

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden beim Ozonabbau von Kerasin Myristaldehyd, Myristinsäure und *D-erythro*-3-Amino-2-hydroxy- γ -butyrolacton-hydrochlorid isoliert.

Der Galactose-Rest befindet sich im Kerasin auch an der primären Hydroxylgruppe des Sphingosingerüsts, weil Pentaacetylkerasin bei der katalytischen Hydrierung nach CARTER neben Dihydrosphingosin-Derivaten auch Sphinginderivate gibt.

Die Galactose-Bindungsart im Nervon und im Kerasin ist gleich, weil beide durch Hydrierung, übereinstimmend mit den Versuchen von KLENK & HÄRLE, Dihydrokerasin vom Smp. 186° geben.

Organisch-chemisches Institut der Universität Szeged (Ungarn)

275. Zur Kenntnis des Isostrychanols

45. Mitteilung über Calebassen Alkaloide¹⁾

von **Ch. Weissmann, H. Schmid** und **P. Karrer**

(6. X. 60)

In einer vorhergehenden Arbeit²⁾ haben wir über die Herstellung des pentacyclischen Ketons I, des Strychanons, aus Dihydro-desoxy-isostrychnin, und über einige seiner Umsetzungen berichtet. Strychanon (I) lieferte mit Natriumborhydrid den sekundären Alkohol II, das Strychanol, der sich durch OPPENAUER-Oxydation in Strychanon (I) zurückverwandeln liess. Mit Aluminiumamalgam in verdünnter wässriger Säure bildete sich ein mit II isomeres Reduktionsprodukt III (Isostrychanol) der Summenformel $C_{18}H_{24}N_2O$ und mit $[\alpha]_D = +80^\circ$ (Methanol), das durch Oxydation nach OPPENAUER nicht mehr in I übergeführt werden konnte. In der vorliegenden Arbeit werden Bildung und Eigenschaften dieses Isostrychanols studiert.

Isostrychanol (III) zeigt im IR. (KBr oder Nujol) keine Carbonylbande. Entscheidend für seine Strukturbestimmung waren die Beobachtungen, dass es sich mit Natriumborhydrid zu einer um zwei Wasserstoffatome reicheren Verbindung $C_{18}H_{26}N_2O$, dem Dihydro-isostrychanol (V), reduzieren liess, und dass dieses Reduktionsprodukt V nach OPPENAUER wieder zum Isostrychanol III zurückoxydiert werden konnte. Somit muss in III eine maskierte Carbonylgruppe vorliegen. Die Umwandlung von Strychanon (I) in Isostrychanol (III) beruht daher auf einer

¹⁾ 44. Mitteilung: *Helv.* 43, 1218 (1960).

²⁾ CH. WEISSMANN, O. HESHMAT, K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 43, 1165 (1960).

hydrogenolytischen Spaltung einer C–N-Bindung³⁾, gefolgt von Aminoketalbildung. Das bei 218–219° schmelzende Dihydro-isostrychanol (V) zeigt $[\alpha]_D = -51^\circ$ (Methanol), gibt (wie o-Toluidin) eine gelbe Cer(IV)-sulfat-Reaktion, besitzt im UV. ein Anilinspektrum mit λ_{\max} 240 m μ ($\log \epsilon = 3,90$) und 288 m μ ($\log \epsilon = 3,41$) (Methanol). (Vgl. o-Toluidin mit Maxima bei 234 m μ ($\log \epsilon = 3,89$) und 286 m μ ($\log \epsilon = 3,28$) (Methanol)). Das IR.-Spektrum in KBr zeigt Banden bei 2,88 und 2,97 μ (primäres Amin), 3,15 μ (cheliertes Hydroxyl) und «Anilinbanden» bei 6,16 und 6,36 μ . Die Verbindung gibt für primäre aromatische Amine charakteristische Tüpfelreaktionen nach FEIGL⁴⁾. Mit Tosylchlorid-Pyridin bildete sich eine Tritosylverbindung VI, C₃₉H₄₄N₂O₇S₃⁵⁾. Dem Dihydro-isostrychanol ist daher die Strukturformel V, dem Isostrychanol selbst die Formel IIIa bzw. IIIb zuzuweisen. Eigenschaften und weitere Umsetzungen des Isostrychanols stehen mit diesen Formeln in Einklang. Im festen Zustand liegt die Verbindung in der Aminoketalform vor, da in den IR.-Spektren in Nujol oder KBr, wie erwähnt, keine Carbonylbande auftritt. In verdünnter Chloroform- und Methylenchlorid-Lösung hingegen tritt eine Carbonylbande geringer Intensität bei 5,91 μ auf. In diesem Lösungsmittel liegt demnach Isostrychanol zum Teil in der offenen Aminoketonform IIIb vor. Die etwas langwellige Lage⁶⁾ und relative Breite der Carbonylbande wird vermutlich durch die Wechselwirkung zwischen der Aminogruppe und dem Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe bedingt⁷⁾. Es ist ferner verständlich, dass Isostrychanol, wie Dihydro-isostrychanol (V), eine positive Tüpfelreaktion⁴⁾ auf primäre aromatische Amine gibt und sich mit Methyljodid am N₍₆₎-Atom quaternisieren lässt. Isostrychanol (III) besitzt in Methanol ein Tetrahydrochinolin-Spektrum mit λ_{\max} bei 253 m μ ($\log \epsilon = 4,08$) und 302 m μ ($\log \epsilon = 3,48$). In ca. 0,5N methanolischer Salzsäure fielen die Extinktionen der Maxima zunächst auf ca. 40% der Ausgangswerte ab ($\log \epsilon \sim 3,64$ bzw. $\sim 3,09$), um jedoch nach längerem Stehen die ursprüngliche Höhe wieder zu erreichen²⁾.

Diese Veränderungen lassen sich anhand des nachfolgenden Schemas verstehen.

IIIa stellt sich unter der Einwirkung der Säure mit c, bzw. d, rasch ins Gleichgewicht, wobei d in langsamer Reaktion mit Methanol den Methyläther IV liefert. In ca. 0,5N wässriger Salzsäure liegen die Extremwerte etwas kürzerwellig und noch tiefer [λ_{\max} 248 m μ ($\log \epsilon = 3,30$) bzw. 295 m μ ($\log \epsilon = 2,64$)], verändern sich aber im Verlaufe von 12 Stunden nur wenig.

Der Methyläther IV vom Smp. 197–198° und der spezifischen Drehung + 34° (Methanol) konnte in der Folge dargestellt werden. Die Verbindung zeigt im IR.

³⁾ Der Reaktionsverlauf entspricht den schon lange bekannten reduktiven Spaltungen anderer α -Aminoketone, die unter Ablösung der Aminogruppe verlaufen, z. B. Piperidoaceton \rightarrow Piperidin + Isopropylalkohol (R. STÖRMER & O. DZIMSKI, Ber. deutsch. chem. Ges. 28, 2220 (1895)); ω -Aminoacetophenon \rightarrow NH₃ + Acetophenon (S. GABRIEL & G. ESCHENBACH, *ibid.* 30, 1126 (1897)); 1-Ketochinolizidin \rightarrow 5-Hydroxyazacyclodecan (N. J. LEONARD, S. SWANN JR. & J. FIGUERAS JR., J. Am. Chem. Soc. 74, 4620 (1952)).

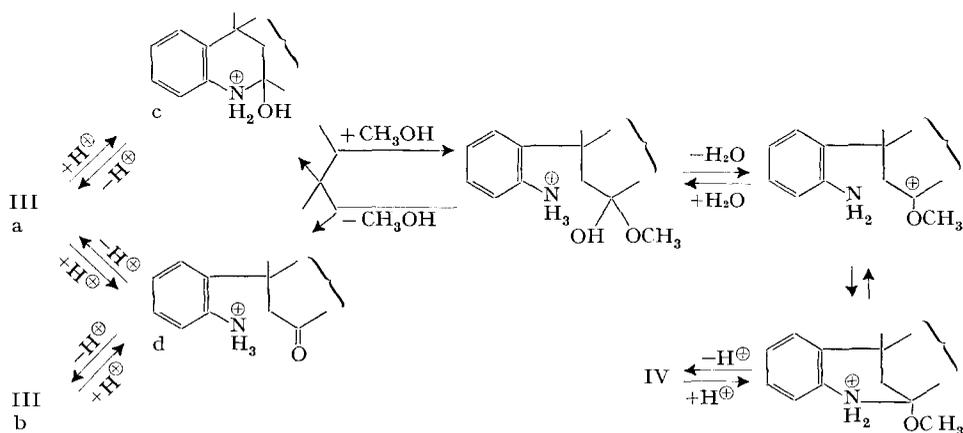
⁴⁾ F. FEIGL, Tüpfelanalyse, Band II, organischer Teil, S. 276–277. Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt a. M. 1960.

⁵⁾ Stabile N-Ditosylverbindungen von aromatischen Aminen sind in der Literatur wiederholt beschrieben worden, z. B. F. ULLMANN & R. MEDENWALD, Ber. deutsch. chem. Ges. 46, 1798 (1913) (2-Aminoantrachinon-ditosylat); F. BELL, J. chem. Soc. 1929, 2787 (Nitroanilin-ditosylat).

⁶⁾ Strychanon (I) zeigt die Carbonylbande bei 5,86 μ .

⁷⁾ Vgl. N. J. LEONARD & M. OKI, J. Amer. chem. Soc. 77, 6241 (1955), und weitere Arbeiten aus dieser Serie.

(Chloroform) bei $2,94 \mu$ die Bande eines sekundären Amins. Mit verdünnter wässriger Säure wurde sie in III zurückverwandelt. Versuche, die Hydroxylgruppe in IIIa reaktiv zu eliminieren, führten bisher entweder zu unverändertem Ausgangsmaterial (Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran, Bromwasserstoff in Eisessig und Zink) oder zum Dihydro-isostrychanol (V) (Natriumborhydrid in wässrigem Äthanol,



Natrium in Äther, Zinkamalgam in konz. Salzsäure). Möglicherweise ist dieses inerte Verhalten von IIIa durch die besondere Konstitution bedingt, die ein Zwischenprodukt mit Doppelbindung zwischen C 16 und N bzw. eine positive Ladung am C 16 ausschliesst.

Ein interessantes Produkt erhielt man ferner in guter Ausbeute beim Erhitzen von Isostrychanol mit Ameisensäure. Die blassgelbe, bei $278-280^\circ$ schmelzende Verbindung VII, Chinolinstrychenon, besitzt gegenüber dem Ausgangsmaterial die um ein C-Atom reichere Summenformel $C_{19}H_{22}ON_2$ und $[\alpha]_D = -318^\circ$ (Methanol). Der mit Ameisensäure erfolgende Umsatz dürfte, wie im Formelschema angegeben, über die $N_{(a)}$ -Formylverbindung verlaufen und zum Produkt der Konstitution VII führen.

Die angenommene Struktur wird durch folgende Beobachtungen untermauert. Erstens: das UV.-Spektrum (Fig. 1) ist ähnlich demjenigen des β -1-Anilino-buten-(1)-ons-(3)⁸⁾. Sowohl mit Säure als auch mit Lauge erfährt es eine reversible Rotverschiebung⁸⁾ unter Übergang in die Ionen VIIa bzw. VIIb. Zweitens: das IR.-Spektrum (Chloroform) zeigt Banden bei $2,93$ und $3,09 \mu$, und in der $6-7 \mu$ Region bei $6,04$; $6,26$; $6,43$; $6,82$; $6,99 \mu$. β -1-Anilino-buten-(1)-on-(3) besitzt im gleichen Lösungsmittel und in denselben Bereichen Banden bei $2,95$; $3,10$; $6,07$; $6,26$; $6,37$; $6,75$ und $6,93 \mu$ ⁹⁾. Drittens: die Verbindung VII nimmt bei der katalytischen Hydrierung in verdünnter Schwefelsäure rasch 4 Mol. Wasserstoff auf. Das Hydrierungs-

⁸⁾ Auch Fluorouracinchlorid, das ein ähnliches Chromophor besitzt, gibt mit Lauge (W. v. PHILIPSBORN, H. MEYER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv. 41*, 1257 (1958)) sowie mit konz. Salzsäure (langwelliges Maximum bei $378 m\mu$ ($\log \epsilon = 4,15$), siehe Fig. 1) eine Rotverschiebung.

⁹⁾ Über die Deutung der IR.-Banden ungesättigter Aminoketone vgl. N. H. CROMWELL, F. A. MILLER, A. R. JOHNSON, R. L. FRANK & D. J. WALLACE, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 3337 (1949).

produkt zeigte im IR. (Chloroform) die Carbonylbande eines Sechsringketons bei $5,87 \mu$. Die Ketogruppe liess sich katalytisch nur sehr langsam hydrieren. Viertens: eine mit überschüssigem Ozon behandelte methanolische Lösung von Chinolinstrychenon liess im UV. ein Acylanilin-Spektrum mit λ_{\max} 242, 279 und $287 m\mu$ erkennen. Fünftens: Chinolinstrychenon gab eine als Pikrat kristallisierte $N_{(a)}$ -Acetylverbindung VIII, deren UV.-Spektrum demjenigen des $N_{(a)}$ -Acetylfluorocurarin-

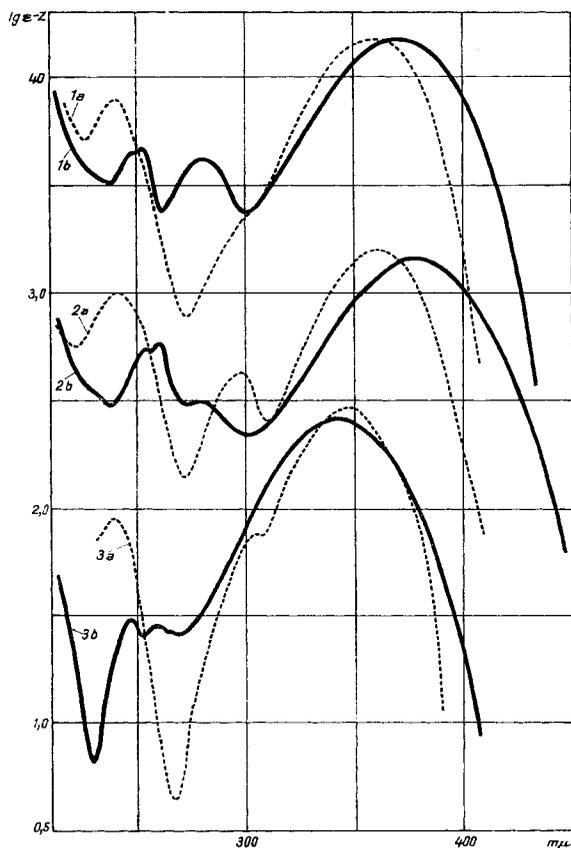
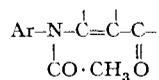
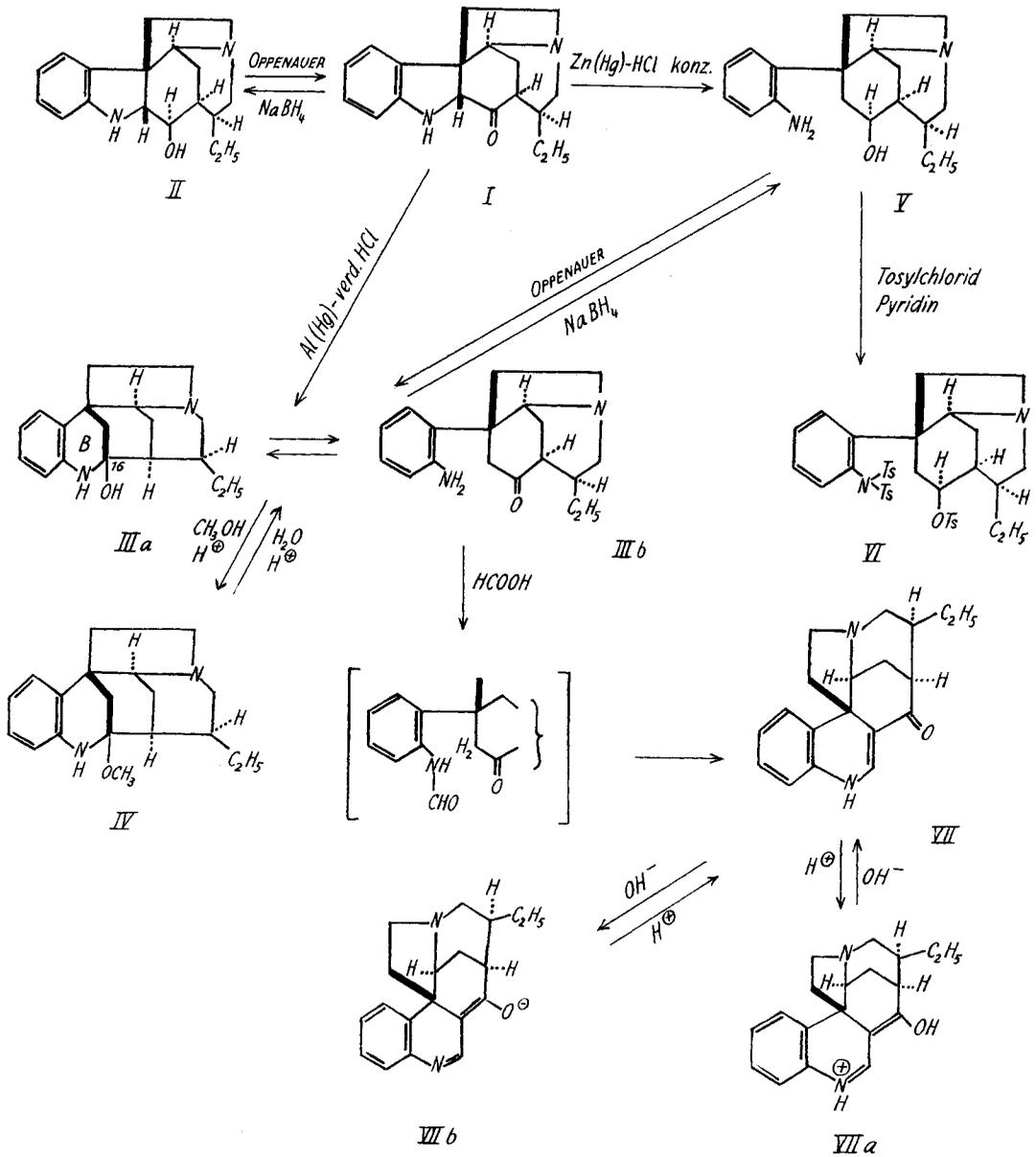


Fig. 1. UV.-Spektren von Chinolinstrychenon, Fluorocurarinchlorid und β -1-Anilino-buten-(1)-on-(3) 1: Chinolinstrychenon (VII) (MG = 294,4). 1a in Methanol, Z = 0; 1b in konz. Salzsäure, Z = 0. 2: Fluorocurarinchlorid (MG = 342,9). 2a in Methanol, Z = 1; 2b in konz. Salzsäure, Z = 1. 3: β -1-Anilino-buten-(1)-on-(3) (MG = 161,2). 3a in Methanol, Z = 2; 3b in konz. Salzsäure, Z = 2. Die Spektren in konz. Salzsäure wurden alle sofort nach Auflösen der Substanz aufgenommen.

chlorids⁸⁾ ähnlich ist (λ_{\max} 247 und $309 m\mu$). Im IR. fehlt eine O-Acetylbande; die schlecht aufgelösten Banden bei $5,89$ und $5,94 \mu$ entsprechen denjenigen des $N_{(a)}$ -Acetylfluorocurarinchlorids bei $5,91$ und $5,93 \mu$ und dürften auf das System



zurückzuführen sein⁸⁾.

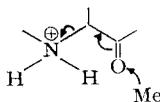


Zum Schluss möchten wir nochmals auf die Reduktion des Strychanons (I) zurückkommen. Ausser den früher angegebenen Reduktionsmethoden haben wir noch eine Reihe weiterer Verfahren angewandt. Die Resultate lassen sich wie folgt zusammenfassen: Natriumborhydrid in wässrigem Äthanol, Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran und Natrium in flüssigem Ammoniak gaben ausschliesslich Strychanol (II), mit β -ständiger (äquatorialer) Hydroxylgruppe. Auch bei der MEER-

WEIN-PONNDORF-Reduktion entstand, neben einer kleinen Menge eines nicht identifizierten Nebenproduktes, zur Hauptsache Strychanol (II). Bei der CLEMMENSEN-Reduktion war das Hauptprodukt Dihydro-isostrychanol (V); neben einer unbekannt Substanz trat noch Isostrychanol (III) auf, das offensichtlich Zwischenprodukt der Umwandlung von I in V ist. Mit Natrium in wassergesättigtem Äther erhielt man Dihydro-isostrychanol (V) und Strychanol (II) in etwa gleichen Mengen; wurde die Reaktion in Äther unter Zusatz von bloss 1 Mol. Wasser ausgeführt, so erhielt man ca. 70% Isostrychanol (III) neben ca. 30% Strychanol (II).

Schliesslich haben wir die elektrolytische Reduktion von Strychanon (I) an einer Quecksilberkathode bei definiertem Kathodenpotential (siehe exper. Teil) untersucht. In 1N Schwefelsäure entstand beinahe ausschliesslich Isostrychanol (III), bzw. bei längerer Reduktionsdauer und höherer Temperatur sein Dihydroprodukt V. Bei steigendem pH (Phosphatpuffer) entstand in zunehmendem Masse neben Isostrychanol (III) auch Strychanol (II): bei pH 5 ca. 30%, bei pH 7 ca. 60% der letztgenannten Verbindung. Keines der erwähnten Reduktionsverfahren führte zu dimeren Produkten.

Bemerkenswert ist, dass von den untersuchten Reduktionsverfahren nur diejenigen zum Iso- bzw. Dihydro-isostrychanol führten, bei denen Metalloberflächen beteiligt sind. Für die in saurer Lösung ablaufende Reduktionen lässt sich folgender Übergangszustand formulieren:



Bei der Reduktion mit Natrium in feuchtem Äther sowie bei der elektrolytischen Reduktion in neutraler Lösung muss der Metalloberfläche eine reaktionslenkende Wirkung zugeschrieben werden.

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

Experimenteller Teil¹⁰⁾

1. Reduktionen von Strychanon (I). – 1. 1. *Elektrolytische Reduktionen.* Die Experimente wurden in der nachstehenden, einfachen Apparatur mit Quecksilber als Kathode, Blei als Anode ausgeführt.

Das Kathodenpotential wurde gegen eine Silber-Silberchlorid-Elektrode gemessen. Die Abtrennung von Kathoden- und Anodenraum gegeneinander erfolgte durch eine doppelte Cellophanschicht. Als Stromquelle diente ein Akkumulator mit 12 Volt Klemmenspannung.

1. 1. 1. *Reduktion in 1N Schwefelsäure.* Als Elektrolyt für Kathoden- und Anodenraum diente 1N Schwefelsäure. Die Quecksilberoberfläche betrug 20 cm². 1,42 g Strychanon (I) in 15 ml Methanol wurden zusammen mit 60 ml 1N Schwefelsäure in den Kathodenraum der oben skizzierten Apparatur eingebracht. Die Reduktion wurde unter Rühren bei einem Kathodenpotential von 1 V gegen die Silber-Silberchlorid-Elektrode und bei 0° ausgeführt. In Abständen von 30 Min. entnahm man dem Kathodenraum kleinste Proben, stellte diese alkalisch, schüttelte mit Chloro-

¹⁰⁾ Die Smp. wurden auf dem Smp.-Mikroskop bestimmt; Aufheizung bis 20° unter den Smp. Zur Analyse wurden die Substanzen, wenn nicht anders vermerkt, 10–20 Std. im Hochvakuum über P₂O₅ und KOH getrocknet.

form aus und prüfte den eingedampften Extrakt in Dünnschichtenchromatogrammen¹¹⁾. Man beobachtete nach 30 Min. den rasch wandernden Fleck von unverändertem Ausgangsmaterial und den langsam wandernden des Isostrychanols. Nach 90 Min. war das Strychanon beinahe vollständig verbraucht, worauf die Reduktion unterbrochen wurde. Die schwefelsaure Kathodenraumlösung wurde unter Kühlung mit überschüssigem Ammoniak versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man aus Chloroform-Äther 1,19 g farblose Kristalle von Isostrychanol, das, nach nochmaligem Umlösen und Sublimieren im Hochvakuum bei 180–185° (Metallbad), aus Methanol-Äther kristallisiert und durch Smp., Misch-Smp. sowie durch das IR.-Spektrum mit authentischem Isostrychanol identifiziert wurde. In den Mutterlaugen befanden sich neben Isostrychanol kleine Mengen Strychanon und Dihydro-isostrychanol (V). Würde die Reduktion bei höherer Temperatur und längerer Reaktionsdauer durchgeführt, so nahm die Menge an Dihydro-isostrychanol zu.

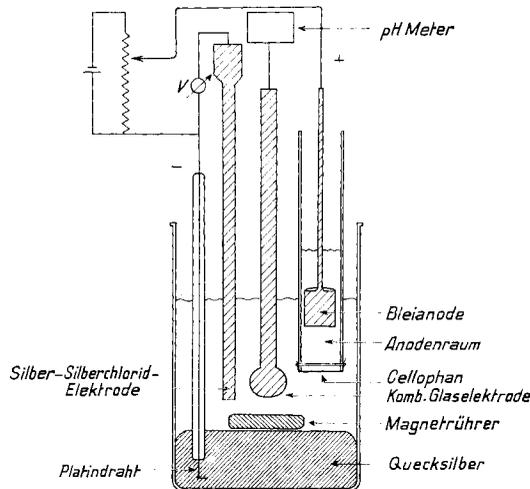


Fig. 2. Einrichtung zur elektrolytischen Reduktion kleiner Substanzmengen unter kontrolliertem Kathodenpotential und pH.

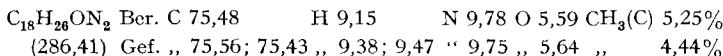
1. 1. 2. *Reduktion in Phosphatpuffern.* Die Elektrolyse wurde in einer entsprechend verkleinerten Apparatur mit einer Kathodenoberfläche von 5,7 cm² und einem Kathodenpotential von 1,3 V gegen die Silber-Silberchlorid-Elektrode bei 20° ausgeführt. Als Elektrolyt diente 1/15M Phosphatpuffer pH 4,7. 20 mg Strychanon (I) in 0,5 ml Methanol wurden mit 5 ml Phosphatpufferlösung verdünnt. Durch Zugabe von 0,2N Phosphorsäure hat man das pH der Lösung auf 5 gebracht und während der Elektrolyse bei diesem Wert gehalten. Nach 30 Min. war das eingesetzte Strychanon verbraucht. Die Untersuchung des Reaktionsproduktes mit Hilfe der Dünnschichtenchromatographie ergab, dass es zu etwa einem Drittel aus Strychanol und zu zwei Dritteln aus Isostrychanol bestand.

Würde die Reduktion wie oben, aber in 1/15M Phosphatpuffer bei pH 7 ausgeführt, so erhielt man ein Reaktionsprodukt, das aus ca. 60% Strychanol und 40% Isostrychanol bestand. Dimere Reaktionsprodukte konnten nicht nachgewiesen werden.

1. 2. *Chemische Reduktionen.* – 1. 2. 1. *Mit Zinkamalgame in Säure:* Darstellung von Dihydro-isostrychanol (V). 438 mg Strychanon in 12 ml konz. wässriger Salzsäure wurden bei 100° mit dem Amalgam aus 6,25 g Zink umgesetzt. In Abständen von 10 Min. setzte man noch zweimal je 4 ml konz. Salzsäure zu. Nach 45 Min. wurde abgekühlt, die Lösung abdekantiert, unter Kühlung mit einem starken Überschuss von Ammoniak versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Das in

¹¹⁾ Die Platten für Dünnschichtenchromatographie wurden mit Aluminiumoxyd FLUKA hergestellt; wo nicht anders vermerkt, wurde als Fließmittel Chloroform mit 2% Methanol verwendet.

Benzol aufgenommene Reaktionsprodukt wurde filtriert und auf 5 ml eingeeengt. Beim Erkalten kristallisierten 136 mg Dihydro-isostrychanol aus. Die im Vakuum zur Trockne eingedampfte Mutterlauge wurde mit wenigen Tropfen Methanol befeuchtet und langsam mit siedendem Äther versetzt. Aus dieser Lösung erhielt man nochmals 81 mg kristallisiertes Dihydro-isostrychanol. Gesamtausbeute 217 mg. Die Mutterlauge enthielt neben geringen Mengen Dihydro-isostrychanol noch Isostrychanol und eine unbekannte Verbindung, die bisher nicht weiter untersucht worden ist. Dihydro-isostrychanol schmolz nach Sublimation bei 205° und 0,001 Torr (Metallbad) und zwei weiteren Kristallisationen aus Methanol-Äther bei 218–219°.



$[\alpha]_D^{24} = -51^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,483$; Methanol). Gelbe Cer(IV)-sulfat-Reaktion (7,5 Y 7/8)¹², nach 15 Min. blauviolett (2,5 RP 8/2)¹². UV.-Spektrum in Methanol: λ_{max} 240 m μ ($\log \epsilon = 3,90$) und 288 m μ ($\log \epsilon = 3,41$); λ_{min} 220 m μ ($\log \epsilon = 3,53$) und 261 m μ ($\log \epsilon = 2,87$); UV.-Spektrum in 0,47*N* wässriger Salzsäure: λ_{max} 256 m μ ($\log \epsilon = 2,40$); λ_{min} 228 m μ ($\log \epsilon = 2,26$). IR.-Spektrum in KBr: 2,88 und 2,97 μ (primäres Amin), 3,15 m (μ) (cheliertes Hydroxyl), 6,16 und 6,36 μ (Anilinbanden). Die Verbindung gab nach Diazotierung und Kupplung mit Resorcin nach FEIGL⁴) eine intensiv gelbe Farbreaktion.

1. 2. 2. *Mit Natrium in Äther*. Zu 1 g feinverteiltem Natrium in trockenem Äther setzte man 30 mg Strychanon und 0,45 ml einer 0,4-proz. ätherischen Wasserlösung (1,8 mg Wasser) zu und erhitzte das Ganze 2 $\frac{1}{2}$ Std. unter Wasserausschluss. Die ätherische Lösung wurde dann abdekantiert und das Natrium wiederholt mit Äther und heissem Benzol nachgewaschen. Die vereinigten Lösungen wurden eingeeengt und der Rückstand an 5 g Aluminiumoxyd (BRÖCKMANN, Aktivität 3–4) mit Benzol und Benzol-Chloroform-Gemischen mit zunehmendem Chloroformgehalt chromatographiert. Man erhielt 0,7 mg Strychanon, 18,5 mg Isostrychanol und 7,5 mg Strychanol. Wurde die Reaktion wie oben, aber in wassergesättigtem Äther durchgeführt, so erhielt man aus 30 mg Ausgangsmaterial 15 mg Strychanol und 14 mg Dihydro-isostrychanol. Arbeitete man mit trockenem Äther und unter Wasserausschluss, so erhielt man nach 2 $\frac{1}{2}$ Std. 70% des Ausgangsmaterials unverändert zurück.

1. 2. 3. *Mit Natrium in flüssigem Ammoniak, mit Lithiumaluminiumhydrid und nach MEERWEIN-PONNDORF*. Bei der Reduktion von Strychanon nach dem erstgenannten Verfahren, wobei als Lösungsvermittler zum flüssigem Ammoniak 20% Tetrahydrofuran zugesetzt wurden, sowie bei der Reduktion des Ketons mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran bei 20°, erhielt man ausschliesslich Strychanol.

Zur Reduktion nach MEERWEIN-PONNDORF wurden 10 mg Strychanon in 0,5 ml Isopropanol mit 50 mg Aluminiumisopropylat 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Verdünnung mit Chloroform hat man die Basen mit 5-proz. Salzsäure ausgeschüttelt. Dieser salzsaure Auszug lieferte nach Zusatz von überschüssigem Ammoniak und nach der üblichen Aufarbeitung ein Rohprodukt, das an 500 mg Aluminiumoxyd (BRÖCKMANN, Aktivität 3–4) mit Benzol chromatographiert wurde. Man erhielt zur Hauptsache Strychanol, das in üblicher Weise identifiziert wurde, und in kleiner Menge eine rascher wandernde, mit Cer(IV)-sulfat sich leuchtend rot färbende Base, die noch nicht näher untersucht worden ist.

2. Eigenschaften und Reaktionen von Isostrychanol (III). – 2. 1. *Eigenschaften*. Wie früher²) erwähnt, zeigt das IR.-Spektrum dieser Substanz in KBr sowie auch in Nujol keine Carbonylbande. In Chloroform hingegen tritt eine schwache Bande bei 5,91 μ auf. Der Nachweis einer primären aromatischen Aminogruppe gelang durch Diazotierung und Kupplung mit Resorcin in der Ausführungsform von FEIGL⁴) (intensiv gelbe Farbreaktion). Strychanon und Strychanol gaben diese Farbreaktion nicht.

2. 2. *Isostrychanol-methyläther (IV)*. 110 mg Isostrychanol liess man in 20 ml 1,2*N* absolut methanolischer Salzsäure 60 Std. stehen. Anschliessend wurde unter Kühlung trockenes Ammoniak eingeleitet, die ammoniakalische Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Chloroform ausgezogen und die Lösung über wenig Aluminiumoxyd (BRÖCKMANN, Aktivität 3–4) filtriert. Das stark eingeeengte Filtrat gab nach Zusatz von Äther 73 mg Isostrychanol-methyl-

¹²) Farbwerte nach MUNSSELL, Book of Colours, Munsell Colour Comp. Inc., Baltimore 1929–1949.

äther. Aus der Mutterlauge liessen sich noch weitere 18 mg der Substanz gewinnen. Nach Sublimation bei 180° (Metallbad) und 0,001 Torr und mehreren Umkristallisationen aus Chloroform-Äther erhielt man lange Nadeln vom Smp. 197–198°¹³⁾.

$C_{19}H_{26}ON_2$	Ber. C 76,47	H 8,79	N 9,38	OCH ₃ 10,40%
(298,42)	Gef. „ 76,25	„ 8,89	„ 9,65	„ 10,30%

$[\alpha]_D = +34^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,597$, Methanol). Orange Cer(IV)-sulfat-Reaktion (7,5 YR 6/10)¹²⁾, nach 30 Min. gelb (7,5 Y 8/6). UV.-Spektrum in Methanol: λ_{max} 252 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,11$) und 302 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,48$); λ_{min} 228,5 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,49$) und 273 $m\mu$ ($\log \epsilon = 2,95$); ($c = 7,35 \cdot 10^{-5}M$). Das Spektrum erfährt in 0,7N methanolischer Salzsäure und in Alkali praktisch keine Veränderung. IR.-Spektrum in Chloroform: 2,94 μ (sekundäres Amin) und 6,21 μ (substituiertes Anilin). Beim Stehen mit wässriger 5-proz. Salzsäure wird der Äther quantitativ in Isostrychanol zurückverwandelt.

2. 3. *Isostrychanol-N(b)-methojodid*. 52 mg Isostrychanol hat man in 2 ml Chloroform und 2 ml Benzol gelöst und 0,5 ml Methyljodid zugegeben. Nach 3 Min. wurde der Ansatz im Vakuum zur Trockne gebracht und der Rückstand dreimal aus Methanol-Aceton kristallisiert. Smp. 230–232°.

$C_{19}H_{27}ON_2J$	Ber C 53,52	H 6,39	N 6,57	J 29,77%
(426,35)	Gef. „ 53,66	„ 6,40	„ 6,45	„ 29,70%

2. 4. *Reduktion von Isostrychanol mit Natriumborhydrid*. 30 mg Isostrychanol in 4 ml 50-proz. wässrigem Äthanol erwärmte man mit 80 mg Natriumborhydrid eine Stunde auf 70°. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man aus Benzol-Äther 27 mg Dihydro-isostrychanol (V), das durch Smp. und Misch-Smp. sowie durch IR.-Spektren mit authentischem Material identifiziert wurde.

2. 5. *Weitere Reduktionsversuche*. Bei der Behandlung von Isostrychanol mit Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Tetrahydrofuran während 90 Min. erhielt man praktisch unverändertes Ausgangsmaterial zurück.

Wurden 10 mg Isostrychanol mit 500 mg amalgamiertem Zink und 1 ml konz. Salzsäure 40 Min. auf 100° erhitzt, so entstanden, wie sich aus Dünnschichtenchromatogrammen ergab, neben ca. $\frac{1}{3}$ unverändertem Ausgangsmaterial $\frac{2}{3}$ Dihydro-isostrychanol (V). Beim Erhitzen von Isostrychanol mit Bromwasserstoff-Eisessig auf 60° und nachfolgender Zugabe von überschüssigem Zink erhielt man, nach weiterem Erhitzen auf 100°, zur Hauptsache unverändertes Ausgangsmaterial. Setzte man Zinkamalgam zu, so erfolgte teilweise Reduktion zum Dihydro-isostrychanol (V).

Mit feinverteilterm Natrium in siedendem feuchten Äther wurde Isostrychanol zur Hauptsache in Dihydro-isostrychanol umgewandelt.

2. 6. *Chinolinstrychenon (VII)*. 225 mg Isostrychanol hat man mit 15 ml frisch destillierter Ameisensäure 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend hat man im Vakuum eingedampft, den gelben Rückstand in Wasser aufgenommen, überschüssiges Ammoniak zugesetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen, wobei ein Grossteil der Farbe ins Wasser übergang. Nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat wurde die Chloroformlösung stark eingeeengt und mit Benzol versetzt, wobei 150 mg rohes Chinolinstrychenon auskristallisierten. Aus der Mutterlauge liessen sich noch weitere 48 mg Kristalle gewinnen. Zur Reinigung wurde bei 240° (Metallbad) und 0,001 Torr sublimiert und die Verbindung mehrmals aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Smp. der schwach gelben Nadeln 278–280° (Zers.).

$C_{19}H_{22}ON_2$	Ber. C 77,51	H 7,53	N 9,52%
(294,39)	Gef. „ 77,66	77,52	„ 7,81 7,87
			„ 9,30%

$[\alpha]_D = -318^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,485$; Methanol). Cer(IV)-sulfat-Reaktion: nach 1 Sek. schwach rot (10 R 7/4)¹²⁾; nach 30–45 Sek. blassgelb (5,0 Y 8/8)¹²⁾. IR.-Spektrum: siehe theoret. Teil. UV.-Spektrum in Methanol: λ_{ma} 240,5 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,91$) und 358 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,19$). (Vgl. Fig. 1). In 0,43N methanolischer Kalilauge tritt Rotverschiebung nach 241 bzw. 363 $m\mu$ auf. Nach Ansäuern wird wieder das ursprüngliche Spektrum erhalten. In konz. Salzsäure tritt eine noch stärkere Rotverschiebung des langwelligen Maximums nach 370–371 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,18$) auf;

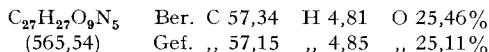
¹³⁾ Zur Analyse wurde 12 Std. im Hochvakuum über P₂O₅ und KOH bei Zimmertemperatur getrocknet.

das erste Maximum liegt bei 252 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,66$) und es tritt ein neues Maximum bei 281,5 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,62$) auf (siehe Fig. 1).

5 mg Substanz in 5 ml Methanol wurden bei -70° mit einem Überschuss von Ozon behandelt. Nach Zusatz von 1 ml Wasser hat man während 30 Min. bei 20° durch die Lösung Stickstoff geleitet. Sie zeigte dann im UV. (Methanol) ein Hauptmaximum bei 242 $m\mu$, mit Nebenmaxima bei 279 und 287 $m\mu$, charakteristisch für ein Acylanilin. Das Reaktionsprodukt zeigte keine Cer(IV)-sulfat-Reaktion mehr.

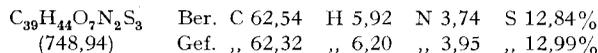
2. 6. 1. *Mikrohydrierung*. 5,012 mg Chinolinstrychenon in 10 ml 0,2N Schwefelsäure nahmen mit 50 mg aushydrirtem Platinoxid (HAERUS), bei 26° und 705 Torr Wasserstoffpartialdruck innerhalb 30 Min. 1,793 ml (= 3,98 Mol.) Wasserstoff auf. Die Hydrierung ging hernach nur sehr langsam weiter. Nach einer Stunde wurde vom Katalysator abfiltriert und wie üblich aufgearbeitet. Das basische Reaktionsprodukt wurde in Benzol an 100 mg Aluminiumoxyd (BROCKMANN, Aktivität 3-4) chromatographiert. Das kristalline Hauptprodukt zeigte im IR. (Chloroform) eine starke Carbonylbande bei 5,87 μ . Auch die Vor- und Nachläufe der Chromatographie besaßen an dieser Stelle starke Carbonylabsorption. Bei einem analog ausgeführten Hydrierungsversuch wurden innert 30 Minuten 4,00 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Die Hydrierung wurde noch 60 Std. weitergeführt, wobei nochmals 0,7 Mol. Wasserstoff zur Absorption kamen. Das Hydrierungsprodukt wurde Dünnschichten-chromatographisch mit Chloroform-Methanol (2%) aufgetrennt. Das langsam wandernde Hauptprodukt zeigte nach Elution mit Methanol im IR. (Chloroform) keine Carbonylabsorption mehr.

2. 6. 2. *Acetylchinolinstrychenon-pikrat (VIII)*. 35 mg Chinolinstrychenon wurden in 1 ml Pyridin gelöst und mit 1 ml Essigsäureanhydrid 48 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Anschliessend hat man im Hochvakuum zur Trockne eingeengt und den Rückstand an 5 g Aluminiumoxyd (BROCKMANN, Aktivität 3-4) mit Benzol chromatographiert. Das chromatographisch einheitliche Produkt wurde in wenig heissem Aceton gelöst und mit heisser, gesättigter wässriger Pikrinsäurelösung versetzt. Beim Erkalten kristallisierten 48 mg gelber Nadeln. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Wasser schmolz die Substanz bei $253-256^\circ$ (Zers.).



Die auf übliche Weise, aus dem Pikrat gewonnene Base zeigt im UV. (Methanol) λ_{\max} 247 und 309 $m\mu$, λ_{\min} 229 und 278 $m\mu$. Im IR.-Spektrum ($CHCl_3$) finden sich u. a. Banden bei 5,89; 5,94; 6,25; 6,37 und 6,74 μ . Die Substanz zeigt keine Cer(IV)-sulfat-Reaktion.

3. Versuche mit Dihydro-isostrychanol (Darstellung siehe 1. 3. 1.). – 3. 1. *Dihydro-isostrychanol-tritosylverbindung (VI)*. 25 mg Dihydro-isostrychanol in 0,6 ml Pyridin liess man 4 Tage bei 37° stehen. Anschliessend wurde mit tiefsiedendem Petroläther mehrmals ausgekocht, der unlösliche Rückstand in Chloroform gelöst und die Chloroformlösung während 20 Min. mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung verrührt. Die organische Phase wurde dann abgetrennt, über Kaliumcarbonat getrocknet und stark eingeengt. Auf Zusatz von Methanol kristallisierten 47 mg Tritosylverbindung. Der Smp. der mehrmals aus Chloroform-Methanol umkristallisierten Substanz lag bei $181-183^\circ$.



Keine Farbreaktion mit Cer(IV)-sulfat. UV.-Spektrum in Methanol: λ_{\max} 225,5 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,52$), λ_{\min} 215,5 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,40$).

3. 2. *Isostrychanol aus Dihydro-isostrychanol (OPPENAUER-Oxydation)*. 27 mg Dihydro-isostrychanol in 10 ml eines 1:1 Gemisches von Toluol und Cyclohexanon hat man mit 320 mg Aluminiumisopropylat 2,5 Std. auf 70° erhitzt. Anschliessend wurde mit Chloroform verdünnt, mit 5-proz. wässriger Salzsäure erschöpfend ausgeschüttelt und die wässrige Phase mit Chloroform nachgewaschen. Die Salzsäurelösung wurde unter Kühlung mit einem Überschuss von Ammoniak versetzt und anschliessend wie üblich aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt hat man an 1,5 g Aluminiumoxyd (BROCKMANN, Aktivität 3-4) mit Benzol chromatographiert. Nach Abtrennung eines Vorlaufes erhielt man 20,3 mg Isostrychanol, das nach Hochvakuumsublimation und Umkristallisieren durch Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit einem authentischen Präparat identifiziert wurde.

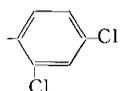
ZUSAMMENFASSUNG

Das in einer früheren Mitteilung beschriebene Isostrychanol wurde näher untersucht. Für die Aufklärung seiner Konstitution (III a bzw. III b) war wichtig, dass es sich zu Dihydro-isostrychanol reduzieren liess, dessen Eigenschaften nur mit Formel V vereinbar sind. Von ihm konnte ein Tritosylderivat VI dargestellt werden. Isostrychanol bildet in $\text{CH}_3\text{OH}-\text{HCl}$ einen Methyläther IV. Beim Erhitzen des Isostrychanols mit Ameisensäure bildet sich, wahrscheinlich über ein N-Formyl-derivat, eine neue Verbindung, ein Dihydrochinolinderivat der Formel VII (Chinolinstrychenon). Dieses wird durch Lauge in das Anion VII b, durch Säure in das Kation VII a verwandelt.

Zürich, Organisch-chemisches Institut der Universität

Errata

Helv. 43, 1470 (1960), Abh. Nr. 181 von A. BROSSI, H. BESENDORF, B. PELLMONT, M. WALTER und O. SCHNIDER, Tabelle 5, 5. Formel von oben lies:



(= 2,4-Dichlorphenyl, an Stelle der dort angegebenen Formel von 3,4-Dichlorphenyl).

Helv. 43, 1685 (1960), Abh. Nr. 207 von M. BARBIER, E. LEDERER, T. REICHSTEIN und O. SCHINDLER, die Formel II, Subst. C, sollte wie folgt lauten:

