

alkoholischen Lösung wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält so 0,8 g (29%) eines Produktes vom Smp. 135–137°. Durch Umkristallisation aus Methanol erhöht sich der Smp. auf 144–146°.

$C_{11}H_{20}O_4N_2S$ Ber. C 47,81 H 7,29 S 11,60% Gef. C 47,90 H 7,43 S 11,55%

1-Methyl-4-tetrahydroxybutyl-imidazol-2-on. Zu 2,53 g essigsaurer 1-Methylamino-1-desoxy-D-fructose in 10 ml 1 N Essigsäure werden auf dem Dampfbad langsam 1,62 g Kaliumcyanat in 10 ml Wasser getropft. Dann wird die Reaktionsmischung $1\frac{1}{2}$ Std. auf dem Dampfbad gehalten. Hierauf wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Methanol ausgekocht, die methanolische Lösung eingedampft und der Rückstand aus Alkohol-Methanol umkristallisiert. Man erhält so in beinahe quantitativer Ausbeute ein Produkt mit Smp. 159–160°; $[\alpha]_D^{27} = -15^\circ$ ($c = 0,9985$ in Pyridin).

$C_8H_{14}O_5N_2$ Ber. C 44,03 H 6,47 N 12,84% Gef. C 43,69 H 6,54 N 12,78%

SUMMARY

With alkylbenzylamine D-glucose undergoes AMADORI-rearrangement to 1-alkylbenzylamino-1-deoxy-D-fructose. Catalytic hydrogenolysis of the benzyl group gives rise to 1-alkylamino-1-deoxy-D-fructose (alkyl-fructosamine). In this way, the methyl, ethyl and butyl derivatives of fructosamine have been prepared in crystalline form. With isocyanic acid and rhodanic acid the 1-alkylamino-1-deoxy-D-fructoses are converted into imidazole derivatives, as expected for substances of the α -amino-ketone type.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

98. Über Desformyl-Verbindungen des C-Fluorocurarins.

Zur Konstitution des Akuammicins¹⁾

42. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide²⁾

von **Karl Bernauer, W. Arnold, Ch. Weissmann, H. Schmid** und **P. Karrer**

(4. III. 60)

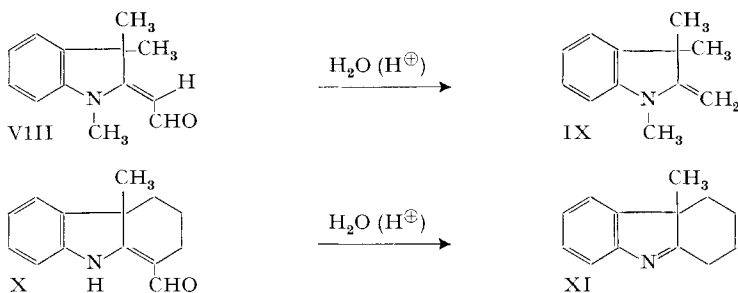
FRITZ, BESCH & WIELAND³⁾ haben beobachtet, dass N-Methyl-C-fluorocurarin (IV) beim fünfstündigen Erhitzen mit 2N-Salzsäure auf 100° in eine neue Verbindung mit $R_{CB} = 2,49$ und oranger Cer(IV)-sulfat-Reaktion übergeht. Die Substanz zeigt in Wasser ein Indolinspektrum, in 0,1N-Natronlauge ein geringfügig nach längeren Wellen verschobenes Indolinspektrum und in 0,1N Schwefelsäure ein Spektrum mit Maxima bei ca. 240 und 290 $m\mu$. Über die Konstitution des Umwandlungsproduktes haben die genannten Autoren keine Angaben gemacht.

¹⁾ Vorgetragen an der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, Genf, 27. Februar 1960.

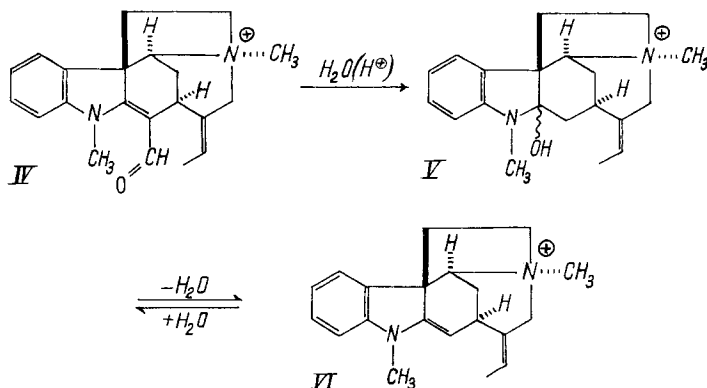
²⁾ 41. Mitteilung: *Helv.* 43, 141 (1960).

³⁾ H. FRITZ, E. BESCH & TH. WIELAND, *Liebigs Ann. Chem.* 677, 166 (1958).

Bei Untersuchungen an Modells-substanzen⁴⁾ hat sich nun gezeigt, dass 1,3,3-Trimethyl-2-formylmethylen-indolin (VIII)⁵⁾ beim einstündigen Erhitzen mit 1N Schwefelsäure-Äthanol (1:1) nahezu quantitativ in 1,3,3-Trimethyl-2-methylen-indolin (IX) übergeführt wird. 1-Formyl-11-methyl-2,3,4,11-tetrahydro-carbazol (X)⁶⁾ liefert unter gleichen Bedingungen das Desformylprodukt 11-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenin (XI). VIII und X sind vinyloge Formamide, und die hydrolytische Abspaltung von Ameisensäure aus diesen Verbindungen ist damit verständlich⁷⁾.



Nach diesen Ergebnissen lag es nahe, das Umwandlungsprodukt des $N_{(a)}$ -Methyl-fluorourarins (IV) als $N_{(a)}$ -Methyl- α -methylen-indolin VI aufzufassen, das in wässriger Lösung an der 2,16-Doppelbindung hydratisiert ist.



Die Verbindung liefert, in Form des kristallisierten Chlorids, nach sorgfältigem Trocknen auf die Formel $C_{20}H_{25}N_2^{\oplus}Cl^{\ominus}$ stimmende Analysen. Das IR.-Spektrum in Nujol (Fig. 1) zeigt eine α -Methylenindolin-Bande bei $6,01 \mu$. Das UV.-Spektrum in abs. Methanol (Fig. 2) und andern Alkoholen ist dementsprechend das eines (allerdings kurzweilig absorbierenden) α -Methylenindolins. In neutraler wässriger Lösung liegt die 2-Hydroxy-indolin-Form V vor ($\lambda_{m\text{ax}}$ 250 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3,96) und 304 $m\mu$ (\log

⁴⁾ K. BERNAUER, unveröffentlicht.

⁵⁾ Darstellung: Methoden der org. Chemie (HOUBEN-WEYL), 4. Aufl., Bd. VII/1, S. 36.

⁶⁾ H. FRITZ, Chem. Ber. 92, 1809 (1959).

⁷⁾ Vgl. die säure-katalysierte Spaltung von 1,3,3-Trimethyl-2-acetylmethylen-indolin: A. FERRATINI, Gazz. chim. ital. 24, II, 190 (1894).

ϵ 3,44)). Die Stellung der Hydroxylgruppe folgt aus der eingangs erwähnten Rotverschiebung, die das UV.-Spektrum von V mit Alkali erleidet⁸⁾).

Schon in ca. 0,1N salzsaure Lösung in Methanol-Wasser (1:9) erhält man ein Spektrum mit einem Doppelmaximum bei 236 m μ ($\log \epsilon$ 3,90) und 241 m μ ($\log \epsilon$ 3,89) und einem langwelligeren Maximum bei 294 m μ ($\log \epsilon$ 3,78); in ca. 10N Salzsäure er-

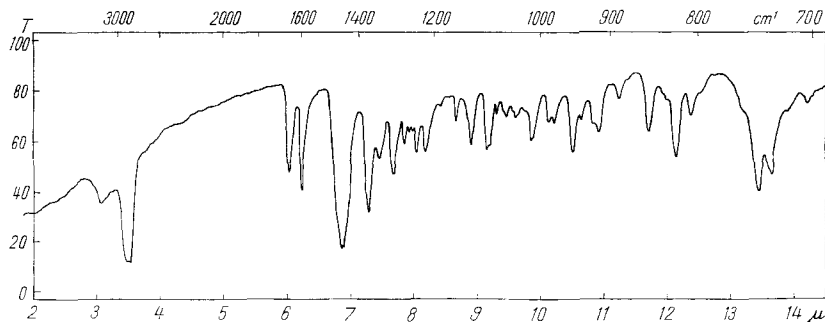


Fig. 1. IR.-Spektrum von VI-Chlorid (Nujol)

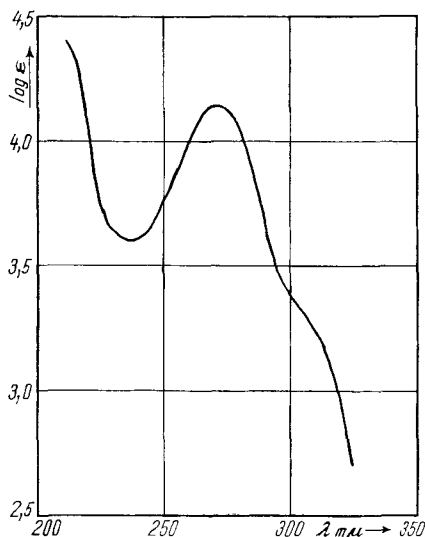


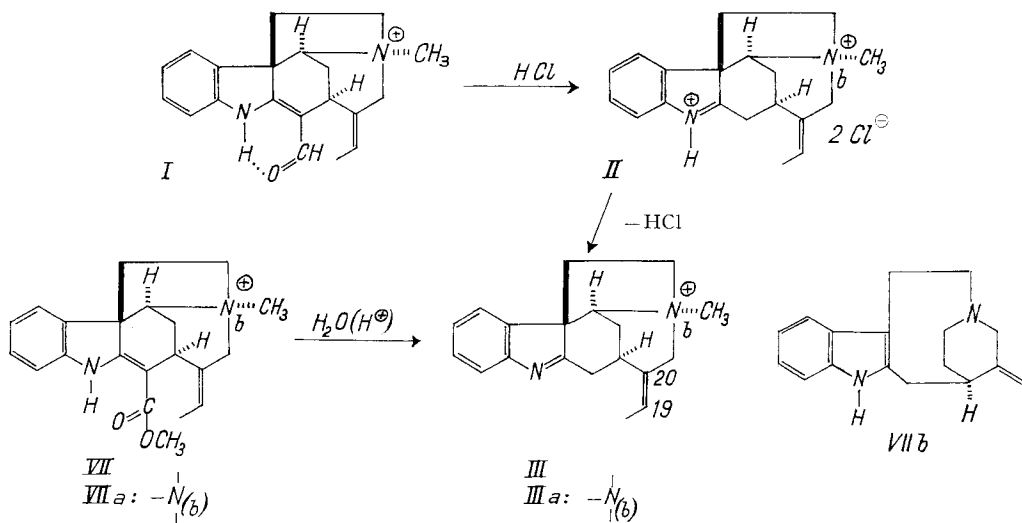
Fig. 2. UV.-Spektrum von VI-Chlorid
(MG = 328,87) in Methanol ($c = 6,37 \cdot 10^{-4}M$)

fährt die Absorption nur noch eine geringfügige zusätzliche Verschiebung nach 238 bzw. 243 m μ und 298 m μ . In saurer Lösung liegt V bzw. VI daher in der Indoleninium-Form vor, analog II; 9,11-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazoleniniumchlorid zeigt in Methanol-Wasser (1:9) Maxima bei 231 m μ ($\log \epsilon$ 3,8) und 273 m μ

⁸⁾ K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 41, 673 (1958); H. FRITZ, TH. WIELAND & E. BESCH, *Liebigs Ann. Chem.* 611, 268 (1958).

⁹⁾ Bekannt ist, dass 9,11-Dimethyl-2,3,4,11-tetrahydro-carbazol leicht an die 1,10-Doppelbindung Äthanol anlagert. Vgl. F. BERLAGE & P. KARRER, *Helv.* 40, 736 (1957).

(log ϵ 3,8); auf Zusatz von Säure erfährt das Spektrum keine Veränderung. Die Ursache des unterschiedlichen spektroskopischen Verhaltens der einfachen Modellsubstanz und V bzw. VI sind zurzeit noch nicht klar. Isodihydro-N_(a)-methyl-fluorocurarin-chlorid mit einer zusätzlichen 16,17-Doppelbindung zeigt hingegen in 5N HCl Maxima bei 247 m μ (log ϵ 3,76) und 322 m μ (log ϵ 3,80)¹⁰.



C-Fluorocurarin (I) geht beim Behandeln mit 2N Salzsäure gleichfalls in eine Desformyl-Verbindung über, die aus salzsaurer Lösung als Säureaddukt II kristallisiert. II lässt sich in neutrale Salze des Kations C₁₉H₂₃N₂⁺ (Pikrat, Chlorid, Jodid) überführen. Diesen ist die Indolenin-Struktur III zuzuerteilen; denn das Chlorid zeigt im Infrarot (Nujol) die für Indolenine charakteristische starke Bande bei 6,33 μ (Fig. 3)¹¹. Das UV.-Spektrum in abs. Methanol ist zunächst nicht konstant; nach längerem Stehen wird eine Absorption beobachtet, die von einem Gleichgewichtsgemisch aus dem Indolenin III, dem tautomeren α -Methylenindolin und einem 2-Methoxyindolin (Methanol-Addukt) herrühren dürfte.

In ca. 1N salzsaurer Lösung in Methanol-Wasser (1:9) erhält man ein Spektrum vom Indoleninium-Typ mit Maxima bei 236 m μ (log ϵ 3,94) und 296 m μ (log ϵ 3,75), das in ca. 10N Salzsäure ein Doppelmaximum bei 238 m μ (log ϵ 3,88) und 243 m μ (log ϵ 3,85), eine Inflexion bei ca. 265 m μ (log ϵ ca. 3,05) und ein langwelliges Maximum bei 303 m μ (log ϵ 3,74) zeigt. Unter denselben Bedingungen gibt 11-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenin Maxima bei 230 m μ (log ϵ 3,86) bzw. 234 m μ (log ϵ 3,81) und 275 m μ (log ϵ 3,79) bzw. 278 m μ (log ϵ 3,77).

Die dem Indolenin III entsprechende 19,20-Dihydro-nor-Verbindung, nämlich XIV, haben wir beim Abbau von Dihydro-desoxy-isostrychnin (XII)¹² mit Kaliumpermanganat in Aceton in ca. 10% Ausbeute erhalten. XIV gibt ein Hydriopikrat,

¹⁰ W. V. PHILIPSBORN, H. MEYER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 41, 1257 (1958).

¹¹ Zwei schwache Banden bei 6,03 und 6,18 μ weisen darauf hin, dass im Kristallisat neben dem Indolenin III auch in geringer Menge das tautomere α -Methylenindolin vorhanden ist.

¹² H. WIELAND & R. G. JENNEN, *Liebigs Ann. Chem.* 545, 99 (1940).

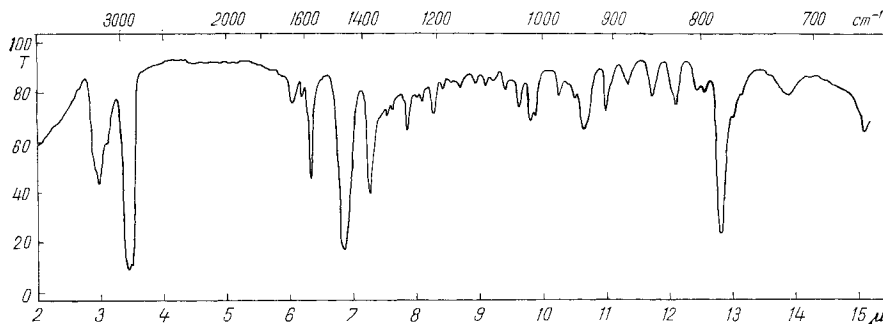


Fig. 3. IR.-Spektrum von III-Chlorid (Nujol)

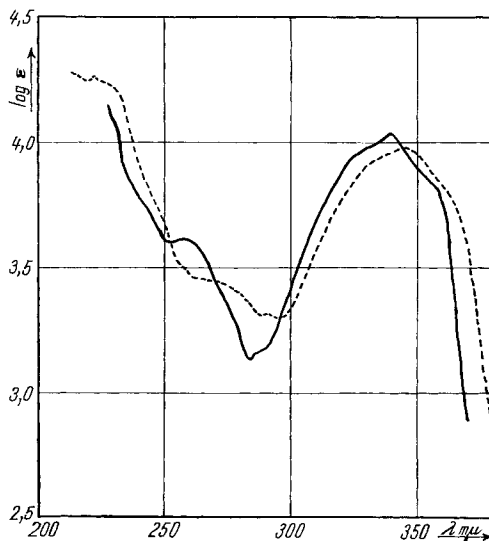
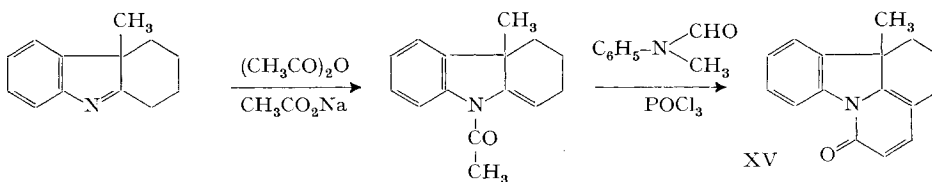


Fig. 4. UV.-Spektren

— Pyridon XV (MG = 237,29) in abs. Methanol ($c = 1,39 \cdot 10^{-4}$ M).
 Dehydro-dihydro-desoxy-iso-strychnin (XIII) (MG = 318,4) in abs. Methanol ($c = 7,67 \cdot 10^{-5}$ M).



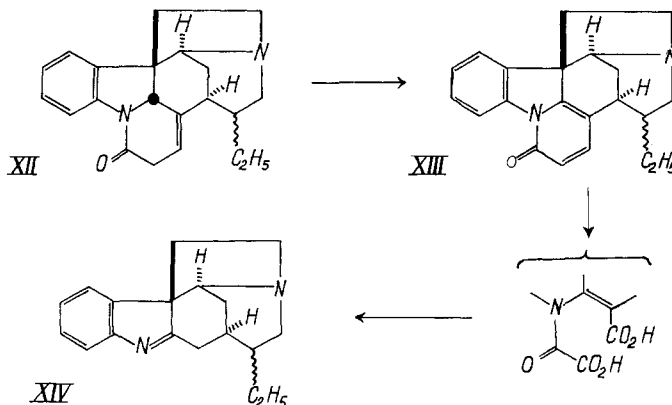
das in zwei polymorphen Formen mit Smp. 150–153° und Smp. 178–184° kristallisiert, ferner ein kristallisiertes Methojodid (Smp. 250–255°) und Methochlorid (Zers. ab 195°).

XIV und seine Derivate zeigen im IR. (Nujol; KBr) die Indoleninbande bei 6,3–6,4 μ. XIV-Methochlorid verhält sich UV.-spektroskopisch genau wie III-Chlorid. Bei der Perhydrierung in 0,2N Schwefelsäure verbrauchen XIV-Hydro-

chlorid und XIV-Methochlorid, wie zu erwarten, 4 Mole Wasserstoff. Bei der Hydrierung in abs. Äthanol mit Platinkatalysator nimmt XIV-Methojodid 1 Mol Wasserstoff auf und geht in eine Verbindung mit Indolinspektrum über.

Neben XIV konnte bei der Permanganatoxydation des Dihydro-desoxy-isostrychnins noch eine kristallisierte Verbindung $C_{21}H_{22}ON_2$ (Smp. 217–219°) gefasst werden, welcher auf Grund des Vergleichs mit dem durch die vorstehende Reaktionsfolge erhaltenen α -Pyridon XV (Smp. 109°) (IR.-Spektren: weitgehende Ähnlichkeit im Bereich von 5,9 bis 7,0 μ ; UV.-Spektren: Fig. 4) und mit dem bekannten¹³⁾ Dehydro-acetyl-strychninolon (UV.-Spektren) die Struktur XIII zugeteilt werden kann.

Die Permanganatoxydation von XII dürfte demnach folgenden Verlauf nehmen:



Für das Alkaloid Akuammicin aus *Picralima klaineana* PIERRE¹⁴⁾ bzw. *Picralima nitida* STAPF¹⁵⁾, dessen $N_{(b)}$ -Metho-Verbindung von TAYLOR in *Hunteria* aufgefunden worden ist¹⁶⁾, haben AGHORAMURTHY & ROBINSON die Konstitution VIIa vorgeschlagen¹⁷⁾, wobei sie sich auf spektroskopische Daten, Hydrier- und Dehydrierungsexperimente und die säurekatalysierte Hydrolyse unter gleichzeitiger Decarboxylierung zu einer Verbindung $C_{18}H_{20}N_2$ stützten. SMITH & WRÓBEL haben die C_{18} -Base als IIIa formuliert¹⁸⁾; sie liefert mit $LiAlH_4$ unter Reduktion der Indolenin-Doppelbindung das entsprechende Indolin und mit KBH_4 in Methanol eine als VIIb angesehene Indolbase, die bei der Dehydrierung β -Äthylpyridin und α -Methyl- β -äthylindol gibt.

Wir haben nun gefunden, dass Akuammicin- $N_{(b)}$ -methochlorid¹⁹⁾ durch Erhitzen mit 2N Salzsäure und Aufarbeiten wie beim C-Fluorocurarin in III übergeht.

¹³⁾ V. PRELOG, M. KOCÓR & W. I. TAYLOR, *Helv.* 32, 1052 (1949).

¹⁴⁾ TH. A. HENRY & TH. M. SHARP, *J. chem. Soc.* 1927, 1950.

¹⁵⁾ TH. A. HENRY, *J. chem. Soc.* 1932, 2759.

¹⁶⁾ Privatmitteilung von Dr. W. I. TAYLOR, Research Dept., CIBA PHARMACEUTICAL PRODUCTS, INC., Summit, N. Y.

¹⁷⁾ K. AGHORAMURTHY & R. ROBINSON, *Tetrahedron* 1, 172 (1957).

¹⁸⁾ G. F. SMITH & J. T. WRÓBEL, *Komunikaty VI Jubileuszowy Jjad Polskiego Towarzystwa Chemicznego*, Warschau 1959, S. 256.

¹⁹⁾ Für die ca. 20 mg Akuammicin, die wir in den Abbau einsetzen konnten, sind wir den Herren Professor Sir ROBERT ROBINSON (London) und Dr. G. F. SMITH (Manchester) sowie Dr. RAYMOND-HAMMET (Paris) zu bestem Dank verpflichtet.

Die Identität wurde an den Chloriden durch übereinstimmende R_{FC} -Werte in den Gemischen C und D, Farbreaktionen mit Cer(IV)-sulfat, IR.-Spektren in KBr und Nujol sowie durch Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektren der Pikrate bewiesen. Schliesslich haben wir noch spektroskopisch festgestellt, dass Verbindung XIV mit KBH_4 in Äthanol bei 20° ebenfalls ein Indol mit $\lambda_{\text{max.}} = 284$ und 292μ liefert, während das $\text{N}_{(b)}$ -Methochlorid, ebenso wie III, in ein *Indolin* mit $\lambda_{\text{max.}} 245\text{--}247 \mu$ und $297\text{--}298 \mu$ übergeht, in Übereinstimmung mit dem von SMITH & WRÓBEL für die Transformation IIIa \rightarrow VIIb vorgeschlagenen Mechanismus. VI hingegen wird unter diesen Bedingungen nicht reduziert.

Die zuerst von AGHORAMURTHY & ROBINSON vorgeschlagene Strukturformel VIIa für Akuammicin darf damit als bewiesen gelten.

Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG danken wir bestens für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil²⁰⁾

1. *Säurehydrolyse des 1,3,3-Trimethyl-2-formylmethyl-2-indolins (VIII)*. 583 mg Substanz werden mit einer Mischung von 30 ml Äthanol und 30 ml 1N wässriger Schwefelsäure 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach weiteren 15 Std. Aufbewahren bei Raumtemperatur dampft man das Äthanol i. V. ab. Die wässrige Lösung macht man mit 5N NaOH alkalisch und schüttelt sie zweimal mit Äther aus. Den Eindampfrückstand der mit K_2CO_3 getrockneten ätherischen Lösung destilliert man im Kugelrohr bei 0,01 Torr/ 80° (Luftbad). Das Destillat (476 mg, 95% d. Th.) erweist sich durch sein IR.-Spektrum in CCl_4 als reines *1,3,3-Trimethyl-2-methyl-2-indolin (IX)*.

2. *Säurehydrolyse des 1-Formyl-11-methyl-2,3,4,11-tetrahydro-carbazols (X)*. 963 mg Substanz werden mit einer Mischung von 15 ml Äthanol und 15 ml 1N wässriger Schwefelsäure 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie unter 1. und Kugelrohrdestillation bei 0,001 Torr/ 110° (Luftbad) liefert ein hellgelbes Öl (480 mg, 57% d. Th.), das beim Animpfen mit authentischem *11-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenin* kristallisiert. Man wandelt eine Substanzprobe in das *Pikrat* um, das nach Kristallisation aus Äthanol bei $168\text{--}169^\circ$ ²¹⁾ schmilzt, gleich wie authentisches *11-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenin-pikrat* und Mischprobe.

3. *Säurehydrolyse des N(a)-Methyl-fluorocararins (IV)*. 30 mg IV-Chlorid werden mit 3 ml 2N HCl im Hochvakuum im Bombenrohr eingeschmolzen und 5 Std. auf 120° erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. V. trocknet man i. V. über KOH und kristallisiert dann zweimal aus Methanol-Äther um: 27,4 mg farblose Nadeln. Zur Analyse wird noch zweimal aus Äthanol-Äther umkristallisiert und 8 Std. bei 100° /Hochvakuum über P_2O_5 und KOH getrocknet. Es handelt sich um das *Chlorid der Verbindung VI*.

| | | | | |
|---|---------------------|--------------|----------|--------------------------|
| $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{Cl}$ | Ber. C 73,04 | H 7,66 | Cl 10,78 | (C)- CH_3 4,56% |
| (328,87) | Gef. „ 73,31; 73,00 | „ 7,83; 7,92 | „ 10,83 | „ 2,13% |

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -61,7^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,4672$; Äthanol). IR.-Spektren: Analysesubstanz, Fig. 1; die wasserhaltige Substanz V zeigt eine Indolinbande bei $6,11 \mu$ (KBr). Cer(IV)-sulfat-Reaktion auf Papier: sofort schmutzig gelb 5,0 YR 5/10; nach 1 Std. hellrot 10,0 R 6/10. R_{FC} -Werte¹⁰⁾: in Gemisch C 1,57, in Gemisch D 1,26.

4. *Säurehydrolyse des C-Fluorocararins (I)*. – a) *III-Pikrat*: 101,8 mg I-Chlorid werden in 10 ml 2N HCl im Bombenrohr im Hochvakuum eingeschmolzen und 5 Std. auf 120° erhitzt. Der nach Eindampfen i. V. erhaltene sirupöse Rückstand wird mit ges. wässriger Natriumhydrogen-carbonatlösung bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt. Mit gesättigter wässriger

²⁰⁾ Smp., wenn nicht anders angegeben, auf dem KOFLER-Block bestimmt. Papierchromatographie mit den Gemischen C und D nach H. SCHMID, J. KEBRLE & P. KARRER, *Helv.* 35, 1864 (1952). Überführung von Salzen in die Chloridform immer an Säulen von Amberlite IRA 400 (Cl-Form).

²¹⁾ Im zugeschmolzenen Röhrchen bestimmt.

Natriumpikratlösung fällt man das Pikrat aus, das nach einigem Stehen kristallisiert. Nach Überführen in die Chloridform chromatographiert man das Produkt mit Gemisch C an 15 g Papierpulver (WHATMAN, standard grade). Die Refraktionen werden zusammengenommen und wieder ins Pikrat umgewandelt. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther trocknet man dieses 2 Std. bei 100° und 15 Std. bei Raumtemperatur im Hochvakuum über P₂O₅ und KOH. Smp. 140–147°²²⁾.

C₂₅H₂₅N₅O₇ (507,49) Ber. C 59,16 H 4,97% Gef. C 59,47; 59,29 H 5,40; 5,12%

b) *III-Chlorid-hydrochlorid (II)*: Trocknet man den nach Abdampfen der Salzsäure i. V. unter a) erhaltenen sirupösen Rückstand im Vakuumexsikkator über KOH, so kristallisiert das Hydrochlorid II aus, das sich aus Methanol-Äther umkristallisieren lässt. Ein dreimal umkristallisiertes, 24 Std. im Hochvakuum über P₂O₅ und KOH getrocknetes Präparat schmilzt bei 225–227°²³⁾. Das IR.-Spektrum (KBr) zeigt eine Immonium-Bande bei 4,15 μ.

C₁₉H₂₄N₂Cl₂·H₂O (369,33) Ber. Cl 19,20% Gef. Cl 19,19%

c) *III-Chlorid*: Man erhält die Verbindung aus dem Pikrat durch Ionenaustausch in Aceton-Wasser-Lösung. Das Eluat wird i. V. eingedampft. Der Rückstand kristallisiert nach dreistündigem Trocknen bei Raumtemperatur über P₂O₅ und KOH aus Methanol-Aceton. Ein zweimal umkristallisiertes Präparat wird zur Aufnahme der Spektren 12 Std. bei 80° im Hochvakuum über P₂O₅ und KOH getrocknet: farblose Prismen vom Smp. 245–253° (Zers.). IR.-Spektrum in Nujol: Fig. 3. Farbreaktion mit Cer(IV)-sulfat-Lösung auf Papier: sofort schmutzig gelb 5,0 YR 6/10; nach 1 Std. rötlich-gelb 10,0 YR 7/10. R_{FC}-Werte: in Gemisch C 0,82, in Gemisch D 0,87.

d) *III-Jodid*. Man versetzt die konz. wässrige Lösung von III-Chlorid mit konz. wässriger Natriumjodidlösung. Nach einigem Stehen zentrifugiert man und wäscht den Niederschlag mit wenig Wasser nach. Nach dem Trocknen im Hochvakuum bei Raumtemperatur wird das Jodid aus Aceton-Methanol kristallisiert. Nach einer zweiten Umkristallisation trocknet man 10 Std. bei 100° im Hochvakuum über P₂O₅ und KOH.

C₁₉H₂₃N₂J (406,31) Ber. C 56,16 H 5,71% Gef. C 56,16 H 5,77%

5. *Oxydation von Dihydro-desoxy-isostrychnin (XII) mit Kaliumpermanganat*. 2,5 g XII werden in 90 ml abs. Aceton gelöst. In die auf 0° abgekühlte Lösung trägt man in drei gleichen Portionen in Abständen von 1 Std. 4,5 g fein pulverisiertes KMnO₄ ein. Nach insgesamt 4 Std. ist die violette Farbe verschwunden. Man filtriert vom Niederschlag ab. Aufarbeitung des Niederschlages siehe Abschnitt a), des Filtrates Abschnitt b).

a) *Isolierung von XIV*: Den aus Braunstein und acetonunlöslichen Oxydationsprodukten bestehenden Niederschlag suspendiert man in 300 ml Wasser und leitet so lange SO₂ in die Mischung, bis der Braunstein restlos in Lösung gegangen ist. Während des Einleitens entsteht neu ein blassgelber Niederschlag, der beim Versetzen der Suspension mit 15 ml konz. Salzsäure gelöst wird. Man erhitzt die saure Lösung 1 Std. im Stickstoffstrom, macht dann mit konz. Ammoniak alkalisch und schüttelt erschöpfend mit Chloroform aus. Nach Trocknen und Eindampfen des Extraktes erhält man 1,1 g eines braunen Sirups, den man wiederholt mit Benzol auszieht. Die Benzolextrakte werden zusammen stark eingengt und dann auf eine Säule von 70g Aluminiumoxyd (BROCKMANN, 6% H₂O) aufgetragen. Bei der Elution mit Benzol tritt zuerst ein Substanzgemisch mit blauvioletter Cer(IV)-sulfat-Reaktion (190 mg), dann Verbindung XIV (280 mg) aus der Säule. Diese löst man in 10 ml 10-proz. Essigsäure und versetzt dann mit 20 ml ges. wässriger Pikrinsäurelösung. Das gewaschene und getrocknete *Pikrat* lässt sich aus abs. Äthanol kristallisieren. Engt man eine äthanolische Lösung bis zur beginnenden Kristallisation in der Hitze ein, so erhält man derbe Prismen, die bei 178–184° schmelzen; lässt man aus verdünnterer Lösung erst in der Kälte kristallisieren, so resultieren feine Nadelchen vom Smp. 150–153°. Beide Formen können ineinander übergeführt werden. Zur Analyse trocknet man eine Probe des tiefschmelzenden Präparates 12 Std. bei 60°/0,05 Torr über P₂O₅.

C₂₄H₂₅O₇N₅ Ber. C 58,08 H 5,08 N 14,13 O 22,60%
(495,48) Gef. „ 57,28 „ 5,04 „ 13,76 „ 23,07%

XIV-Methojodid erhält man auf folgende Weise: Das Hypopikrat wird in acetonisch-wässriger Lösung durch Ionenaustausch in das Hydrochlorid umgewandelt. Die wässrige Lö-

²²⁾ Apparat auf 120° vorgeheizt.

²³⁾ Apparat auf 180° vorgeheizt.

sung des Hydrochlorids wird ammoniakalisch gemacht und erschöpfend mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformextrakte werden zusammen getrocknet, filtriert und i. V. eingedampft. Den Rückstand (66 mg der Base XIV) löst man in 1 ml Methylenchlorid, worauf man mit 0,15 ml Methyljodid versetzt. Nach 1 Std. bläst man mit Stickstoff trocken. Der Rückstand kristallisiert beim Anreiben mit Aceton: nach dem Waschen mit eiskaltem Aceton gewann man 74 mg lange farblose Nadeln. Zur Analyse kristallisiert man dreimal aus Methanol-Aceton um und trocknet dann 12 Std. bei 100°/0,05 Torr über P₂O₅. Smp. 250–255° (Zers.).

| | | | | | |
|--|---------------------|--------------|--------|---------|---------------------------|
| C ₁₉ H ₂₅ N ₂ J | Ber. C 55,88 | H 6,17 | N 6,86 | J 32,07 | (C)-CH ₃ 3,01% |
| (408,32) | Gef. „ 55,95; 55,97 | „ 6,40; 6,26 | „ 6,86 | „ 31,08 | „ 2,75% |

b) *Isolierung von XIII*: 1,12 g acetonlöslicher Produkte (aus mehreren Oxydationsansätzen) werden in 5 ml Benzol gelöst. Nach Verdünnen mit 2,5 ml Petroläther (Sdp. 30–60°) trägt man die Lösung auf 100 g Aluminiumoxyd (BROCKMANN, 8% Wasser) auf. Man steigert den Benzolgehalt des Elutionsmittels langsam auf 100%; dann setzt man 20% und zum Schluss 50% Methylenchlorid zum Benzol zu. Insgesamt werden 56 Fraktionen von 80–140 ml aufgefangen. 164 mg Substanz aus den reinsten Fraktionen (39–48) werden ein zweites Mal an 20 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Durch Kristallisation der Reifractionen aus Benzol-Petroläther erhält man 37 mg farblose Kristalle, die zur Analyse 6 Std. bei 95°/0,01 Torr über P₂O₅ getrocknet werden. Smp. 217–219°²⁴) (Sublimation oberhalb 200°). $[\alpha]_D^{20} = -435^\circ \pm 5^\circ$ (Methanol; $c = 0,4297$).

| | | | | |
|--|--------------|--------|--------|---------|
| C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O | Ber. C 79,21 | H 6,97 | N 8,80 | O 5,03% |
| (318,41) | Gef. „ 79,25 | „ 7,03 | „ 8,67 | „ 5,10% |

6. *Katalytische Hydrierungen*. – a) *Perhydrierung von XIV-Hydrochlorid*: 8,029 mg XIV-Pikrat werden in das Chlorid umgewandelt. Die konz. methanolische Lösung des Chlorids trocknet man in einem kleinen Gefäß ein und lässt dieses in die aushydrierte Aufschlämmung von 38 mg Platinoxid (HERAEUS) in 20 ml 0,2N H₂SO₄ fallen. Bei 22° und einem Wasserstoffpartialdruck von 696,4 Torr werden 1,775 ml H₂ verbraucht (4,14 Mol.). In einem zweiten Versuch mit 7,242 mg XIV-Pikrat und 43 mg Platinoxid werden bei 20° und einem Wasserstoffpartialdruck von 700,0 Torr 1,480 ml (3,87 Mol.) H₂ verbraucht.

b) *Perhydrierung von XIV-Methochlorid*: 5,559 mg Substanz werden in 20 ml 0,2 N H₂SO₄ mit Platinkatalysator aus 40 mg Oxyd (HERAEUS) hydriert. Bei 20° und einem Wasserstoffpartialdruck von 712,5 Torr werden 1,790 ml H₂ (3,98 Mole) verbraucht. In einem zweiten Versuch mit 5,405 mg Substanz und 40 mg Platinoxid werden bei 20° und einem Wasserstoffpartialdruck von 711,5 Torr 1,718 ml (3,92 Mole) H₂ verbraucht.

c) *Hydrierung von XIV-Methojodid*: 2,379 mg Substanz werden in 10 ml abs. Äthanol mit Platin aus 20 mg Oxyd (HERAEUS) hydriert. Bei 20° und einem Wasserstoffpartialdruck von 677,5 Torr ist nach 1 Std. mit einem Verbrauch von 0,160 ml (1,02 Mol.) H₂ die Hydrierung beendet. Nach Filtration dampft man ein. Der Rückstand gibt in Methanol ein Indolinspektrum (Maxima bei 245 und 302 m μ , Minima bei 224 und 273 m μ).

7. *N-Acetyl-11-methyl-2,3,4,11-tetrahydro-carbazol*. 18,5 g 11-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenin (XI), 50 ml Acetanhydrid und 5 g Natriumacetat (wasserfrei) werden zusammen 2½ Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das überschüssige Acetanhydrid wird i. V. abgedampft, den Rückstand zieht man mit abs. Äther aus. Aus der ätherischen Lösung kristallisiert nach Einengen die Acetylverbindung aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus absolutem Äther resultieren 12,5 g reine Substanz. Aus den Mutterlaugen erhält man durch Destillation bei 0,01 Torr noch 8,0 g Acetylverbindung, die bei 120–123° übergeht. Zur Analyse wird eine Probe der zweimal aus Äther umkristallisierten Verbindung noch einmal aus Cyclohexan kristallisiert und dann 6 Std. bei 56°/ < 0,001 Torr über P₂O₅ getrocknet. Smp. 102–103°.

| | | | | |
|------------------------------------|--------------|--------|--------|---------|
| C ₁₅ H ₁₇ NO | Ber. C 79,26 | H 7,54 | N 6,16 | O 7,04% |
| (227,39) | Gef. „ 79,27 | „ 7,40 | „ 5,83 | „ 7,19% |

8. *Pyridon (XV)*. 6,3 g N-Methylformanilid werden unter schwacher Kühlung mit 7,7 g POCl₃ versetzt. Nach 3 Std. bei Raumtemperatur kühlt man mit Eis-Kochsalz und lässt die Lösung von 11,4 g N-Acetyl-11-methyl-2,3,4,11-tetrahydro-carbazol in 30 ml o-Dichlorbenzol unter Umschütteln so langsam zulaufen, dass die Temperatur zwischen 0 und 5° bleibt. Die

²⁴) Apparat auf 200° vorgeheizt.

Mischung wird 14 Std. bei Raumtemperatur gehalten und dann auf 500 g Eis gegossen. Man stellt durch Zugeben von festem Natriumacetat ein pH von 5–6 ein und erwärmt anschliessend auf dem sied. Wasserbad, wobei man darauf achtet, dass das pH bei 5–6 bleibt. Die Suspension wird dann erschöpfend mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Den Extrakt chromatographiert man an 500 g Aluminiumoxyd (WOELM, neutral, 8% Wasser) zunächst mit Benzol-Leichtbenzol (2:8); allmählich steigert man den Benzolgehalt bis zum Verhältnis 8:2. Es werden insgesamt 282 Fraktionen zu ca. 20 ml aufgefangen. Die Fraktionen 150–282 enthalten zusammen 1,66 g des Pyridons XV. Zur Analyse kristallisiert man eine Substanzprobe zweimal aus abs. Äther und einmal aus Cyclohexan um; getrocknet wird 6 Std. bei 56°/ < 0,001 Torr über P₂O₅. Smp. 109–110°.

| | | | | |
|------------------------------------|---------------------|--------------|--------|---------------|
| C ₁₆ H ₁₅ NO | Ber. C 80,98 | H 6,37 | O 7,50 | N 5,93% |
| (237,29) | Gef. „ 81,12; 80,87 | „ 6,44; 6,49 | „ 6,60 | „ 5,58; 5,71% |

9. *Akuammicin-N_(b)-methochlorid (VII)*. 17,6 mg Akuammicin werden in Benzol gelöst und mit einem Überschuss Methyljodid versetzt. Nach 30 Min. dampft man i. V. zur Trockene; den Rückstand führt man in die Chloridform über. Aus Methanol-Äther werden farblose Kristalle erhalten, die man nach Wiederholung der Kristallisation 2 Std. bei 60°, dann 15 Std. bei Raumtemperatur über P₂O₅ und KOH im Hochvakuum trocknet. Zers. oberhalb 260°. Auf Papier hellblaue Fluoreszenz. Cer(IV)-sulfat-Reaktion auf Papier: sofort violett-grau 10,0 PB 4/2, unbeständig über rosa verblassend. R_{FC}-Werte: in Gemisch C 1,66, in Gemisch D 1,26.

10. *III-Pikrat und -Chlorid aus Akuammicin-N_(b)-methochlorid*. 13,8 mg reinstes VII-Chlorid werden in 1,4 ml 2N HCl, wie unter 4. angegeben, erhitzt. Aufarbeitung wie unter 4. liefert 21 mg Rohpikrat. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Aceton-Äther erhält man gelbe Prismen vom Smp. 142–147°; Misch-Smp. mit dem unter 4.a) beschriebenen Präparat: 140–147°. Das IR.-Spektrum des Pikrates (KBr) ist identisch mit demjenigen des unter 4.a) beschriebenen Pikrats. Zur Umwandlung in das Chlorid geht man wie unter 4.c) beschrieben vor. Das zweimal aus Aceton-Methanol umkristallisierte Chlorid ist im Papierchromatogramm (Gemische C und D), hinsichtlich der Cer(IV)-sulfat-Reaktion auf Papier, des IR.-Spektrums (KBr), des Smp. und Misch-Smp. [246–253° (Zers.)] mit dem entsprechenden Chlorid aus C-Fluorourarin identisch.

ZUSAMMENFASSUNG

Modellversuche an 1,3,3-Trimethyl-2-formylmethyl-*indolin* und an 1-Formyl-11-methyl-2,3,4,11-tetrahydro-carbazol zeigen, dass diese vinylogenen Formamide durch wässrige Mineralsäure unter Freisetzung von Ameisensäure zu den entsprechenden Desformyl-Verbindungen hydrolysiert werden. – Das Calebassenalkaloid Fluorourarin (I) und sein N_(a)-Methylderivat (IV) werden in analoger Weise in die Desformyl-Verbindungen III und VI umgewandelt. III entsteht auch durch Säurebehandlung von N_(b)-Metho-akuammicin. Dadurch wird die von AGHORAMURTHY & ROBINSON postulierte Akuammicin-Formel V bewiesen. Das 19,20-Dihydro-Norderivat von III entsteht bei der Permanganatoxydation von Dihydro-desoxy-isostrychnin.

Zürich, Organisch-Chemisches Institut der Universität