt. In letzter Zeit wurde besonders von *G. R. Clemo* und *T. J. King*⁴) hervorgehoben, dass verhältnismässig wenig über die Grösse des

¹) Hierauf wird in der Dissertation *A. Willi*, Zürich 1949 (im Druck), näher eingegangen, insbesondere wird auch der Einfluss von H und CH₃ behandelt.

²) *Conrad-Billroth*, Z. physik. Chem. B. **25**, 139, 217 (1934); **29**, 170 (1935).

³) 9. Mitt. Helv. **31**, 2244 (1948).

⁴) Chemistry and Industry **1948**, 156; Soc. **1948**, 1661.

Ringes III, welcher die Lactam-Gruppe enthält, bekannt ist, und es wurde in Erwägung gezogen, dass dieser Ring nicht sechsgliedrig sei.

Unserer Ansicht nach ist die Annahme, dass der Ring III im Strychnin sechsgliedrig ist, wohl begründet. Zugunsten einer solchen Annahme sprechen u. a. auch folgende Versuche¹⁾.

Das Strychnin lässt sich bekanntlich nach *Leuchs* zum Strychninolon a (II) abbauen. Dieses lagert sich unter dem Einfluss von alkalischen Reagenzien zuerst in das isomere Strychninolon b (III) und dann weiter in das Strychninolon c um, das sich vom Strychninolon a durch die Stereoisomerie am Kohlenstoff 13 unterscheidet. Im Einklang damit geben die Strychninolone a und c bei der katalytischen Hydrierung die entsprechenden stereoisomeren Dihydro-strychninolone a und c, während das Strychninolon b ein Gemisch der Dihydro-strychninolone a und c liefert²⁾.

Die Acetyl-strychninolone a, b und c $C_{21}H_{20}O_4N_2$ (Formeln IV und V) gehen, wie wir nun feststellen konnten, beim Kochen mit N-Brom-succinimid in Tetrachlorkohlenstoff in ein und dasselbe Acetyl-dehydro-strychninolon $C_{21}H_{18}O_4N_2$ über, aus welchem durch Verseifung das Dehydro-strychninolon $C_{19}H_{16}O_3N_2$ selbst erhalten werden konnte.

Das Acetyl-dehydro-strychninolon gibt bei der katalytischen Hydrierung das bekannte Acetyl-dihydro-strychninolon c. Das Strychninolon-Gerüst hat sich also bei der Dehydrierung nicht geändert.

Über die Lage der neuen Doppelbindung im Dehydrostrychninolon gibt sein Absorptionsspektrum im Ultraviolett (Fig. 1, Kurve 1) Auskunft. Das langwellige Absorptionsmaximum weist darauf hin, dass das Dehydro-strychninolon ein System von zwei konjugierten Doppelbindungen enthält, welches in Resonanz mit dem N-Phenyl-lactam-Anteil der Molekel steht.

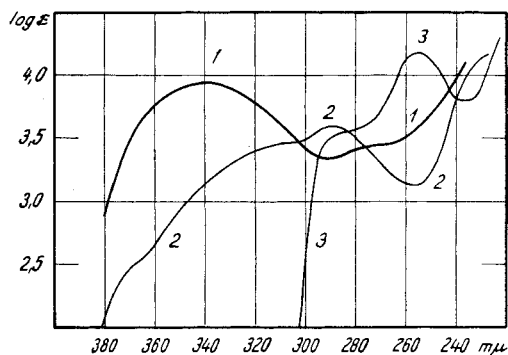


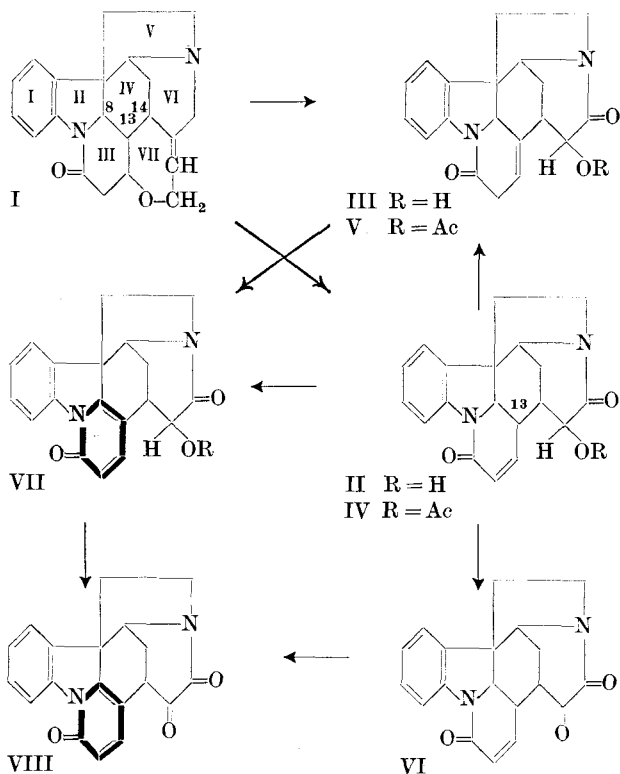
Fig. 1.

¹⁾ Einen von der chemischen Erfahrung unabhängigen Beweis liefern die röntgenographischen Untersuchungen von *C. Bokhoven*, *J. C. Schoone* und *J. M. Bijvoet*, Proc. Koninkl. Nederl. Akad. Wetenschappen **50**, 825 (1947), **51**, 990 (1948), **52**, 120 (1949).

²⁾ Vgl. *V. Prelog*, *S. Szpilfogel* und *J. Battegay*, Helv. **30**, 366 (1947).

Zum Vergleich sind in Fig. 1 das Absorptionsspektrum von Strychninolon a (Kurve 2), in welchem eine Doppelbindung in α, β -Stellung zum N-Phenyl-lactam-Anteil steht, und das Absorptionsspektrum von Strychninolon b (Kurve 3), bei dem die Doppelbindung von dem N-Phenyl-lactam-Anteil durch eine CH_2 -Gruppe getrennt ist, dargestellt¹⁾.

Die Formel I erlaubt a priori zwei konjugierte Lagen der neuen Doppelbindung im Dehydro-strychninolon: zwischen 8 und 13, oder zwischen 13 und 14. Die letztere Möglichkeit ist jedoch auf Grund folgender Versuche wenig wahrscheinlich. Das Dehydro-strychninolon gibt bei der Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig das Dehydro-strychnininon. Dieselbe Verbindung konnte auch durch Einwirkung von N-Brom-succinimid auf das von *H. L. Holmes*, *H. T. Openshaw* und *R. Robinson*²⁾ beschriebene Strychnininon VI erhalten werden. Sowohl das Dehydro-strychnininon, als auch sein Oxim zeigen die gleichen Absorptionsspektren im Ultraviolett wie das Dehydro-strychninolon. Wenn die Doppelbindung in den beiden Verbindungen zwischen den Kohlenstoffatomen 13 und 14 liegen würde, so wäre das Absorptionsspektrum des Dehydro-strychnininons wegen der



¹⁾ Vgl. *Helv.* **30**, 367 (1947).

²⁾ *Soc.* **1946**, 910; vgl. auch *M. Kotake* und *T. Mitsuwa*, *Bull. Chem. Soc. Japan* **11**, 238 (1936).

Resonanz des Hauptchromophors mit der α -Keto-lactam-Gruppe im Ring VI sehr wahrscheinlich von demjenigen des Dehydro-strychninolon verschieden.

Dem Dehydro-strychninolon schreiben wir deshalb die Formel VII und dem Dehydro-strychninon die Formel VIII zu. In diesen Formeln ist der Ring III als ein α -Pyridon-Ring formuliert. *L. H. Briggs, H. T. Openshaw* und *R. Robinson*¹⁾ haben schon vor einiger Zeit erwähnt, dass gewisse farblose Benzyliden-Derivate in der Strychnin-Reihe als α -Pyridon-Derivate aufzufassen sind. Diese besitzen nun sehr ähnliche Absorptionsspektren wie die in dieser Abhandlung beschriebenen Dehydro-Verbindungen und zeigen darüber hinaus auch ähnliche stark negative optische Drehungsvermögen. Beide Verbindungsgruppen zeigen keine *Otto*-Reaktion²⁾. Der im *Dyson Perrins* Laboratory durchgeführte Vergleich der Absorptionsspektren mit demjenigen des N-Phenyl- α -pyridons bestätigte die Annahme, dass es sich um Verbindungen mit einem ähnlich gebauten Chromophor handelt³⁾. Dadurch erhalten die Formeln VII und VIII und somit auch die Formel I mit dem sechsgliedrigen Ring III und je einem Wasserstoff an den Kohlenstoffatomen 8 und 13 eine neue Stütze.

Der eine von uns (*W. I. T.*) dankt dem *Council of Scientific and Industrial Research*, New Zealand, für ein National Research Scholarship.

Experimenteller Teil⁴⁾.

Dehydro-strychninolon (VII).

Acetyl-Derivat. 365 mg Acetyl-strychninolon a wurden in 400 cm³ absolutem Tetrachlorkohlenstoff in der Wärme gelöst und mit 200 mg N-Brom-succinimid $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch, welches man mit einer 1000 Watt Lampe belichtete, färbte sich bald gelb und das schwer lösliche Succinimid fiel aus. Zur Aufarbeitung dampfte man zuerst das Lösungsmittel ab und nahm den Rückstand in 30 cm³ Chloroform auf. Die Lösung wurde mit Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Produkt (360 mg) krystallisierte aus Methanol in farblosen Plättchen vom Smp. 285—287°. Dieselbe Verbindung erhielt man mit Acetyl-strychninolon b und c als Ausgangsmaterial.

$$[\alpha]_D^{20} = -508^\circ \pm 2^\circ \quad (c = 1,2 \text{ in Chloroform})$$

3,893 mg Subst. gaben 9,980 mg CO₂ und 1,718 mg H₂O

3,675 mg Subst. gaben 0,245 cm³ N₂ (19°, 723 mm)

C₂₁H₁₈O₄N₂ Ber. C 69,60 H 5,01 N 7,73 %
 Gef. „ 69,96 „ 4,94 „ 7,59 %

Die Verseifung des Acetyl-Derivates gelang sowohl mit Ammoniak als auch mit methanolischer Salzsäure.

1) Soc. 1946, 903.

2) Vgl. *B. K. Blount* und *R. Robinson*, Soc. 1934, 595.

3) Für die Mitteilung der im *Dyson Perrins* Laboratory erhaltenen Ergebnisse, welche einer im Druck befindlichen Mitteilung entstammen, danken wir *Sir Robert Robinson* und *A. M. Stephen* bestens.

4) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

a) 200 mg des Acetyl-Derivates wurden mit 10 cm³ konz. wässrigem Ammoniak so lange erwärmt, bis der Ammoniakgeruch verschwunden war. Nach Zugabe von weiteren 10 cm³ Ammoniak erwärmte man nochmals und schüttelte dann das Verseifungsprodukt mit Chloroform aus.

b) 150 mg Acetyl-Derivat wurden 5 Minuten mit 5 cm³ methanolischer Salzsäure auf dem Wasserbad erwärmt und dann das Gemisch im Vakuum eingedampft.

Das Dehydro-strychninolon krystallisierte aus absolutem Methanol in farblosen, harten Prismen vom Smp. 233—234°.

$$[\alpha]_D^{20} = -547^{\circ} \pm 3^{\circ} \quad (c = 0,8 \text{ in Chloroform})$$

3,870 mg Subst. gaben 10,096 mg CO₂ und 1,774 mg H₂O

C₁₉H₁₆O₃N₂ Ber. C 71,24 H 5,03% Gef. C 71,19 H 5,13%

Das in alkoholischer Lösung aufgenommene Absorptionsspektrum ist in Fig. 1, Kurve 1 dargestellt.

Hydrierung des Acetyl-dehydro-strychninolons. 160 mg Acetyl-dehydro-strychninolon wurden mit 55 mg vorhydriertem Platinoyd-Katalysator in Eisessig hydriert. Nach der Aufnahme von etwas mehr als 2 Mol Wasserstoff wurde vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Den Rückstand chromatographierte man in Chloroform gelöst über Aluminiumoxyd (Aktivität I). Aus den Chloroform-Eluaten wurden 50 mg einer farblosen krystallinen Verbindung erhalten, welche nach Umlösen aus Aceton bei 254—257° schmolz.

$$[\alpha]_D^{20} = -131^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (c = 0,63 \text{ in Eisessig})^1$$

3,522 mg Subst. gaben 8,871 mg CO₂ und 1,941 mg H₂O

3,608 mg Subst. gaben 0,252 cm³ N₂ (20°, 723 mm)

C₂₁H₂₂O₄N₂ Ber. C 68,83 H 6,05 N 7,65%

Gef. „ 68,74 „ 6,17 „ 7,74%

Das Absorptionsspektrum in alkoholischer Lösung war mit demjenigen des Dihydro-strychninolons c identisch.

Dehydro-strychninon (VIII).

a) Durch Oxydation von Dehydro-strychninolon mit Chrom(VI)-oxyd. Eine Lösung von 250 mg Chrom(VI)-oxyd in 10 cm³ Eisessig wurde langsam in eine Lösung von 500 mg Dehydro-strychninolon in 10 cm³ Eisessig eingetropft. Das Reaktionsgemisch liess man über Nacht stehen, worauf man das Lösungsmittel im Vakuum abdestillierte. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Rückstand nach dem Verdampfen des Chloroforms wurde entweder aus Wasser oder aus Methanol umkrystallisiert.

Aus Wasser bildeten sich farblose, lange Prismen, welche bei 125° schmolzen, nachher erstarrten, um bei 254—258° (Zersetzung) wieder zu schmelzen. Zur Analyse wurde 48 Stunden bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

3,841 mg Subst. gaben 9,050 mg CO₂ und 1,755 mg H₂O

C₁₉H₁₄O₃N₂, 2 H₂O Ber. C 64,39 H 5,12% Gef. C 64,30 H 5,11%

Aus Methanol erhielt man farblose Prismen mit dem Smp. 174—180° bzw. 260—262° (Zersetzung). Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = -512^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (c = 1,17 \text{ in Chloroform})$$

3,860 mg Subst. gaben 9,680 mg CO₂ und 1,798 mg H₂O

C₁₉H₁₄O₃N₂, CH₃OH Ber. C 68,56 H 5,18% Gef. C 68,44 H 5,21%

Das in alkoholischer Lösung aufgenommene Absorptionsspektrum ist mit demjenigen des Dehydro-strychninolons praktisch identisch.

¹⁾ H. Leuchs, W. Diels und A. Dornow, B. **68**, 106 (1935) geben an: Smp. 265°; $[\alpha]_D = -124^{\circ}$ (in Eisessig).

Die Krystall-Lösungsmittel konnten nicht vollständig ohne Dunkelfärbung und Zersetzung der Verbindung entfernt werden. Ein Produkt, welches 72 Stunden bei 120 bis 140° im Hochvakuum getrocknet wurde, enthielt noch immer etwa 1% Wasser.

Das Oxim des Dehydro-strychninons krystallisierte aus wässrigem Methanol in farblosen Nadeln vom Smp. 299—303° (Zersetzung). Zur Analyse wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur (a) und bei 90° getrocknet (b).

a) 3,782 mg Subst. gaben 9,193 mg CO₂ und 1,582 mg H₂O

b) 3,734 mg Subst. gaben 9,084 mg CO₂ und 1,612 mg H₂O

a) 2,317 mg Subst. gaben 0,249 cm³ N₂ (23°, 738 mm)

C ₁₉ H ₁₅ O ₃ N ₃ , ½ H ₂ O	Ber. C	66,65	H	4,71	N	12,28%
	Gef. „	66,33; 66,39	„	4,68; 4,83	„	12,03%

Das Absorptionsspektrum in alkoholischer Lösung ist praktisch identisch mit demjenigen des Dehydro-strychninolons.

b) Durch Einwirkung von N-Brom-succinimid auf Strychninon a. 200 mg Strychninon a¹⁾ wurden in 80 cm³ absolutem Benzol mit 80 mg N-Brom-succinimid 3 Stunden unter Rückfluss gekocht und wie gewöhnlich aufgearbeitet.

Durch Umlösen aus Methanol erhielt man 50 mg des Krystall-Methanol enthaltenden Dehydro-strychninons vom Smp. 174—180° bzw. 262° (Zersetzung); $[\alpha]_D^{21} = -510^\circ \pm 4^\circ$ (c = 1,08 in Chloroform).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

Zusammenfassung.

Durch Einwirkung von N-Brom-succinimid auf die Acetyl-strychninolone a, b und c wurde das Acetyl-dehydro-strychninolon erhalten. Dieses geht bei der katalytischen Hydrierung in das Acetyl-dihydro-strychninolon c über.

Das durch Verseifung aus dem Acetyl-Derivat gewonnene Dehydro-strychninolon gab mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig das Dehydro-strychninon.

Die Eigenschaften der Dehydro-Verbindungen sprechen dafür, dass es sich um N-Phenyl- α -pyridon-Derivate handelt, wodurch die Annahme, dass der Ring III im Strychnin ein 6-gliedriger Ring ist, gestützt wird.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ Hergestellt nach *H. L. Holmes, H. T. Openshaw* und *R. Robinson*, Soc. **1946**, 908. Das Produkt war 24 Stunden bei 100—130° im Hochvakuum getrocknet worden; Smp. 242—244°; $[\alpha]_D^{23} = -128^\circ \pm 5^\circ$ (c = 1,4 in Eisessig) und besass die Zusammensetzung C₁₉H₁₆O₃N₂.