

Die Strychnos-Alkaloide

Ein Überblick über ein halbes Jahrhundert Alkaloidforschung

Von Prof. Dr. R. HUISGEN, Chemisches Institut der Universität Tübingen

Mit dem Abschluß der Konstitutionsermittlung eines Alkaloids ist der Zeitpunkt gekommen, Weg und Ziel dieser Arbeit einem breiteren Kreis zugänglich zu machen und den über das Fachgebiet hinausgehenden Gewinn für die allgemeine Chemie aufzuzeigen.

Gift und Heilmittel
Über 270 Publikationen im Dienste der
Konstitutionsermittlung
Strychnin
Das Indol-Skelett
Lactam- und Äther-Ring
Permanganat-Abbau

Reaktionen am basischen Stickstoff
Das Vexierspiel mit den Ringen IV, V und VI
Brucin, α - und β -Colubrin
Pseudostrychnin
Vomicin
Biogenese

Gift und Heilmittel

Nachdem sich der Naturwissenschaftler das Rüstzeug zur stofflichen Ergründung der organischen Welt erworben hatte, beanspruchten physiologisch stark aktive Substanzen sein besonderes Interesse. Das Wissen um heilkräftige oder giftige Inhaltsstoffe des Pflanzenreichs finden wir schon seit Jahrtausenden im Erfahrungsschatz selbst primitiver Völkern. Zu den schwersten und gefürchtetsten alkaloidischen Giften gehört das Strychnin, das sich in den hinterindischen Arten der zu den *Loganiaceen* gehörenden Gattung *Strychnos* findet. In dem feuchtheißen Klima der Inseln, Ceylons und der Koromandelküste gedeiht der Krähenaugenbaum, *Strychnos nux vomica* L., dessen reife Samen als Brechnüsse seit langem in den europäischen Pharmakopöen auftreten. 1818, also kurz nach der Krystallisation des Morphins durch *Sertürner*, konnten *Pelletier* und *Caventou* das Strychnin und sein wichtigstes Nebenalkaloid, das Brucin, aus den Brechnüssen rein abscheiden. Diese Forscher fanden im Strychnin auch den wesentlichen Bestandteil des sog. Upas, das ist das Pfeilgift der Kopffäger Borneos, der Molukken- und Sunda-Inseln. Etwa gleichen Alkaloidgehalt wie die Brechnuß, nämlich 2–3%, besitzt die Ignatiushöhle, *Strychnos Ignatii Bergius*, ein vor allem auf den Philippinen beheimateter rankender Strauch, der das zweite wichtige Vorkommen der Strychnosbasen darstellt. Bemerkenswert ist, daß die südamerikanischen Arten der Gattung *Strychnos* Basen eines ganz anderen Bautyps hervorbringen, die nicht minder bedeutsamen Curare-Alkaloide.

Die Freigebigkeit der Natur in der Erzeugung von Spielarten, von Nebenalkaloiden nach gleichem Grundgerüst, tritt uns auch bei den Strychnosalkaloiden entgegen, wenn auch der Formenreichtum weit hinter dem der China-, Opium- oder Lobeliabasen zurückbleibt. Neben dem Brucin, dem Dimethoxy-Derivat des Stammalkaloids, ist das Vomicin zu erwähnen, von *E. Gmelin* aus den *Nux vomica*-Mutterlaugen isoliert. Die Durchforschung der Rückstände der Strychnin-Fabrikation gab *Warnat* 1931 drei weitere Alkaloide in die Hand, Pseudostrychnin sowie α - und β -Colubrin.

Das Strychnin ist ein Krampfgift par excellence. Seine Wirkung, die bis zum äußersten gesteigerte Reflexerregbarkeit des Rückenmarks, läßt sich besonders gut am Frosch zeigen, eine Demonstration, die sich keine pharmakologische Vorlesung entgehen läßt.

Schon kurz nach der subkutanen Injektion von ca. 0,1 mg antwortet der Frosch auf kleine Reize mit viel zu starken reflektorischen Bewegungen. Mit der Erreichung des Wirkungsmaximums fällt das Tier dann auf einen kleinen Fremdreiz hin, schon ein Lichtblitz oder die leiseste Berührung genügen, in den tetanischen Krampf, bei dem die ganze Körpermuskulatur maximal innerviert wird. Die physiologische Untersuchung zeigt, daß der ganze Reflexbogen von der Erregbarkeitssteigerung betroffen ist einschließlich der Schaltneuronen des Rückenmarks, die für die universelle Ausbreitung des Krampfes sorgen. Strychnin wirkt aber auch auf das Großhirn: Auge und Ohr werden in Leistungsfähigkeit gesteigert, Atem- und Vasomotorenzentrum angeregt. Die Nebenalkaloide, auch alle bislang untersuchten Abbau- und Veränderungsprodukte, bleiben in der Giftwirkung erheblich hinter dem Stammalkaloid zurück. Ein solches Wirkungsmaximum des Naturstoffs begegnet uns übrigens auch in anderen Alkaloidklassen. Das Vomicin weist auch qualitativ Abweichungen auf: Es wirkt vornehmlich auf die Großhirnrinde, die erzeugten Krämpfe sind klonischer Natur.

Nach einem paracelsischen Grundsatz „sind alle Dinge Gift, allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift ist“. So hat auch

das Strychnin schon früh Eingang in die Medizin gefunden zur Steigerung der Magensekretion, bei Sehstörungen, gegen Alkohol-Vergiftung usw. Seine analeptische Wirkung macht es zu einem wertvollen Stimulans bei Kollapszuständen, womit die bedeutungsvollste Anwendung in der heutigen Therapie erwähnt ist. Natürlich bedarf es vorsichtiger Dosierung, da 20 mg bereits als kleinste Dos. let. für den Menschen angegeben werden.

Auf Grund seiner hohen Toxizität ist das Strychnin ein trotz des hohen Preises geschätztes Ratten- und Mäuse-Vertilgungsmittel; diese Anwendungsform rechtfertigt sogar die Aufarbeitung der Brechnuß in technischem Maßstab.

Über 270 Publikationen im Dienste der Konstitutionsermittlung

Die Alkaloide sind inzwischen aus ihrer Vorrangstellung unter den Interessengebieten des Naturstoffchemikers verdrängt worden; dennoch bietet die Aufklärung eines Alkaloids als rein chemisches Problem nach wie vor einen reizvollen Prüfstein, an dem sich Kombinationsgabe, Phantasie und experimentelles Geschick zu messen vermögen. Dieser gewissermaßen sportliche Reiz der Arbeit am Alkaloid tritt auch in den Attacken auf das Strychnin zutage. Der den Strychnosbasen gezollte Arbeitsaufwand ist ganz ungewöhnlich groß, findet allenfalls in dem generationenlangen Kampf um das Morphin eine Parallele.

Nachdem schon 1839 durch *Regnault* die Summenformel des Strychnins zu $C_{21}H_{22}O_2N_2$ sichergestellt war, brachten die folgenden Jahrzehnte nur spielerische Ansätze einer chemischen Bearbeitung seitens *Dumas*, *Liebig*, *Gerhardt* und *Laurent*. In den 80er und 90er Jahren leisteten *A. Hanssen* und *J. Tafel* ein Pionierwerk, das den drei großen Arbeitskreisen, die sich in diesem Jahrhundert um die Strychnosbasen bemühten, als Grundlage diente. Mit dem Jahre 1908 beginnen die Mitteilungen von *H. Leuchs* und seiner Berliner Schule. Etwa gleichzeitig nimmt auch der englische Kreis von *W. H. Perkin* und *R. Robinson* die erfolgreiche Arbeit am Strychnin auf, allerdings erst von 1924 an systematisch betrieben. 1928 gesellt sich die Münchener Schule unter *H. Wieland* hinzu, deren vornehmliches Interesse dem Vomicin galt.

Eine Illustration des Müheaufwandes bietet die folgende Zusammenstellung, die über die Zahl der wichtigsten Strychnos-Publikationen orientiert, wobei die nicht minder bedeutsamen Einzelmittelungen nicht berücksichtigt wurden:

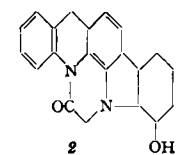
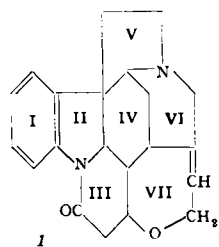
<i>A. Hanssen</i>	7	<i>H. Wieland</i>	33
<i>J. Tafel</i>	9	<i>M. Kotake</i>	7
<i>H. Leuchs</i>	125	<i>V. Prelog</i>	11
<i>R. Robinson</i>	50	<i>R. B. Woodward</i>	3

Überschaute man das Gesamtwerk, wird man vergebens nach einem Ariadnefaden suchen, der den Weg durch das Labyrinth der Fehldeutungen und Irrtümer erleichtert hätte. *P. Walden*, der in seiner Geschichte der org. Chemie den Strychnosalkaloiden ein eigenes Kapitelchen widmet, charakterisiert die Schwierigkeiten treffend, wenn er sagt, daß die Fülle der erhaltenen Abwandlungsprodukte und Isomeriefälle den Rückschluß auf das Stammalkaloid erschwert. Die ungewöhnlichen Hindernisse haben ihre Ursache nicht nur im Mangel an geeigneten Einfallspforten in das hydroaromatisch-heterocyclische Grundgerüst. Etwas Prinzipielles tritt hinzu in der Vieldeutigkeit, mit der sich Reaktionen in dem vorliegenden polycyclischen System abzuspielen vermögen. Die dem Chemiker von der Bearbeitung

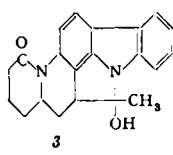
einfacher Verbindungstypen her geläufigen Regeln und Erfahrungen sind hier in ihrer Gültigkeit stark eingeschränkt. Kleine Strukturänderungen beeinflussen nicht nur die Nachbaratome, sondern variieren das reaktive Verhalten der ganzen Molekel in nicht voraussehender Weise.

Der Gipfel wurde nicht in einem von Elan getragenen Ansturm erklommen. Immer wieder zwangen unübersteigbare Grate zur Umkehr, zum Versuch auf anderem Wege. Auch die Bearbeitung der Nebenalkaloide Pseudostrychnin und Vomicin leistete nach erfolgreicher Aufdeckung der Beziehungen zum Stammalkaloid wertvolle Beiträge zur endgültigen Sicherung der Konstitutionsformel. Wie schwierig es war, sich angesichts des gewaltigen experimentellen Materials von jeglicher vorgefaßten Meinung zu befreien, das zeigt die dramatische Endphase der Konstitutionsermittlung besser als Worte. Das experimentelle „*missin link*“, das *R. Robinson*¹⁾ die Aufstellung der heute als endgültig erachteten Formel *x* für das Strychnin ermöglichte, kam nicht aus den Arbeitskreisen, die sich seit Jahrzehnten mit dem Problem befaßten, sondern von außen, von *V. Prelog*²⁾.

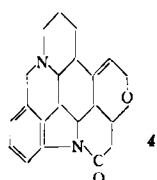
Der Versuch, dem Leser den schrittweisen Ausbau des Formelbildes im Wechselspiel aller experimentellen Tatsachen aufzuzeigen, würde den Rahmen dieser Übersicht sprengen. Ein flüchtiger Blick auf einige Entwicklungsstufen des Formelbildes zeigt vielleicht am besten, welchen Ausmaßes an Phantasie und schöpferischen Ideen es bedurfte, um die Einzelteile zum Ganzen zusammenzuschweißen:



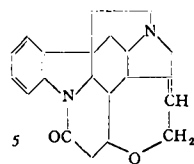
W. H. Perkin, R. Robinson
1910



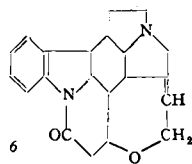
Oliveri-Mandala
1924



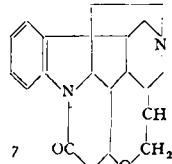
Perkin, Robinson
1929



Robinson 1932/39



Leuchs 1932



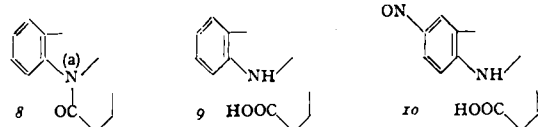
Prelog 1945

Ohne die chronologische Folge der Arbeiten zu wahren, sei gezeigt, wie die Formel *x* für das Strychnin von den Experimentalfunden gefordert bzw. belegt wird. Daß eine solche Auswahl, die nur einem Bruchteil des erarbeiteten Materials Erwähnung tut, einen guten Schuß Willkür birgt, ist schwerlich zu vermeiden.

Strychnin

Das Indol-Skelett

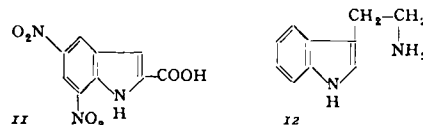
Die leichte Substitution von Wasserstoff gegen Halogen oder die Nitro-Gruppe³⁾ ermöglicht den Nachweis eines aromatischen Kerns. Von den beiden Stickstoff-Atomen der Molekel ist nur eines zur Salzbildung befähigt, das zweite liegt in einem Lactam-Ring vor, der sich mit alkoholischer Kalilauge öffnen läßt. Die entstehende Imino-carbonsäure (9) liefert nach *Tafel*⁴⁾ ein Nitrosamin, das mit Mineralsäure in einen C-Nitrosokörper (10) übergeht.



Diese *Fischer-Heppsche* Umlagerung läßt keinen Zweifel daran, daß im Strychnin der nichtbasische Stickstoff mit dem

¹⁾ Experientia 2, 28 [1946]; mit H. T. Openshaw, Nature 157, 438 [1946]; mit L. H. Briggs u. H. T. Openshaw, J. Chem. Soc. [London] 1946, 903.
²⁾ Mit S. Spilfogel, Experientia 1, 197 [1945]; Helv. Chim. Acta 28, 1669 [1945].
³⁾ J. Tafel, Liebigs Ann. Chem. 301, 285 [1898].
⁴⁾ Ebenda 264, 33 [1891]; 288, 229 [1892].

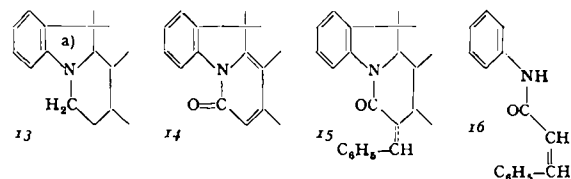
aromatischen Kern verknüpft vorliegt gemäß Formelausschnitt 8. Einen tiefen Einblick in die Bindungsweise dieses als N(a) bezeichneten Heteroatoms bietet die energische Salpetersäure-Behandlung, die über die Nitrierung hinaus zu einem oxydativen Abbau führt. Neben weniger aufschlußreichen Produkten wie Pikrinsäure und 3,5-Dinitro-benzoesäure⁵⁾ glückte *Tafel*³⁾ die Isolierung einer Säure C₁₀H₅O₈N₃, der sog. Dinitrostrychocarbonsäure. Da *Tafel* das Strychnin auf Grund gewisser Farbreaktionen als Abkömmling des Tetrahydro-chinolins ansprechen zu dürfen glaubte, hielt er das bei der Decarboxylierung entstehende Dinitrostrychol für ein Dinitro-dioxy-chinolin. Galt doch das Chinolin seinerzeit noch als Muttersubstanz der Alkaloide schlechthin! Erst 1932, nach vielen vergeblichen Syntheseversuchen, erkannte *Robinson*⁶⁾ die Carbonsäure-Natur des vermeintlichen Phenols; die Konstitution des Dinitrostrychols als Indol-Abkömmling gemäß *xx* konnte er durch Synthese sichern. Dieser Nachweis erst ermöglichte die richtige Einordnung



der Strychnosbasen, die bis dahin unter falscher Flagge segelten, in die Gruppe der Indolalkaloide. Die Beziehungen zum Stammvater dieser großen Alkaloidklasse, der Aminosäure Tryptophan, wurden offenbar, als 1936 *M. Kotake* und *G. R. Clemo*⁷⁾ die Überführung des Strychnins in Tryptamin (12) bei der energischen Alkalibehandlung gelang. Der basische Stickstoff muß also auch im Alkaloid durch eine 2 C-Brücke mit der β -Stellung des Indol-Kerns verknüpft sein. Das Strychnin selbst zeigt nicht die Reaktionen des Indol-Kerns, ist ein Abkömmling des Dihydroindols.

Lactam- und Äther-Ring

Als *Tafel* bei seinen systematischen Untersuchungen das Strychnin in schwefelsaurer Lösung der Wirkung der Bleikathode aussetzte, entdeckte er damit die in der Folge von ihm selbst weit ausgebaute elektrolytische Reduktion cyclischer Säureamide. Bei dieser Reduktion, der später sämtliche Strychnosbasen und viele Umwandlungsprodukte unterworfen wurden, wird das Lactamcarbonyl in eine Methylen-Gruppe, das Strychnin in das Strychnidin (13) übergeführt⁸⁾. Daß N(a) Glied eines Sechsrings ist, zeigt die Bereitschaft elektrolytisch reduzierter Strychnosbasen, bei der Oxydation⁹⁾ oder Dehydrierung diesen Ring zu aromatisieren (S. 533). Auch der Lactam-Ring des Strychnins



konnte in einigen Derivaten dehydriert, das entstehende α -Pyridon-System (14) spektroskopisch gesichert werden⁹⁾.

Das Stammalkaloid vereinigt sich in alkoholisch-alkalischer Lösung mit Benzaldehyd zu einer blaßgelben Benzal-Verbindung¹⁰⁾. Daß für diese Benzal-Kondensation zu (15) eine dem Lactamcarbonyl benachbarte Methylen-Gruppe verantwortlich ist, beweist elegant das mit Zimtsäureanilid (16) übereinstimmende UV-Absorptionsmaximum¹¹⁾; beiden Verbindungen kommt das gleiche chromophore System zu. Die mit Äthylinitrit erhaltene Isonitroso-Verbindung des Strychnins (17)¹²⁾ bietet eine Möglichkeit zur Öffnung des Ringes III. Die *Beckmannsche* Umlagerung führt nach *H. Wieland*¹³⁾ zu einer Carbaminsäure (18), die mit großer Leichtigkeit neben CO₂ auch Blausäure

⁵⁾ K. N. Menon, W. H. Perkin u. R. Robinson, J. Chem. Soc. [London] 1930, 842.

⁶⁾ Mit K. N. Menon, ebenda 1931, 773; 1932, 780; mit P. Hill, ebenda 1933, 486.

⁷⁾ Proc. Imp. Acad. Tokyo 12, 99 [1936]; J. Chem. Soc. [London] 1936, 1695.

⁸⁾ H. Wieland u. O. Schmauß, Liebigs Ann. Chem. 545, 72 [1940]; mit R. G. Jennen, ebenda 86.

⁹⁾ V. Prelog, M. Kocor u. W. I. Taylor, Helv. Chim. Acta 32, 1052 [1949].

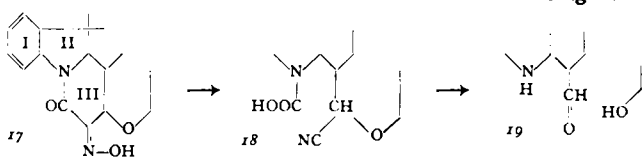
¹⁰⁾ W. H. Perkin u. R. Robinson, J. Chem. Soc. [London] 1929, 964.

¹¹⁾ R. Huisgen u. F. Pruckner, unveröffentlicht.

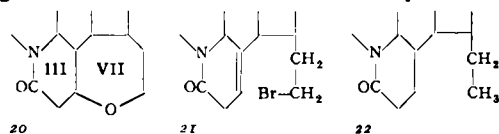
¹²⁾ H. Wieland u. W. Gumlich, Liebigs Ann. Chem. 494, 191 [1932].

¹³⁾ Mit K. Kastro, ebenda 506, 60 [1933]; mit G. Varvoglis, ebenda 607, 82; mit F. Wille, ebenda 531, 268 [1937].

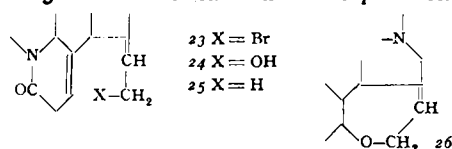
abspaltet zu einem Aldehyd 19, wie es dem Verhalten eines Cyanhydrin-Äthers entspricht. Das zur Carbonyl-Gruppe β -ständige Kohlenstoffatom muß also eine Sauerstoff-Funktion tragen.



Der sich hier anschließende Äther-Ring (Ring VII in 1) bietet eine der bequemsten Einfallsporten in die kompakte Molekel. Die in diesem Ring befindliche Doppelbindung ist verantwortlich für den ungesättigten Charakter des Strychnins, für die Aufnahme eines Mols Wasserstoff bei der katalytischen Hydrierung. Das entstehende Dihydrostrychnin (20) öffnet bei der Behandlung mit rauchender Bromwasserstoffsäure¹⁴⁾ den Äther-Ring zu einem Brom-dihydro-desoxy-strychnin (21). Die Eliminierung des Äthersauerstoffs ist also verknüpft mit dem Auf-



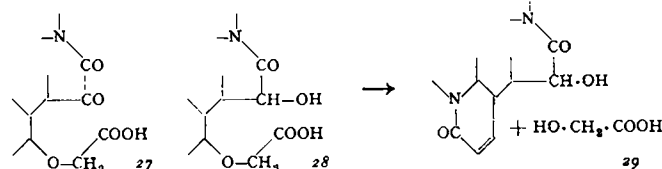
treten einer neuen Doppelbindung, die durch Hydrierung nachweisbar ist. Reduktive Entfernung des Broms und Absättigung der Doppelbindung führt zum Tetrahydro-desoxy-strychnin (22), das schon *Tafel*¹⁵⁾ beim 18-stündigen Kochen von Strychnin mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor erhielt.



Strychnin selbst spaltet mit HBr analog den Äther-Ring auf zum Brom-desoxy-strychnin (23)¹⁶⁾, welches das Halogen in der Allyl-Stellung trägt. Die voraussetzende hohe Austauschbereitschaft des Broms äußert sich in der schon mit $n/2$ -Schwefelsäure erfolgenden Verseifung zur Alkoholbase Isostrychnin (24); dieses gehört zu den Veteranen unter den Abwandlungsprodukten des Strychnins; es wurde schon früher durch Einwirkung von Wasser¹⁶⁾ bei 180° oder besser von alkoholischem Ammoniak¹⁷⁾ auf Strychnin erhalten. Das bei der Enthalo-genierung von 23 entstehende Desoxy-strychnin liefert, dem Ausschnitt 25 entsprechend, bei der Ozonisation¹⁸⁾ Acetaldehyd, so die Lagebeziehung von nativer Doppelbindung und Äthersauerstoff sichernd.

Permanganat-Abbau

Über die Verknüpfung des ungesättigten Äther-Ringes mit dem übrigen Ringgerüst, insbes. mit dem den basischen Stickstoff enthaltenden Ring gibt der groß angelegte *Leuchssche* Permanganat-Abbau des Strychnins und Brucins¹⁹⁾ Auskunft. Kaliumpermanganat in Aceton oxydiert Strychnin (Ausschnitt 26) mit 20proz. Ausbeute zu Strychninonsäure $C_{21}H_{20}O_6N_2$. Unter Aufnahme von 4 Sauerstoffatomen und Verlust von 2 H wird die Doppelbindung oxydativ gespalten, die Methylen-Gruppe

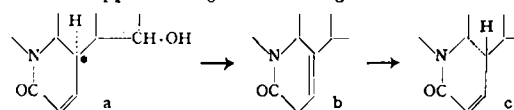


am N(b) aufoxydiert zum Lactamcarbonyl, womit die Basizität erlischt. So einfach und folgerichtig die Ableitung dieser Säure gemäß 27 erscheint, leistete diese Ringsprengung und der weitere Abbau über Strychninolsäure (28) zu Strychninolon-a (29) dennoch zwei Jahrzehnte lang recht wenig für die Konstitutionsfrage. Ist doch die richtige Deutung nur einfach, wenn man vom

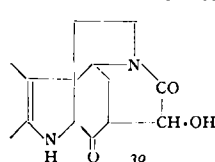
¹⁴⁾ H. Wieland u. R. G. Jennen, ebenda 545, 99 [1940].
¹⁵⁾ S. Fußnote 14). H. Leuchs u. H. Schulte, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 573 1522 [1942].
¹⁶⁾ Picet u. Bacovescu, ebenda 38, 2787 [1905].
¹⁷⁾ H. Leuchs u. R. Nitschke, ebenda 65, 3171 [1922]; mit H. Schulte, ebenda 76, 1038 [1943]; A. Oxford, W. H. Perkin u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1927, 2391; V. Prelog, J. Bettegay u. W. I. Taylor, Helv. chim. Acta 31, 2244 [1948].
¹⁸⁾ R. Huisgen u. H. Wieland, Liebigs Ann. Chem. 555, 9 [1943].
¹⁹⁾ H. Leuchs, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 1711 [1908]; mit L. Weber, ebenda 42, 770, 3703 [1909]; mit W. Schneider, ebenda 42, 2494 [1909]; mit P. Reich, ebenda 43, 2417 [1910]; mit J. R. Brewster, ebenda 45, 201 [1912] und spätere Arbeiten.

richtigen Formelbild ausgeht! *Leuchs* interpretierte mit einer oxydativen Spaltung von $-\text{CH}=\text{CH}-$ zu einer Amino-dicarbon-säure unter Verbrauch von 2 H an anderer Stelle der Molekel. Diese Klippe einer unzutreffenden Deutung war um so schwerer zu überwinden, als (27) zwei Lactam-Ringe enthält, die in saurem oder alkalischem Medium aufzuspringen und eine Amino-dicarbon-säure vorzutauschen vermögen. Erst die englische Schule²⁰⁾ machte diesen Abbau zum Eckpfeiler ihres Konstitutionsbeweises.

In welcher Weise die Arbeit immer wieder durch unerwartete Isomeriefälle erschwert wird, soll das Beispiel des Strychninolons a zeigen, das bei der Alkalibehandlung über ein Isomeres b in Strychninolon o übergeht²¹⁾. Wie man heute weiß, handelt es sich dabei lediglich um eine Epimerisierung an dem mit * bezeichneten Kohlenstoffatom durch eine vorübergehende Doppelbindungsverschiebung:



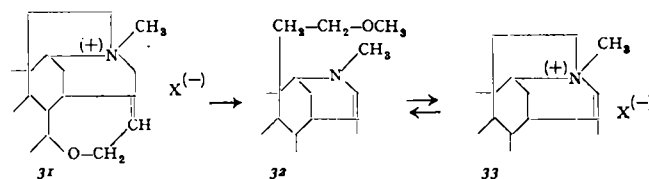
Eine ungehörliche Ringspannung in a könnte das die Reaktionsfolge auslösende Moment sein.



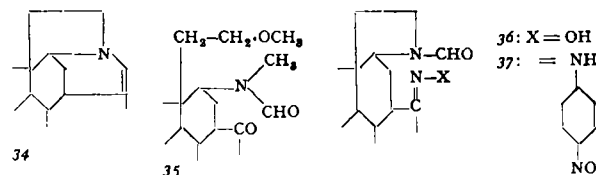
Von den mit sämtlichen Strychninolonen und Brucinolonen ausgeführten Abbaureaktionen soll nur noch die Permanganat-oxydation des Brucinolons-b zum sog Curbin (30) erwähnt werden, bei der *Leuchs*²²⁾ die völlige Entfernung des Ringes III gelang.

Reaktionen am basischen Stickstoff

Einen erklecklichen Anteil der den Strychnosbasen gezollten Mühe beanspruchen die für Alkaloide typischen Veränderungen am tertiären basischen Stickstoff, die mit Ringsprengung verbundenen Abbaureaktionen nach *Hofmann* und *Emde*, mit denen sich bevorzugt der englische Kreis befaßte. Mit Methyljodid, Dimethylsulfat oder anderen Alkylierungsmitteln entstehen quartäre Salze, in denen nebenbei auch die physiol. Wirkung abgewandelt, dem Curare ähnlich ist. Mit methanolischer Kalilauge unterliegt das quartäre Methyl-strychninium-salz (31) recht glatt einem anomalen *Hofmannschen* Abbau²³⁾ zur Methoxy-N-Methyl-Base (32). Schon mit verdünnten Säuren verwandelt (32) sich wieder in ein quartäres Salz zurück, aber nicht in das ursprüngliche Strychninium-salz, sondern das einer isomeren Reihe, der sog. Neo-Reihe (33). Die Ringöffnung zu (32) ist also mit der Verschiebung einer Doppelbindung verbunden.



Die Aufklärung des Neo-strychnins (34), das man aus 33 durch thermische Abspaltung von Methylchlorid gewinnen kann, hat ein ungewöhnliches Maß an Mühe und Scharfsinn verlangt; sie ist erst vor einigen Jahren R. Robinson²⁴⁾ und R. B. Woodward²⁵⁾ gelungen. Der Weg durch die Strukturwirris und die Lösung sind aber so originell, daß zumindest eine Andeutung nicht vorenthalten werden darf. Die Base 32 wird mit



Perbenzoesäure²⁶⁾ aufoxydiert zu 35. Die neutrale Natur dieses Körpers deutete man viele Jahre mit dem Vorliegen eines zweiten Lactam-Ringes,

²⁰⁾ R. G. Fawcett, W. H. Perkin u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1928, 3082; K. N. Menon, W. H. Perkin u. R. Robinson, ebenda 1930, 830.
²¹⁾ H. Leuchs u. G. Peirce, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 3412 [1912]; mit G. Schwaebel, ebenda 47, 1552 [1914]; 48, 1009 [1915]; mit W. Bendixsohn, ebenda 52, 1443 [1919]; mit R. Nitschke, ebenda 55, 3738 [1922]; mit W. Diels u. A. Dornow, ebenda 68, 109, 1785 [1935]; V. Prelog, S. Szpilfogel u. J. Bettegay, Helv. chim. Acta 30, 366 [1946].
²²⁾ Mit G. Peirce, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 2653 [1912].
²³⁾ G. Cleme, W. Perkin u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1927, 1579; mit J. Gulland, ebenda 1627; mit O. Achmatowicz, ebenda 1932, 486, 767, 775.
²⁴⁾ Mit R. N. Chakravarti, Nature 160, 18 [1947].
²⁵⁾ Mit W. J. Brehm, J. Amer. Chem. Soc. 70, 2107 [1948].
²⁶⁾ R. Robinson mit L. H. Briggs, J. chem. Soc. [London] 1934, 590; mit T. M. Reynolds, ebenda 1934, 592; 1935, 935.

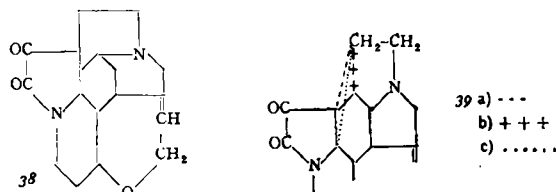
da 35 stabil gegen konz. Salzsäure ist. Es ist eine wenig bekannte Kuriosität, daß die Säureamid-Bindung mit mäßig konzentrierter Mineralsäure schneller verseift wird als mit hochkonzentrierter²⁷⁾. Was konz. Säure nicht vermag, das leistet verdünnte, nämlich die Abspaltung einer N-Formyl-Gruppe aus 35, deren Auftreten an der Lage der Neo-Doppelbindung keinen Zweifel läßt. Schon die Einwirkung von salpêtriger Säure auf Neo-strychnin (34) löst eine glatte Ringsprengung aus zur Ketoxim-N-Formyl-Verbindung 36. Die Analogie von HNO₃ und Benzoldiazoniumsalz in der Reaktivität²⁸⁾ bewährt sich auch gegenüber dem α , β -ungesättigten Amin 34; mit p-Nitro-benzol-diazoniumchlorid kuppelt Neostrychnin zu 37. Nachdem der Übergang vom Strychnin in die Neo-Reihe als einfacher Doppelbindungssprung erkannt war, wurde im Kochen mit Raney-Nickel in Xylol²⁹⁾ ein elegantes Mittel gefunden, um die Strychnosbasen mit 90proz. Ausbeute in ihre Neo-Isomeren überzuführen. Die Neo-Lage der Doppelbindung, die übrigens die Basizitätskonstante des N(b) um mehr als 2 Zehnerpotenzen vermindert, ist offensichtlich thermodynamisch begünstigt.

Mit dem Dihydro-strychnidin, also der Base mit hydrierter Doppelbindung und reduziertem Lactamcarbonyl, starteten O. Achmatowicz und R. Robinson³⁰⁾ den Hofmannschen Abbau, bei dem die quartären Salze thermisch zersetzt wurden. Die Mühe des dreistufigen Abbaus, der des Einsatzes großer Materialmengen bedurfte, wurde gekrönt durch die Isolierung zweier „Desazastrychnidine“, der Produkte mit eliminiertem basischem Stickstoff. Der Reaktionsverlauf ist jedoch so komplex, daß nicht nur die Ausbeute für die Konstitutionsfrage denkbar gering war, sondern auch heute noch die Interpretation der einzelnen Abbaustufen der Sicherung harrt. Ein ähnliches Schicksal wurde auch dem hydrierenden Abbau der quartären Salze nach Emde zuteil³¹⁾, von dem beim Vomisin noch die Rede sein wird.

Das Vexierspiel mit den Ringen IV, V und VI

Die Wahl der Route unserer Rundreise um das Formelbild des Strychnins erfolgte nicht ohne Absicht. Wie bei der Erforschung einer Insel eine Reihe radialer Vorstöße von der Küste aus die kartographische Bestandsaufnahme ermöglicht, so lassen die bislang besprochenen chemischen Angriffe auf die Alkaloidmolekel keinen Zweifel an Art und Verknüpfung der Ringe I, II, III und VII (Formel 1, S. 528) nebst deren Beziehungen zum basischen Stickstoff. Wenn nun eine Steilküste auf der entgegengesetzten Seite der Insel das Anlaufen unmöglich macht, bedarf die Orientierung in diesem Teil langwieriger Arbeit und gewagter indirekter Schlüsse. Die ineinander geschachtelten Ringe IV, V, zunächst auch noch VI (Formel 1, S. 528) boten keine Angriffsmöglichkeit zur Einsichtnahme in das Grundgerüst. Hier war man weitgehend auf Mutmaßungen angewiesen; selbst die jüngst erfolgte Sicherstellung des Formelbildes (1) geht letztlich auf ein Ausschlußverfahren¹⁾ aller anderen Verknüpfungsmöglichkeiten zurück!

Bis 1945 hielt man den Ring VI ohne b nigen Beweis für fünfgliedrig. Die Insertionsstelle der vom N(b) ausgehenden -CH₂-CH₂-Brücke am Kohlenstoffskellett wurde in den 30er Jahren Gegenstand einer Meinungsverschiedenheit zwischen Leuchs und Robinson³²⁾. Eine glänzende Kombination des 1932 noch keineswegs üppigen Tatsachenmaterials führte den englischen Chemiker zum Formelausdruck (5) (S. 528), der die Grundlage der weiteren Behandlung des Konstitutionsproblems bot. Die vergeblichen Versuche zur Aromatisierung des Indol-Teils im Strychnin zwangen zur Annahme einer Blockierung der Dihydroindol-Struktur durch ein quartäres Kohlenstoffatom. Im Dioxonucidin (38), einem Strychnidin-Derivat, in dem sich der Benzolkern bis auf einen Rest von 2 C-Atomen aboxydiert findet, deutete die Bromierbarkeit auf eine dem Ketoncarbonyl benachbarte CH-Gruppe; das veranlaßte Leuchs zur Formulierung des Dioxo-nucidins gemäß 39b, des Strychnins nach 6.



²⁷⁾ L. P. Hammett, Physical Org. Chem. 1940, 365.

²⁸⁾ Gattermann-Wieland, 33. Aufl. 1948, 278.

²⁹⁾ R. N. Chakravarti u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1947, 78.

³⁰⁾ Ebenda 1934, 581; 1938, 1467, 1472, 1483.

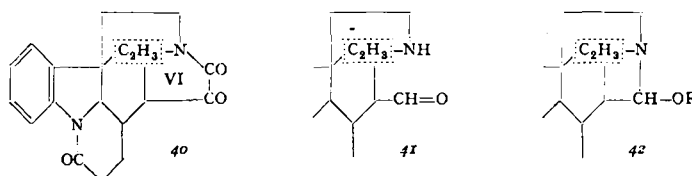
³¹⁾ W. H. Perkin, R. Robinson u. J. C. Smith, J. chem. Soc. [London] 1932, 1239; 1934, 574.

³²⁾ R. Robinson mit K. N. Menon, ebenda 1932, 780; mit B. K. Blount, ebenda 2305; mit T. M. Reynolds, 1935, 935; mit H. L. Holmes, 1939, 603; H. Leuchs, Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 1230 [1932]; mit H. Grunow, ebenda 72, 679 [1939].

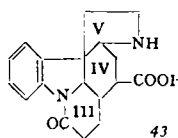
Die von Robinson vorübergehend diskutierte Möglichkeit 39c wurde wieder zugunsten der Verknüpfung a aufgegeben, als sich die obengenannten Bromierungsbefunde bei der Nachprüfung als nicht stichhaltig erwiesen.

Aber auch die Formel 5 wurde noch nicht widerspruchsfrei allen Tatsachen gerecht. Gewisse Zweifel, die wohl in allen Arbeitskreisen gehegt wurden, verdichteten sich lange Zeit nicht so weit, daß etwa das Aufzeigen der schwachen Stelle möglich gewesen wäre. Auch das aus dem Nebenalkaloid Vomisin von der Münchner Schule inzwischen erhaltene Vomipyrin, ein aromatischer Tricyclus aus Benzol-, Pyridin- und Pyrrolkern, schien zunächst das Grundgerüst 5 zu bestätigen.

Im Rahmen der experimentellen Möglichkeiten lag noch eine Entscheidung über die Größe des Ringes VI, die von V. Prelog³⁾ 1945 zugunsten eines sechsgliedrigen Ringes entgegen der früheren Auffassung getroffen wurde. Das Strychninolon a (29) wurde in das Dihydro-strychninon (40) mit der Gruppierung eines α -Ketosaureamids übergeführt. Die hydrolytische Öffnung des Lactamrings am N(b) und anschließende Decarboxylierung



der α -Ketosaure in Pyridin ergaben den Aldehyd 41. Mit Methanol und Äthanol wurden daraus nicht mehr reduzierende Methyl- und Äthyläther erhalten, die nichts anderes sein können als die durch hohe Bildungs- und Verseifungsgeschwindigkeit charakterisierten Aldehydammoniak-äther, wie es Formel 42 (R = CH₃, C₂H₅) zeigt. Diese spontane Wechselwirkung zwischen der Aldehyd-Gruppe und dem sek. Amin-Stickstoff ist nur dann möglich, wenn der neu geschlossene Ring mindestens 5 Glieder umfaßt. Da auf dem Abbauewege 40 \rightarrow 41 ein Kohlenstoffatom eliminiert wurde, muß der Ring VI des Strychnins also mehr als fünf Glieder enthalten. Die Prelog'sche Arbeitshypothese 7 (S. 528) wurde von Robinson¹⁾ gemäß Formel 1 modifiziert, die die Vorteile eines sechsgliedrigen Ringes VI mit den sich aus der Chemie des Pseudo-strychnins ergebenden Notwendigkeiten verbindet. Der freiwillige Lactam-Ringschluß der dem Abbau-Aldehyd 41 entsprechenden Carbonsäure 43 beim Erhitzen³³⁾ unterstreicht die Forderung nach einem sechsgliedrigen, den basischen Stickstoff enthaltenden Ring im Stammalkaloid.



Wenn man das Konstitutionsbild 1 heute als endgültig betrachtet, so ist doch unverkennbar, daß die bisher vorgetragenen Beweisstücke die Formel immer nur von der Peripherie her zu stützen erlauben; der Ring IV ist die unerreichbare Mitte, nur aus der Zusammenfügung der gesicherten Teilstücke erschlossen. Die Bildung von Spuren Mengen Carbazol, 3-Methyl-carbazol und 3-Äthyl-4-methyl-pyridin bei der Zinkstaubdestillation³⁴⁾ oder der Alkalischmelze³⁵⁾ des Strychnins wird man kaum ernstlich für die Konstitutionsfrage ins Feld führen können wegen der Gefahr unkontrollierbarer Umlagerungen. Man denke in diesem Zusammenhang nur etwa an den abenteuerlichen, von H. Wieland³⁶⁾ aufgewiesenen Weg, auf dem das Lobelanin bei der energischen Alkali- und Säurebehandlung in Benzhydrol und Fluoren übergeführt wird. Der Wunsch nach einem Abbau, der diesen Ring IV des Strychnins als carbocyclischen Sechsring zu erkennen gestattet, wird unten beim Nebenalkaloid Vomisin erfüllt. Auch das Pseudostrychnin leistet, wie S. 532 gezeigt, einen wichtigen Beitrag zu diesem „Problem der Mitte“. Erst diese Traversen von den Begleitalkaloiden her verleihen der Strychnin-formel 1 die wohl kaum noch ins Wanken zu bringende, über einen „Indizienbeweis“ hinausgehende Sicherheit.

³³⁾ H. L. Holmes, H. T. Openshaw u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1946, 908.

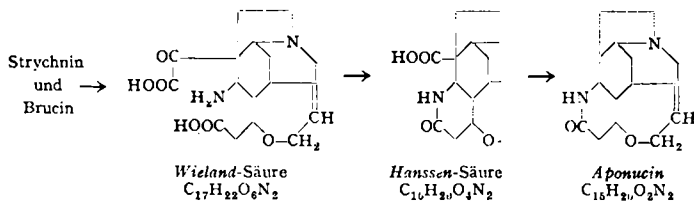
³⁴⁾ W. F. Loebisch u. P. Schoop, Mh. Chemie 7, 609 [1886].

³⁵⁾ W. F. Loebisch u. H. Malfatti, ebenda 9, 626 [1888]; G. Clemon, W. H. Perkin u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1927, 1582; G. Clemon, ebenda 1936, 1695; K. H. Pausacker u. R. Robinson, ebenda 1947, 1557.

³⁶⁾ Mit C. Schöpf u. W. Hermen, Liebigs Ann. Chem. 444, 40 [1925]; mit O. Dragendorff, ebenda 473, 83 [1929].

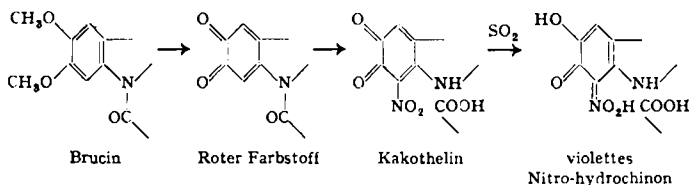
Brucin, α - und β -Colubrin

Das Brucin, das die natürlichen Quellen in einer dem Strychnin vergleichbaren Menge hervorbringen, unterscheidet sich von letzterem durch den Mehrgehalt an zwei Methoxyl-Gruppen, deren Lokalisierung auf den aromatischen Kern der Molekel schon A. Hanssen 1884 gelang. Die Chromsäure-Oxydation des Strychnins und Brucins führt nämlich zu ein und derselben C₁₆-Säure, wie es die folgende Formelreihe zeigt:



In bemerkenswertem Gegensatz zur Permanganat-Oxydation läßt Chromsäure in schwefelsaurer Lösung den ungesättigten Äther-Ring intakt, bricht lediglich den Benzol-Kern auf, wobei die Methoxyl-Gruppen des Brucins den Angriff erleichtern. Diese Chromsäure-Oxydation, der sämtliche Strychnosbasen einschl. der elektrolytischen Reduktionsprodukte und vieler Abbaustufen unterworfen wurden, wurde intensiv bearbeitet durch A. Hanssen⁸⁷⁾, H. Wieland⁸⁸⁾ und H. Leuchs⁸⁹⁾.

Schon altbekannt ist die intensiv rote Farbe, die Brucin mit Salpetersäure gibt und die dem Alkaloid als Reagens auf Nitrat-Ionen Eingang in die analytische Chemie verschaffte. Zwischen dieser Farbreaktion und den Methoxyl-Gruppen, dem unterscheidenden Merkmal vom Strychnin, muß ein Zusammenhang existieren. Schon *Gerhardt* und *Laurent*⁽⁴⁰⁾ bemühten sich um die Isolierung des roten Farbstoffs, erhielten aber nur ein Sekundärprodukt, das gelbe „Kakothelin“ (*H. Leuchs*⁽⁴¹⁾) gelang die völlige Klärung dieser recht komplizierten Veränderungen; einen Ausschnitt bietet die folgende Reaktionsfolge:



Schon 1909 deutete *Leuchs* den über das Perchlorat isolierbaren, roten Farbstoff als o-Chinon, womit die o-Stellung der Methoxyl-Gruppen nahegelegt war. Der sichere Stellungsbeweis für die beiden funktionellen Gruppen gelang *E. Späth* und *H. Bretschneider*⁴²⁾ durch Überführung in N-Oxalyl-4,5-dimethoxyanthranilsäure (44) bei der energischen Permanganat-Oxydation in alkalischer Lösung; es ist interessant, daß hier also die ganze Molekel oxydativ abgebrannt wird bis auf das Teilstück, das den primären Angriffspunkt der Salpetersäure- und Chromsäure-Oxydation enthält! Schon 1925 hatte übrigens der englische Kreis⁴³⁾ die Positionen der Methoxyl-Gruppen auf einem orientierten Wege richtig bestimmt, nämlich durch Vergleich von Farbreaktionen an Modellkörpern der Tetrahydrochinolin-Reihe. Bis

³⁷⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. 17, 2266, 2849 [1884]; 18, 777, 1917 [1885]; 20, 451 [1887]

³⁵⁾ 20, 431 [1931].
 mit W. Oertel, Liebigs Ann. Chem. 469, 193 [1929]; mit W. Münster, ebenda 216; ebenda 480, 39 [1930]; F. Cortese, ebenda 476, 280 [1929]; mit F. Hölscher u. F. Cortese, ebenda 491, 133 [1931]; mit F. Hölscher u. P. K. Bose, ebenda 507, 69 [1933]; mit L. Horner, ebenda 528, 73 [1937]; mit R. G. Jennen, ebenda 545, 86 [1940].

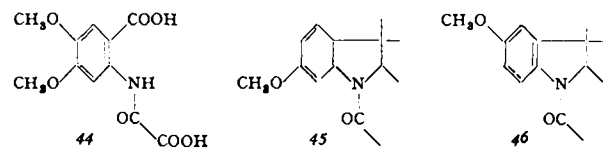
³⁹⁾ Mit F. Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 2176, 2598 [1929]; 63, 1045 [1930]; 64, 455, 1807, 2539 [1931]; mit A. Hoffmann, 62, 2303 [1929]; 63, 439 [1930]; mit W. Wegener, 63, 2215 [1930]; mit H. S. Overberg, 64, 1007 [1931]; 65, 961 [1932]; mit G. Schlempp u. H. Dornow, ebenda 66, 743 [1933].

⁴⁰⁾ C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 22, 633 [1843]. Eine Arbeit, die den beiden verdienten Chemikern den Vorwurf des „wissenschaftlichen Straßenräubertums“ seitens des streitbaren *Liebig* eintrug, *Liebigs Ann. Chem.* 57, 94 [1846].

41) Br. rtsd. in Hem. Ges. 42, 3067 [1909]; 51, 1375 [1918]; 55, 724 [1922]; mit R. *Anderson*, ebenda 44, 2136 [1911]; mit K. *Fricker*, 55, 1244 [1922]; mit W. *Hintze*, ebenda 52, 2204 [1919]; mit F. *Osterburg* u. H. *Kärrn*, ebenda 55, 564 [1922]; mit H. *Mildbrand* u. W. R. *Leuchs*, ebenda 55, 2403 [1922]; mit J. *Grüb* u. H. *Heering*, ebenda 55, 3729 [1922]; mit B. *Winkler* u. W. R. *Leuchs*, ebenda 55, 3936 [1922]; mit W. *Hempel*, ebenda 56, 1775 [1923]; mit C. *Taube*, ebenda 57, 1092 [1924]; mit H. *Seeger* u. K. *Jaegers*, ebenda 71, 2023 [1938]; 72, 495 [1939]; mit H. L. *Louis*, ebenda 72, 1483 [1939]; mit H. G. *Boit*, ebenda 73, 99 [1940].

⁴³⁾ *F. Lions, W. H. Perkin u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 125, 1751 [1925].*

auf die Methoxyl-Gruppen stimmen Brucin und Strychnin nicht nur konstitutionell, sondern auch konfiguratv überein; neben dem Verlauf der Chromsäure-Oxydation ist hier die energische

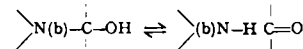


katalytische Hydrierung zu nennen, bei der Strychnidin und Brucidin in das gleiche Oktahydro-strychnin⁴⁴⁾ übergeführt werden.

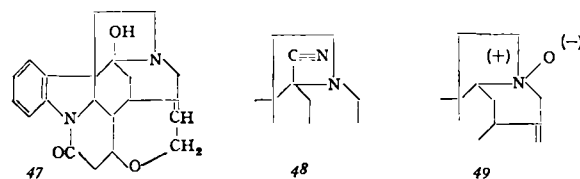
Die von K. Warnat⁴⁵⁾ aus den Strychnin-Mutterlaugen isolierten Begleiter α - und β -Colubrin sind Monomethoxy-Abkömmlinge des Stammalkaloids. Die Festlegung der Konstitutionsformeln 45 und 46 erfolgte auch hier durch die Oxydation zu Methoxy-N-oxalyl-anthranilsäuren.

Pseudostrychnin

Dieses Nebenalcaloid, dessen sich der Berliner und Oxfordter Kreis annahm, macht seinem Praefix insofern Ehre, als es gar kein Strychnin-Isomeres ist, sondern eine um ein Sauerstoffatom reichere Base. Beim Umkrystallisieren des Pseudostrychnins aus Methanol oder Äthanol erhält man Methyl-, bzw. Äthyläther⁴⁵⁾, die durch Wasser sofort wieder hydrolysiert werden; dieses Verhalten wurde schon S. 530 als charakteristisch für die Addukte von Aminen an Carbonyl-Verbindungen angeführt. Mit einer Gruppierung $\text{>N(b)-}\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}\text{-OH}$ ⁴⁶⁾ steht auch die Reduzierbarkeit dieses Pseudostrychnins mit Ameisensäure⁴⁷⁾ oder Zink-Salzsäure⁴⁸⁾ zum Strychnin bestens im Einklang. Da man mit salpetriger Säure ein Nitrosamin, mit Acetanhydrid eine nicht mehr basische N-Acetyl-Verbindung erhält, ist man berechtigt, neben der Oxy-strychnin-Formel eine tautomere Carbonyl-Struktur zu diskutieren:



Welches der drei Kohlenstoffatome, die im Strychnin den tertiären basischen Stickstoff einrahmen, kommt als Träger der Oxy-Gruppe in Frage? Schon die klassischen Arbeiten über die α -Amino-carbinole der Dihydro-pyridin-Reihe machen uns mit der leichten Oxydierbarkeit der Gruppierung $-\text{CH}(\text{OH})-\text{N}$ zum Säureamid-System $-\text{CO}-\text{N}$ vertraut. Dagegen ist das Pseudostrychnin nicht nur resistent gegenüber Kaliumeisen(III)-cyanid; bei der Permanganat-Oxydation⁴⁸) vollzieht sich der *Leuchs*-Abbau zu einer Oxy-strychninonsäure, in der das Hydroxyl des Pseudostrychnins unversehrt erhalten geblieben ist. Dieser Stabilität des α -Aminocarbinols vermag nur die Formulierung 47 Rechnung zu tragen mit der Hydroxyl-Gruppe am tertiären Kohlenstoffatom. Um das Reaktionsbild des Pseudostrychnins mit wenigen Strichen auszumalen, seien die für die Verbindungsklasse typischen Kondensationen erwähnt: Durch Blausäure,



Malonsäure, Cyanessigsäure, Nitromethan wird Wasser abgespalten, Strychnin-nitril (48), Strychnin-essigsäure, -acetonitril bzw. -nitromethan isoliert⁴⁹).

H. Leuchs machte uns mit der Möglichkeit einer direkten Überführung des Strychnins in den Pseudo-abkömmling durch Autoxydation vertraut, die präparativ am günstigsten in

⁴⁴⁾ H. Leuchs u. H. Schulte-Overberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 951 [1933].

⁴⁶⁾ B. K. Blount u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1932, 2305.

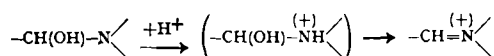
⁴⁷⁾ H. Leuchs, Ber. dtsh. chem. Ges. 76, 1065 [1943]; mit E. Tuschen ebenda 77, 465 [1944].

⁴⁰⁾ V. Prelog u. M. Kocor, *Helv. chim. Acta* **30**, 359 [1947].

*) H. Leuchs mit K. D. Gundermann, Ber. dtsh. chem. Ges. 76, 168 [1942]; mit H. J. Teuber, 75, 921 [1942]; mit H. Flammersfeld u. G. Villain, ebenda 76, 1065 [1943]; mit E. Tuschen, ebenda 77, 465 [1944]; R. Robinson u. K. H. Pausacker, J. chem. Soc. [London] 1948, 951.

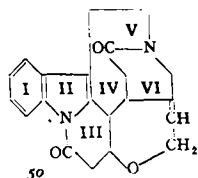
Fehlingscher Lösung vorgenommen wird⁵⁰). Auch das Pseudo-brucin wurde auf diesem Weg bereitet, seine Umsetzungen studiert. Eine alte Beobachtung von M. Freund und E. Speyer⁵¹) in der Codein-Reihe aufgreifend, machten A. S. Bailey und R. Robinson⁵²) das Pseudostrychnin zu einer bequem zugänglichen Substanz: Das aus Strychnin mit Hydroperoxyd erhaltene Aminoxyd (49) geht beim Erwärmen in wäbr. Lösung in Gegenwart von etwas Kaliumchromat zu über 80% in das isomere Pseudostrychnin (47) über in einer interessanten, noch ungeklärten Reaktion.

Einem ähnlichen Wechselspiel von Carbonyl- und sek. Amino-Gruppe begegnete man auch bei den Basen des Berberin-Typs. Charakteristisch für die letzteren ist aber die Wasserabspaltung bei der Bildung von Salzen mit Säure gemäß dem Schema:



Diese Anhydrierung bleibt bei der Salzbildung des Pseudostrychnins aus. Formel 47 zeigt die Ursache: Eine Doppelbindung am Brückenkopf würde der Bredischen Regel widersprechen, zu einem gespannten System führen.

Ein noch stärkeres Argument zugunsten der Strychnin-Formel 1 erbrachte jüngst R. B. Woodward⁵³). Schon dem Berliner Kreis war die Oxydation des Strychnins mit H₂O₂ in saurer Lösung bekannt, wobei unter Verlust von 2 H-Atomen das nicht mehr basische Strychnon⁵⁴) entsteht. Der von den amerik.



Autoren geführte Nachweis der spektralen Übereinstimmung des Strychnons (50) mit N-Acetyl-indol machte offenbar, daß hier der lange gesuchte Übergang in die voll aromatisierte Indol-Struktur vorliegt! Eine solche Oxydation des Pseudostrychnins ist nur denkbar, wenn entgegen den früheren Strychnin-Formeln 5, 6 oder 7

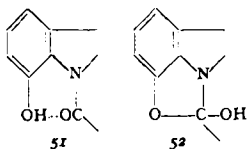
nur ein C-Atom die β -Stellung des Indol-Kerns vom basischen Stickstoff trennt. Hier ist zum ersten Mal die Öffnung des Ringes IV, des am schwersten zugänglichen Teiles der Strychnin-Molekel, gelungen.

Interessant und in ihrer Bedeutung über das enge Spezialgebiet hinausführend sind die Methylierungen in der Pseudostrychnin-Reihe⁵⁵), bei denen nicht vorherzusehende Methyl-Wanderungen vom Sauerstoff an den Stickstoff und umgekehrt auftreten. Über die hier vorhandenen Wechselbeziehungen zwischen Carbonyl-Gruppe und tertiärem Amino-Stickstoff wird beim Vomicin zu sprechen sein.

Vomicin

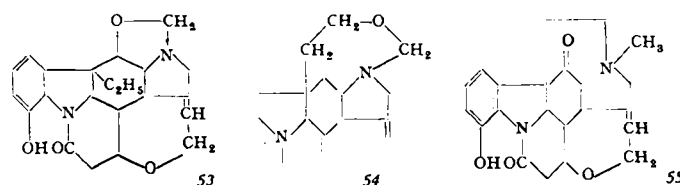
Während die übrigen Begleitalkaloide recht rasch den Anschluß an das Stammalkaloid fanden, traten bei dem von H. Wieland und seiner Schule untersuchten Vomicin ernstliche Schwierigkeiten auf. Das Reaktionsbild dieses Begleiters, der sich vom Strychnin um ein Plus von CH₂O₂ unterscheidet⁵⁶), zeigt charakteristische Eigenheiten. Da für die Strychnosbasen kein das gemeinsame Grundskelett sichernder typischer Abbau existiert, war es erforderlich, die Vomicin-Molekel systematisch abzutasten unter ständigem Vergleich mit dem Stammalkaloid.

Das Produkt der elektrolytischen Reduktion des Lactam-carbonyls, das Vomicidin, ist alkalilöslich, was auf ein phenolisches Hydroxyl schließen läßt. Die leichte Oxydierbarkeit des Vomicidins findet sich in verstärktem Maße in der Vomicinsäure, dem Ergebnis der Lactamring-Öffnung des Vomicins. Die alkalische Lösung der Vomicinsäure zeigt rasche Autoxydation unter Verfärbung, was auf eine o- oder p-Amino-phenol-Struktur deutet. Vomicin selbst ist in Alkalien unlöslich, ist ein latentes Phenol⁵⁷). Eine Formulierung gemäß 5r wird diesen Befunden gerecht, wobei dahingestellt sei, ob sich



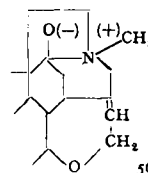
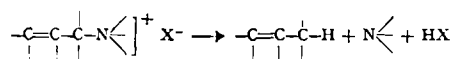
das Hydroxyl zu einem Benz-oxazolin-Ring (52) an das Lactam-carbonyl addiert, oder ob eine Beteiligung des Phenolhydroxyls an einer Proton-Brücke, wie es 5r zeigt, zur Maskierung dieser Gruppe ausreicht.

Auch Vomicin gibt eine gelbe Benzal-Verbindung und weist die gleichen Möglichkeiten der Öffnung des ungesättigten Äther-Ringes mit Halogenwasserstoffsäuren⁵⁸) auf wie Strychnin und Brucein. Die Bindungsweise des vierten Sauerstoffatoms war am schwierigsten festzulegen; da weder Carbonyl- noch alkoholische Hydroxyl-Gruppe nachweisbar waren, rechnete man mit einem zweiten Oxido-Ring. Dieser mußte in einer Beziehung stehen zum basischen Zentrum, dessen Reaktivität ganz aus dem Rahmen der übrigen Strychnosbasen herausfällt. Da noch genau der Mehrbetrag von CH₂O im hydroaromatisch heterocyclischen Gerüst unterzubringen war, lag es nahe, eine Molekel Formaldehyd für den Unterschied der biologischen Synthesewege verantwortlich zu machen! In Anbetracht der Bedeutung von α -Aminocarbinol-Strukturen für die Alkaloid-Phytosynthese dachte man an eine Einschlebung der Elemente des Formaldehyds in das Ringgefüge, an eine cyclische N-Methylen-oxido-Brücke⁵⁹), wie sie die beiden Arbeitshypothesen 53 und 54 zeigen. Die recht komplexen Hydrierungsbefunde in der Vomicin-Reihe erwiesen sich als so gut vereinbar mit dieser Arbeitshypothese, daß die ungewöhnliche Säurestabilität — Aminocarbinol-äther pflegen leicht hydrolysierbar zu sein — als Besonderheit und Ausnahme in Kauf genommen wurde.



So interessant und lehrreich eine Geschichte der Irrwege bei der Konstitutionsermittlung von Naturstoffen wäre, die Beschränkung im Raum läßt hier nur die Interpretation der Befunde auf der Basis der als richtig erkannten Formel zu. Ausgehend von einer Spekulation über einen biogenetischen Zusammenhang von Pseudostrychnin und Vomicin unterwarfen A. S. Bailey und R. Robinson⁶⁰) das N-Methyl-pseudostrychnin der Chromsäure-Oxydation und isolierten eine Säure C₁₇H₂₂O₆N₂, die H. Wieland⁶⁰) früher auf dem gleichen Wege aus Vomicin erhalten hatte; damit ergibt sich für das Vomicin die Formel 55 eines Bz-oxy-N-methyl-pseudostrychnins. Ohne diesen zwingenden, indirekt geführten Beweis würden die teilweise recht abenteuerlichen Interpretationen der Abbaureaktionen wenig Vertrauen zu diesem Formelbild erwecken.

Tertiären Aminen pflegt man die Neigung zur Reaktion mit Carbonyl-Verbindungen abzusprechen. Die Methylierung des Ammoniumchlorids mit Formaldehyd, die bekanntlich über α -Aminocarbinol-Strukturen verläuft, erreicht im Trimethylammonium-Ion das stabile Endprodukt⁶¹). In der Vomicin-Reihe wird aber die Wechselwirkung zwischen tertiärem Stickstoff und Carbonyl-Gruppe durch deren räumliche Nachbarschaft so weit verstärkt, daß die zwitterionische Struktur, wie sie 56 zeigt, zu einer für die Reaktivität maßgebenden mesomeren Grenzformel wird. Die Beteiligung einer solchen Struktur am Grundzustand ist auch für das Ausbleiben der normalen Ketonreaktionen sowie für die Basizitätsverminderung⁶²) des Vomicins gegenüber dem Strychnin verantwortlich. Beim Desoxyvomicin (57) beherrscht die zwitterionische Struktur die Reaktionsweise derart, daß schon die freie Base den an sich nur quartären Salzen eigenen Emde-Abbau zeigt. Dieser hydrierende Abbau⁶³), der sich in der Alkaloidchemie vielfach bewährt hat, folgt normalerweise dem Schema:



⁵⁰) Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 1543 [1937]; mit K. Teßmar, ebenda 70, 2369 [1937]; 73, 731 [1940]; mit H. G. Boit, ebenda 73, 885 [1940].

⁵¹) Ebenda 44, 2339 [1911].

⁵²) J. chem. Soc. [London] 1948, 703.

⁵³) Mit W. J. Brehm u. A. L. Nelson, J. Amer. Chem. Soc. 69, 2250 [1947].

⁵⁴) H. Leuchs, E. Tuschen u. M. Mengelberg, Ber. dtsh. chem. Ges. 77, 403 [1944].

⁵⁵) H. Leuchs, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 2455 [1937]; mit K. Teßmar, ebenda 72, 965 [1939]; mit H. G. Boit, ebenda 73, 885 [1940]; H. G. Boit, ebenda 82, 303 [1949].

⁵⁶) H. Wieland u. G. Oertel, Liebigs Ann. Chem. 469, 193 [1929].

⁵⁷) H. Wieland mit F. Calvet, ebenda 491, 117 [1931]; mit W. Moyer, ebenda 129.

⁵⁸) H. Wieland u. R. G. Jennen, Liebigs Ann. Chem. 545, 99 [1940]; R. Huisgen u. H. Wieland, ebenda 555, 9 [1943].

⁵⁹) H. Wieland u. L. Horner, ebenda 528, 73 [1937]; H. Wieland u. W. Weißkopf, ebenda 555, 1 [1943]; R. Huisgen, ebenda 569, 174 [1948].

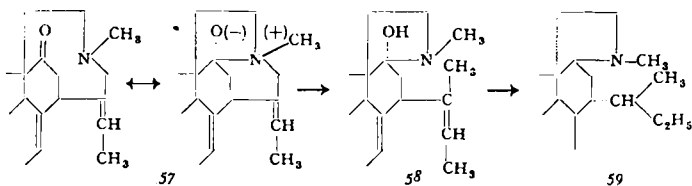
⁶⁰) Nature [London] 161, 433 [1948].

⁶¹) T. D. Stewart u. H. P. Kung, J. Amer. Chem. Soc. 55, 4813 [1933] stellten auf indirektem Wege das „Formocholin“ her: (CH₃)₃N-CH₂OH⁺ Cl⁻; schon in saurer Lösung zerfällt dieses in Formaldehyd und (CH₃)₃NH⁺.

⁶²) pK-Werte nach V. Prelog u. O. Häfliger, Helv. Chim. Acta 32, 1851 [1949]; Strychnin 7.37, Vomicin 5.88.

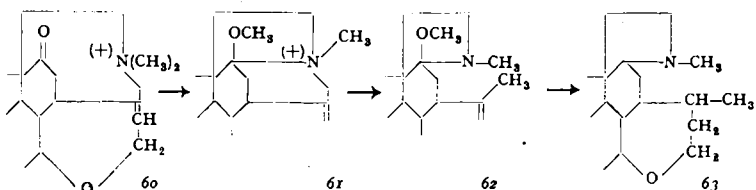
⁶³) H. Emde, Helv. chim. Acta 15, 1330 [1932]; mit H. Krull, Arch. Pharmaz. 272, 469 [1934].

Die katalytische Hydrierung des Desoxy-vomicins 57 nimmt folgenden Verlauf⁶⁴):



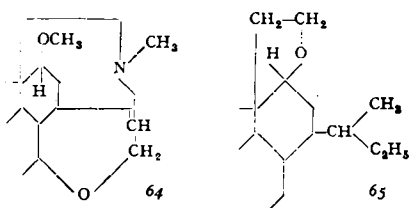
Nach vollzogenem *Emde*-Abbau tritt in 58 sofort die typische Reaktivität der α -Amino-carbinole, ihre leichte Reduzierbarkeit (*Knoop*, *Skita*) auf. Eliminierung des Hydroxyls und Absättigung der Doppelbindungen sind die nächsten Reduktionsschritte, die ein Gemisch stereoisomerer Basen $C_{22}H_{30}O_2N_2$ (59) ergeben^{64a}). In diesem Fall wie auch bei vielen anderen Reduktionen in der Vomicin-Reihe macht einen die Vollständigkeit, mit der das System die Möglichkeit zur Bildung von Diastereomeren nutzt, geradezu betroffen.

Bei dem aus Vomicin und Dimethylsulfat erhaltenen quartären Salz 60 nimmt die Hydrierung einen verschiedenen Verlauf in Abhängigkeit vom Reduktionsmittel. Mit katalytisch erregtem Wasserstoff⁶⁴) reagiert das quartäre Salz, das zwei analytisch erfaßbare N-Methyl-Gruppen besitzt, so als ob es in der Form 61 vorläge; mit der *Emde*-Spaltung, die letztlich zu 63



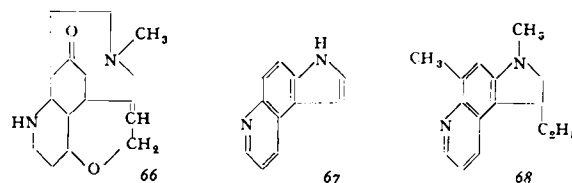
führt, ist also eine Methyl-Wanderung verknüpft. Die Methoxyl-Gruppe des nunmehr echten Amino-carbinol-äthers 62 wird als Methanol abhydriert, das sich in molarer Menge in der Reaktionslösung findet. „Harmloser“ vollzieht sich der Abbau von 60 mit Natriumamalgam in essigsaurer Lösung⁶⁵), bei dem „nur“ die Methyl-Gruppe wandert, eine stabile Base 64 mit Methoxyl- und Methylimid-Gruppe gebildet wird. Auch dieser Abbautyp bedarf der Anwesenheit der scheinbar unbeteiligten Doppelbindung; Dihydrovomicin-jodmethylat ist dem anomalen *Emde*-Abbau nicht zugänglich.

Ausgehend vom Desoxy-vomicin gelang übrigens auch die Eliminierung des basischen Stickstoffs in einer komplizierten Reaktionsfolge, deren Interpretation dadurch eine gewisse Beweiskraft gewinnt, daß der kristallisierte Desazakörper die Eigenschaft der zu erwartenden Konstitution 65 besitzt.

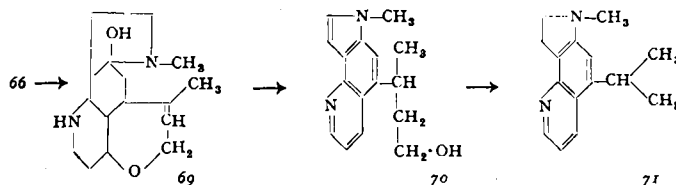


Der Lösung der Konstitutionsfrage des Vomicins glaubte man sich nahe, als 1936 *H. Wieland* und *L. Horner*⁶⁶) eine Abbaubase $C_{16}H_{24}O_2N_2$ (66) aus Vomicidin mit Palladium zu einem aromatischen Tricyclus $C_{14}H_{16}N_2$ dehydrieren konnten. In diesem „Vomipyrin“ ließen sich Pyridin- und Pyrrol-Kern nachweisen. Auf der Grundlage der damals bevorzugten, heute als falsch erkannten Strychnin-Formel 5 sollte sich das Dehydrierungsprodukt vom Ringgerüst des 5,6(N)-Pyrrochinolins (67) ableiten; eine geradezu verblüffende spektrale Übereinstimmung des Grundkörpers 67 mit Vomipyrin machte die Täuschung vollkommen. Erst nach dem Fehlschlagen zahlreicher Syntheseveruche⁶⁷) – die Formel 54 ließ z. B. 68 für Vomipyrin erwarten –

zeigte der sorgfältige spektrale Vergleich von nicht weniger als 30 Abkömmlingen von 67, daß Vomipyrin sich von einem isomeren Pyrrochinolin-Gerüst ableiten muß.

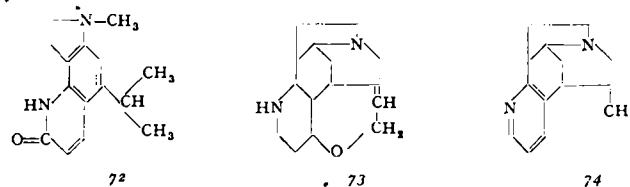


Erst die heutige Einsicht in die Konstitutionsformel der C_{16} -Base gemäß 66 gestattet post festum eine Rekonstruktion des Reaktionsverlaufs der Palladium-Dehydrierung. Wie die folgende Formelreihe zeigt, findet sich das tricyclische System des Vomipyrins, dessen Formel 71 inzwischen durch Synthese⁶⁸, gesichert ist, gar nicht im Vomicin bzw. der Abbaubase 66 vorgebildet! Die erste Stufe der durch Palladium ausgelösten Wasserstoff-Verschiebung ist eine hydrierende *Emde*-Spaltung der Base 66 zu 69



nach dem Schema, das wir oben beim Desoxyvomicin ($57 \rightarrow 58$) kennengelernt haben. Als Ergebnis der anschließenden Aromatisierung läßt sich die Alkoholbase 70 fassen, die unter energetischen Bedingungen am Pd-Kontakt unter Verlust von 2 H und CO in Vomipyrin (71) übergeht⁶⁹). Ein analoger Abbau ließ sich an einer noch das Lactamcarbonyl enthaltenden Abbaubase aus Vomicin selbst durchführen; die Dehydrierung ergibt mit 50% Ausbeute Oxy-vomipyrin (72)⁷⁰.

Es bleibt die Frage zu klären, warum in der Strychnin-Reihe eine analoge Aromatisierung nicht zu erzielen ist. Im Münchener Kreis wurde 1943 das „Aponucidin“ (73), ein Abbauprodukt des Strychnidins, der Palladium-Dehydrierung unterworfen⁷¹).



In dem isolierten „Strychnopyrin“ (74) ist lediglich der Piperidin-Ring aromatisiert und der Äther-Ring abgebaut. Das Brückensystem bietet hier keine Möglichkeit einer sauberen Ringöffnung, der Voraussetzung zu weiterer Dehydrierung.

Biogenese

Gilt die erste Frage der Konstitution der Produkte pflanzlicher Syntheseleistung, so folgt die zweite auf dem Fuß: Welcher Mittel und Wege bedient sich die lebende Zelle zum Aufbau dieser Wunderwelt von Stoffen?

Zunächst erscheint diese Frage nach der Phytosynthese angesichts der Kompliziertheit und Einmaligkeit des Molekelskettens der Strychnosbasen verfrüht und ihre Diskussion wenig verheißungsvoll. Hat man aber einmal die Scheu vor der ungewöhnlichen Ringschachtelung in diesem kompakten Gebilde verloren, dann ergibt sich z. B., daß sich das Strychnin-Gerüst formal in die gleichen verzweigten Kohlenstoff-Stickstoff-Ketten zerhacken läßt wie etwa das Cinchonin¹).

Die glänzenden Experimentalarbeiten von *R. Robinson* und *C. Schöpf*⁷²) zur „Alkaloid-Synthese unter physiologischen Bedingungen“ haben gezeigt, daß es letztlich die Eiweißbausteine sind, auf deren beschränkte Zahl die ganze bunte Mannigfaltigkeit in der Alkaloiderzeugung zurückgeht. Dabei hat man,

⁶⁴) *R. Huisgen, H. Wieland, u. H. Eder*, Liebigs Ann. Chem. 561, 193 [1949].

^{64a}) Ann. b. d. Korr.: Analoge Reaktionen beschreibt *H. G. Bolt*, Chem. Ber. 83, 217 [1950], in der Reihe des N-Methylpseudostrychnins.

⁶⁵) *H. Wieland* mit *O. Müller*, ebenda 545, 59 [1940]; mit *W. Weißkopf*, ebenda 555, 1 [1943].

⁶⁶) Ebenda 528, 73 [1937].

⁶⁷) *H. Wieland u. L. Horner*, Liebigs Ann. Chem. 536, 89 [1938]; *L. Horner*, ebenda 540, 73 [1939]; *R. Huisgen*, ebenda 559, 174 [1948].

⁶⁸) *R. Robinson u. A. M. Stephen*, Nature [London] 162, 177 [1948].

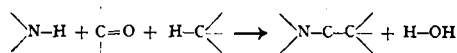
⁶⁹) *H. Wieland u. L. Horner*, Liebigs Ann. Chem. 545, 112 [1940]. S. Fußnote 71).

⁷⁰) *H. Wieland u. R. Huisgen*, Liebigs Ann. Chem. 558, 162 [1944].

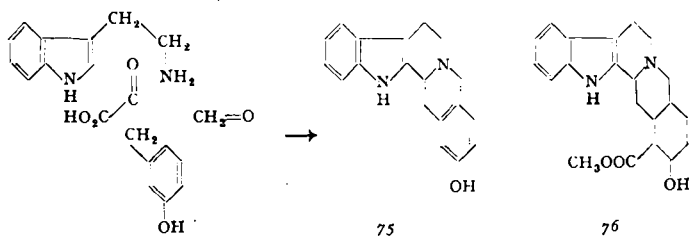
⁷¹) *H. Wieland, R. Huisgen u. R. Bubenik*, ebenda 559, 191 [1948].

⁷²) Literatur bis 1940 bei *P. Walden*: Geschichte der organ. Chemie, Berlin 1941, S. 892–906.

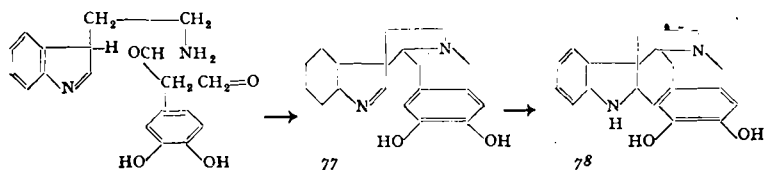
was auch im folgenden beachtet werden soll, nicht nur an die Aminosäuren selbst zu denken, sondern auch an ihre biologischen Abbau- und Aufbaustufen sowie ihre Dehydrierungsprodukte. Das wichtigste Syntheseprinzip unter physiologischen Bedingungen ist anscheinend die Kondensation von Amino- und Carbonyl-Gruppe (aus diesen beiden zunächst das α -Amino-carbinol) mit „nucleophilen“ Zentren:



Dieses Prinzip liegt auch der von G. Hahn⁷³⁾ untersuchten Vereinigung von Tryptamin, m-Oxy-phenyl-brenztraubensäure und Formaldehyd in wäßriger Lösung zu 75, dem Grundgerüst des Alkaloids Yohimbin (76), zugrunde. R. B. Woodward⁷⁴⁾ zeigte kürzlich in einer geistreichen Diskussion, daß man das Strychnin-Gerüst aus nahezu dem gleichen Satz von drei Bausteinen, die auf die Aminosäuren Tryptophan, 3,4-Dioxy-phenyl-alanin und Glycin zurückgehen, herleiten kann. Wenn man in die erste Aminocarbonol-Kondensation – dieser Reaktionstyp entspricht der Mannich-Kondensation – nicht die

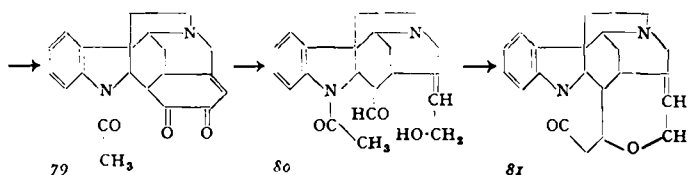


α -, sondern die β -Stellung des Indol-Kerns einbezieht, dann führt eine analoge Reaktionsfolge zu 77. Die Möglichkeit einer solchen β -Reaktivität des Indol-Kerns ist keine *ad hoc*-Konstruktion, da im Indol selbst der β -Position sogar die größere nucleophile Aktivität zukommt. Der Azomethin-Bindung $\text{N}=\text{CH}-$ in 77 ist nun äquivalent $\text{NH}_2\text{OCH}-$, damit auch das Aminocarbonol $\text{NH}-\text{CH}(\text{OH})-$, das noch einmal zur Kondensation gegen den aromatischen Kern zu 78 befähigt ist. Die zugehörige Ketoform –



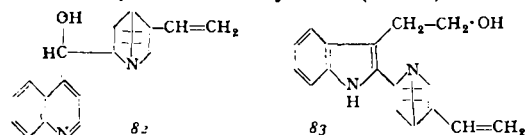
⁷³⁾ G. Hahn u. Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 2031 [1934]; 71, 2192 [1938]; Liebigs Ann. Chem. 520, 123 [1935].
⁷⁴⁾ Nature [London] 162, 155 [1948].

in 79 ist auch die biologisch mögliche N-Acetylierung schon vorgemessen – würde nun bei der Ringspaltung zwischen den Sauerstoff-Atomen genau die richtige Atomkette liefern, wie sie



für die Schließung des siebengliedrigen Äther-Rings erforderlich wäre. Die formal mögliche Zwischenstufe 80 ließ die Bildung des Strychnins (81) verständlich erscheinen.

In dieser Ringöffnung liegt natürlich der hypothetischste Punkt der ganzen Deduktion, da das Aufbrechen von Benzolkernen und Vereinigen der Fragmente jedes beliebige Gerüst formal aufzubauen gestattet. In Anbetracht der Einfachheit und biologischen Möglichkeit der Bausteine kann man sich jedoch des Gefühls nicht erwehren, daß hier mehr als ein amüsantes Vexierspiel vorliegt. Bemerkenswert ist immerhin, daß es sich nicht um eine Spekulation *post festum* handelt. Diese Gedankengänge haben nämlich Woodward schon vor mehreren Jahren von der Unrichtigkeit der Strychninformel 5 überzeugt und zur Suche nach einem Beweisstück für die Verknüpfung gemäß 81 veranlaßt, einem Beweisstück, das er im Strychnon (S. 532) fand.



Man ist geneigt, in den beiden Aminosäuren Tryptophan und 3,4-Dioxy-phenylalanin auch die Muttersubstanzen der China-Alkaloide zu vermuten. Die beiden Strukturformen derselben, das Cinchonin (82) und das Cinchonamin (83), wurden jüngst durch formale Reaktionsfolgen aus dem Hahnschen Kondensationstyp 75 abgeleitet⁷⁵⁾.

Es besitzt also ein hohes Maß an Wahrscheinlichkeit, daß die großen und ar'enreichen Gruppen der China-, Yohimbe- und Strychnosalkaloide aus dem gleichen b'scheidenen Satz von Aminosäuren hervorgehen. Die hier zutage tretende Beschränkung der Natur in den Mitteln und Bausteinen bei der Schaffung der organischen Stoffwelt ist es, die unsere Bewunderung immer wieder in höchstem Maße beansprucht!

Eingeg. am 24. April 1950. [A 280]

⁷⁵⁾ R. Goutarel, M. M. Janot, V. Prelog u. W. I. Taylor, Helv. chim. Acta 33, 150 [1950].

Über die Verwendung fluoreszierender Farbstoffe zur Untersuchung von Grenzflächen

Von Dr. F. BANDOW, Mannheim*)

Die Beobachtung der Fluoreszenzeigenschaften von Farbstoffen, die an Grenzflächen angelagert sind, gibt Aufschlüsse über die wirksamen Kräfte und über die Natur der Grenzflächen. Sauerstoff-Gegenwart und Befeuchtung haben großen Einfluß. Spezielle Aussagen ermöglicht die Untersuchung der Phosphoreszenz und der polarisierten Emission.

„Phasengrenzflächen stellen Gebiete dar, in denen die elementaren elektrischen Kraftfelder das Zustandekommen räumlicher Bereiche mit selbständigen stoffeigenen Merkmalen bewirken“. (J. Eggert). Die Kenntnis der Grenzflächenvorgänge und des Zustandes der Grenzflächen und ihrer aktiven Stellen ist für viele Zweige der Wissenschaft und Technik von größter Bedeutung, so die Erscheinungen der Oberflächenspannung, der Kapillarität, die Adsorption und Färberei, die Katalyse und die biologischen Grenzflächeneffekte. Sehr oft reicht eine chemische und physikalische Untersuchung des Gesamtmaterials nicht aus, um die maßgebenden Beziehungen aufzudecken. Man braucht feinere Methoden, von denen die heutige Forschung schon eine Reihe sehr verschiedenartiger zur Verfügung hat. Gün-

stige Arbeitsbedingungen bieten diejenigen organischen Farbstoffe, deren Farbe, also deren Absorptions- (und Reflexions)-Spektrum von ihrem Molekularzustand abhängt, von der Ionen- oder Salz- oder Komplexbildung. Sie sind Anzeiger, „Indikatoren“, für den Zustand der Grenzfläche, an der sie angelagert sind. Bei starken Farbstoffen braucht man wenig Prüfsubstanz; die Gefahr, daß bei der Untersuchung das zu prüfende Objekt verändert wird, ist geringer, und der erforderliche experimentelle Aufwand ist nicht groß. Wenn man zu fluoreszierenden Farbstoffen übergeht, tritt gerade dieser Vorteil noch stärker hervor, man kommt mit noch weniger Prüfsubstanz aus, z. B. mit $1/100$ der für normale Farbmessungen nötigen Menge. Ferner ermöglicht – und das ist besonders wichtig! – die eigentümliche Beeinflussbarkeit des Fluoreszenzspektrums und ganz besonders

*) Max-Joseph-Str. 7