

4-Methoxy-2-acetoxy-benzoesäure: 30 g 2-Oxy-4-methoxy-benzoesäure werden in Äther gelöst und mit 25 ccm Essigsäureanhydrid unter Rückfluß in gelindem Sieden gehalten. Wenn eine Probe nach dem Verdampfen des Äthers mit Eisenchloridlösung keine Violettfärbung mehr zeigt, ist die Reaktion beendet. Beim Einengen der Ätherlösung erhält man in guten Ausbeuten Kristalle vom Schmp. 120–121°.

$C_{10}H_{10}O_5$ (210.1) Ber. C 57.17 H 4.80 CH_3O 14.77
Gef. C 57.07, 57.00 H 4.84, 4.84 CH_3O 14.76.

Silbersalz: $C_{10}H_9O_5Ag$ (316.9) Ber. Ag 34.03 Gef. Ag 33.74.

Die *p*-Methoxy-acetyl-salicylsäure spaltet nach längerer Zeit – ähnlich der Acetyl-salicylsäure, nur etwas leichter – Essigsäure ab, wobei der Schmelzpunkt ansteigt.

Dieselbe Verbindung wurde auch bei der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Benzol in schlechter Ausbeute erhalten. 30 g 2-Oxy-4-methoxy-benzoesäure werden durch Erwärmen in Benzol gelöst und mit 25 ccm Essigsäureanhydrid 5 Tage unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt ein Öl, das nur sehr langsam zu einem Kristallbrei erstarrt. Beim wiederholten Behandeln mit verd. Alkohol werden daraus neben einer großen Menge Schmier Kristalle (3 g) vom Schmp. 140–145° (unscharf) erhalten.

Die Schmier werden in 90-proz. Alkohol gelöst und vorsichtig mit verd. Alkohol versetzt, wobei sich sehr langsam eine feste Substanz abscheidet. Diese wird wieder in wenig 90-proz. Alkohol aufgenommen und ebenso vorsichtig mit verd. Alkohol gefällt. Nach Wiederholung dieser Operation erhält man mit schlechten Ausbeuten eine Verbindung, die nach dem Umkristallisieren aus Äther den Schmp. 120–121° hat.

4. Hans-G. Boit: Über die Konstitution der Isostrychninsäure (III. Mitteil. über Strychnos-Alkaloide*)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin]

(Eingegangen am 13. Juni 1950)

Isostrychninsäure läßt sich über Bromdesoxy-isostrychnin in Isostrychnin-I, *N*₆-Methyl-isopseudostrychninsäure analog in *N*-Methyl-isopseudostrychnin überführen. Isotetrahydrostrychnin (Tetrahydro-isostrychninsäurelactam) geht unter verschiedenen Bedingungen durch Wasserabspaltung in Desoxy-dihydro-isostrychnin über, während das aus ihm durch elektrolytische Reduktion erhaltliche Isotetrahydrostrychnidin keine Tendenz zur Wasserabspaltung zeigt. Unter Zuhilfenahme von Modellbetrachtungen wird gefolgert, daß Isostrychninsäure mit Strychninsäure stereoisomer ist und sich von ihr nur durch Vertauschung des Wasserstoffatoms und des Essigsäure-Restes am Kohlenstoffatom 12 unterscheidet. Aus Isobrucinsäurehydrazid wird durch Curtiuschen Abbau das entsprechende *N*₆-Nitroso-methylurethan erhalten.

Als Isostrychninsäure ($C_{21}H_{24}O_5N_2$) bezeichnete J. Tafel¹⁾ eine von H. Gal und A. Etard²⁾ durch Einwirkung von Barytwasser auf Strychnin bei 130° gewonnene, von diesen Autoren „dihydrostrychnine“ genannte Aminosäure, um sie von der isomeren Strychninsäure („Strychnol“ von W. F. Loebisch und P. Schoop³⁾) zu unterscheiden. Im Gegensatz zur Strychninsäure, die sich durch ihren leichten Übergang in Strychnin als die diesem Lactam ent-

*) II. Mitteil.: B. 83, 217 [1950]. ¹⁾ A. 264, 33 [1891].

²⁾ Bull. Soc. chim. France [2] 81, 98 [1879]. ³⁾ Monatsh. Chem. 7, 75 [1886].

sprechende Aminosäure (I) zu erkennen gibt, gelingt es nicht, die Isostrychninsäure analog in ein Lactam überzuführen, obwohl sie wie jene eine sekundäre Amino- und eine Carboxy-Gruppe besitzt^{1,4)}. Die Feststellung von A. Baco-vescu und A. Pictet⁵⁾, daß Isostrychninsäure auch aus Isostrychnin durch Behandlung mit Natriumäthylat dargestellt werden kann, führte später zu der Auffassung, daß es sich bei ihr um die dem Isostrychnin entsprechende Aminosäure handle. Diese Ansicht vermochte aber weder die Unfähigkeit der Säure zur Lactambildung zu erklären, noch konnte sie durch die Rückverwandlung der Isostrychninsäure in Isostrychnin gestützt werden; entsprechende Angaben von R. H. Siddiqui⁶⁾, wonach diese Umwandlung durch Einwirkung von Benzoylchlorid oder Acetanhydrid gelingen soll, erwiesen sich als unzutreffend⁷⁾. Eindeutig gegen das Vorliegen der Isostrychnin-Gruppierung sprachen Versuche von H. Leuchs^{7,8)}, die zeigten, daß Isostrychninsäure kein *O*-, sondern ein *N*-Acetyl-Derivat bildet und folglich noch den 7-gliedrigen oder einen anderen Ätherring enthalten müßte. Leuchs fand ferner, daß bei der katalytischen Hydrierung der Isostrychninsäure neben einer am aromatischen Kern hydrierten Aminosäure eine als Isotetrahydrostrychnin (Tetrahydro-isostrychninsäurelactam) bezeichnete, von dem aus Isostrychnin (II) durch Hydrierung erhältlichen Tetrahydro-isostrychnin verschiedene Base $C_{21}H_{28}O_2N_2$ entsteht. Isotetrahydrobrucin (Tetrahydro-isobrucinsäurelactam), die entsprechende Verbindung aus Isobrucinsäure, ließ sich durch Erhitzen mit Acetanhydrid in eine Anhydro-Verbindung überführen⁹⁾. Es wurde daraus gefolgert, daß bei der Bildung des Isotetrahydrostrychnins bzw. des Isotetrahydrobrucins außer einer Absättigung der C—C-Doppelbindung reduktive Aufspaltung der Ätherbrücke und daraufhin Schließung des Lactamringes erfolgt, wobei der Ätherring so aufgesprengt sein mußte, daß am Lactamring eine OH-Gruppe gebildet wurde, deren Haftstelle den Angriffspunkt der Ätherbrücke in der Isostrychninsäure bzw. Isobrucinsäure anzeigte. Im Falle einer zur Lactam-CO-Gruppe γ -ständigen OH-Gruppe müßte dann der Ätherring 6-gliedrig, im Falle einer β -ständigen 7-gliedrig wie im Strychnin sein.

Bevor das Problem der Spannweite des Ätherringes näher untersucht wurde, mußte sichergestellt werden, daß bei der Umwandlung des Strychnins oder des Isostrychnins in Isostrychninsäure, die am besten durch Kochen mit amylnalkoholischer Natronlauge durchgeführt wird¹⁰⁾, außer der Öffnung des Lactamringes und einer eventuellen Verengung bzw. Schließung des Ätherringes keine weitere strukturelle Veränderung des C—N-Gerüsts, insbesondere keine Verschiebung der C²¹—C²²-Doppelbindung stattfindet. Es gelang, Isostrychninsäure durch Erhitzen mit rauchender Bromwasserstoffsäure in Eisessig zu 30% in Bromdesoxy-isostrychnin (III) überzuführen, welches auch aus Strychnin erhalten und durch saure Hydrolyse in Isostrychnin-I (II) umgewandelt

⁴⁾ J. Tafel, A. **268**, 229 [1892]. ⁵⁾ B. **38**, 2787 [1905].

⁶⁾ Journ. Indian chem. Soc. **17**, 152 [1940] (C. **1941** I, 1036).

⁷⁾ H. Leuchs u. H. Schulte, B. **76**, 1038 [1943].

⁸⁾ H. Leuchs, M. Mengelberg u. L. Hemmann, B. **77**, 737 [1944].

⁹⁾ H. Leuchs u. M. Mengelberg, B. **82**, 250 [1949].

¹⁰⁾ M. Oesterlin u. G. Imoudsky, B. **76**, 172 [1943].

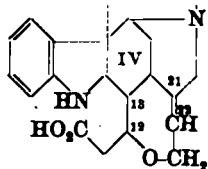
wird. Ebenso konnte *N*₆-Methyl-isopseudostrychninsäure, das Isostrychninsäure-Analogon der *N*-Methyl-pseudostrychnin-Reihe¹¹⁾, über Brom-desoxy-*N*-methyl-isopseudostrychnin (IV) in *N*-Methyl-isopseudostrychnin (V) übergeführt werden. Damit ist nicht nur aus Isostrychninsäure in durchsichtiger Reaktion ein Strychnin-Derivat bekannter Konstitution erhalten, sondern auch gezeigt worden, daß entweder Isostrychninsäure mit Strychninsäure (I) strukturiidentisch ist und sich von ihr nur in der Konfiguration an den C-Atomen 12 oder (und) 13 unterscheidet, oder daß in der Isostrychninsäure der Ätherring am C-Atom 13 angreift (Formel VI), wobei an diesem Atom zudem konfigorative Verschiedenheit gegenüber der Strychninsäure bestehen könnte. Bezüglich des Chemismus der Umwandlung von Strychnin in Isostrychninsäure kann auf Grund dieser Feststellung angenommen werden, daß nach der Öffnung des Lactamringes zur Strychninsäure (I) Aufspaltung des Ätherringes zu der nicht bekannten, dem Isostrychnin entsprechenden Aminosäure VII erfolgt, worauf sich deren Allylalkohol-Gruppe an die C¹²—C¹³-Doppelbindung unter Bildung von Isostrychninsäure addiert. Diese Theorie, welche die Bildung der Isostrychninsäure aus Strychnin, Strychninsäure und aus Isostrychnin zu erklären vermag, wird durch das Verhalten des Dihydrostrychnins und des Dihydrobrucins gestützt, die mit ämylalkoholischer Natronlauge je eine durch Säure-Behandlung in Dihydro-isostrychnin (VIII) bzw. Dihydro-isobrucin-II übergehende, nicht isolierte Aminosäure liefern^{12,13)}. Offenbar handelt es sich um die den genannten Isobasen entsprechenden Aminosäuren, die an Stelle der Allylalkohol-Gruppe des Isostrychnins die reaktionsträgere, nicht mehr zur Ätherring-Bildung befähigte Propylalkohol-Gruppe besitzen. In Übereinstimmung hiermit ist auch Dihydro-isostrychnin nicht in eine Dihydro-isostrychninsäure überführbar.

Die Umwandlung der Isostrychninsäure in Bromdesoxy-isostrychnin zeigt ebenso wie die Hydrierung zu Isotetrahydrostrychnin (Tetrahydro-isostrychninsäurelactam), daß ihre Unfähigkeit zur Lactamisierung verschwindet, wenn die Ätherbrücke geöffnet wird. Bei geschlossenem Ätherring kann die Carboxy-Gruppe auch dann nicht in die notwendige Nachbarschaft zum Stickstoffatom gelangen, wenn an das N₆-Atom eine Amino-Gruppe angehängt wird (*N*-Amino-isostrychninsäure)¹⁴⁾. Auf eine geringere Stabilität des Ätherringes der Isostrychninsäure gegenüber dem des Strychnins weist das unterschiedliche Verhalten beider Stoffe bei der Hydrierung hin: während Isostrychninsäure bis zu 40 % Isotetrahydrostrychnin liefert, findet beim Strychnin eine Sprengung der Ätherbrücke unter Bildung von Tetrahydrostrychnin-II (XI)¹²⁾ nur in untergeordnetem Maße statt. Noch deutlicher zeigte sich diese Verschiedenheit bei der Hydrierung der *N*-Nitroso-strychninsäure und der *N*-Nitroso-isostrychninsäure. Beide lieferten unter Freisetzung von Ammoniak 50 % basische Stoffe, und zwar die erstere Dihydrostrychnin, die letztere Isotetrahydrostrychnin.

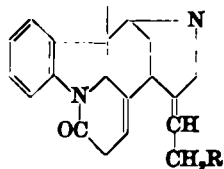
¹¹⁾ H.-G. Boit, B. 83, 217 [1950]. ¹²⁾ H. Leuchs, B. 77, 675 [1944].

¹³⁾ H. Leuchs u. M. Mengelberg, B. 82, 247 [1949].

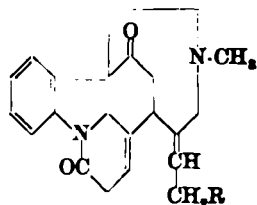
¹⁴⁾ M. Oesterlin u. G. Imoudsky, B. 76, 574 [1943].



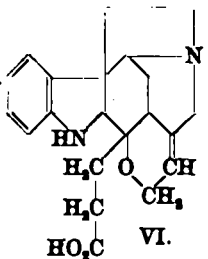
I.



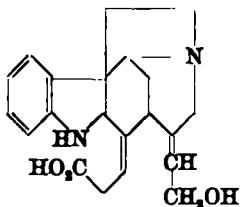
II: R = OH
III: R = Br



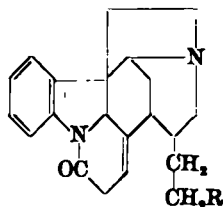
IV: R = Br
V: R = OH



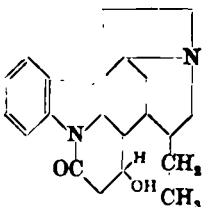
VI.



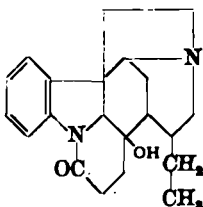
VII.



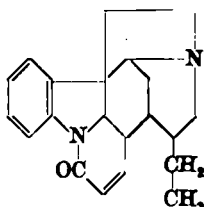
VIII: R = OH
IX: R = H
X: R = Br



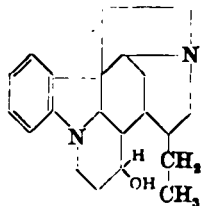
XI.



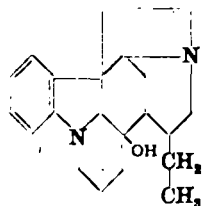
XII.



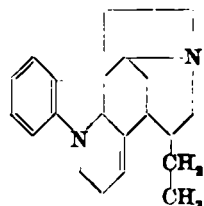
XIII.



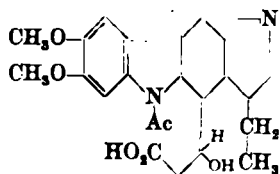
XIV.



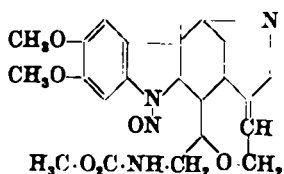
XV.



XVI.



XVII.



XVIII.

Um zwischen den nunmehr für die Isostrychninsäure in Betracht kommenden Formeln I und VI entscheiden zu können, wurde versucht, die Stellung der OH-Gruppe im Isotetrahydrostrychnin festzulegen, für welches entsprechend die Formeln XI und XII zur Wahl standen. Im Falle einer tert. OH-Gruppe (XII) war zu erwarten, daß die Verbindung sich durch Wasser-Abspaltung in Desoxy-dihydro-isostrychnin (IX) überführen läßt, welches seinerseits aus Dihydrostrychnin durch Spaltung mit Bromwasserstoffsäure und nachfolgende Reduktion des Bromdesoxy-dihydro-isostrychnins (X) erhältlich ist¹⁵). Im Falle einer zur CO-Gruppe β -ständigen, also sekundären OH-Gruppe (XI) müßte Isotetrahydrostrychnin stereoisomer mit dem erwähnten Tetrahydrostrychnin-II sein, von dem bekannt ist, daß es mit Acetanhydrid eine Anhydro-Verbindung liefert, der auf Grund ihrer Verschiedenheit von Desoxy-dihydro-isostrychnin (IX) die α,β -ungesättigte Lactam-Struktur XII zuzuschreiben ist¹²). Es muß an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß sich Tetrahydrostrychnin-II durch die letztgenannte Reaktion von einer isomeren, in ihrem Schmelzpunkt (252° gegenüber $255-257^{\circ}$) nicht erheblich abweichenden „Base D“ unterscheidet, die G. Clemo und R. Raper¹⁶) durch Hydrierung von Strychnin mit Raney-Nickel bei 220° und 150 Atm. gewonnen haben. Diese Base, die mit Tetrahydrostrychnin-II strukturidentisch sein könnte, setzt sich erst bei mehrstündigem Kochen mit Acetanhydrid um unter Bildung eines Acetyl-Derivates.

Isotetrahydrostrychnin lieferte beim Erhitzen mit Acetylchlorid in Eisessig glatt ein O-Acetyl-Derivat, das bei der Verseifung mit alkoholischer Salzsäure aber nicht den Ausgangsstoff zurückbildete, sondern in das um 1 Mol. Wasser ärmere Desoxy-dihydro-isostrychnin (IX) überging. Die letztgenannte Verbindung wurde als einziges Produkt auch erhalten, als man Isotetrahydrostrychnin mit Acetanhydrid, mit rauchender Bromwasserstoffsäure oder mit rauchender Jodwasserstoffsäure in Eisessig kochte. Diese leichte Abspaltbarkeit von Wasser spräche an sich für das Vorliegen einer tertiären OH-Gruppe; es darf jedoch nicht übersehen werden, daß die Ausbildung der $C^{12}-C^{13}$ -Doppelbindung erfahrungsgemäß begünstigt ist und auch von einer am C-Atom 12 haftenden OH-Gruppe aus erfolgen könnte, wie z. B. die Bildung von Bromdesoxy-isostrychnin (III) und Isostrychnin (II) aus Strychnin zeigt. Da es nahe lag, einen Einfluß der Lactam-CO-Gruppe auf die Wasserabspaltungs-Reaktion anzunehmen, wurde Isotetrahydrostrychnin elektrolytisch nach Tafel zu dem entsprechenden Strychnidin-Derivat, Isotetrahydrostrychnidin (XIV oder XV), reduziert. Diese Base zeigte nun keinerlei Tendenz, unter Wasserabspaltung in das ungesättigte Desoxy-dihydro-isostrychnidin (XVI) überzugehen, welches zum Vergleich aus Desoxy-dihydro-isostrychnin durch kathodische Reduktion dargestellt wurde: beim Erhitzen mit Acetanhydrid entstand ein Acetyl-Derivat; Erhitzen mit rauchender Bromwasserstoffsäure ließ die Base im wesentlichen unverändert.

Die Anwesenheit einer tertiären OH-Gruppe muß hiernach bezweifelt werden. Sie wird ferner dadurch unwahrscheinlich, daß Tetrahydro-acetylisobru-

¹⁵) H. Wieland u. R. G. Jennen, A. 545, 99 [1940]; vergl. H. Leuchs u. H. Schulte, B. 75, 573 [1942].

¹⁶) Journ. chem. Soc. London 1946, 891.

cinsäure (Formel XVII oder die entsprechende mit γ -ständiger OH-Gruppe) kein Lacton zu bilden vermag. Daß diese durch Hydrierung der *N*-Acetyl-isobrucinsäure erhaltliche Verbindung⁹⁾ eine OH-Gruppe an der gleichen Stelle enthält wie Isotetrahydrobrucin, konnte dadurch gesichert werden, daß sich das aus ihrem Äthylester dargestellte, nicht kristallisiert erhaltene Hydrazid, welches offenbar das Hydrazid der unbekannten Tetrahydro-isobrucinsäure darstellt, durch Erwärmen mit Salzsäure unter Verseifung und Lactam-Ringschluß in Isotetrahydrobrucin überführen ließ.

Sprechen die angeführten Argumente auch für eine β -ständige, sekundäre OH-Gruppe im Isotetrahydrostrychnin, so gelang es doch nicht, diese durch Oxydation mit Chromsäure zu einer Keto-Gruppe direkt nachzuweisen; unter Bedingungen, die den aromatischen Kern im wesentlichen unangegriffen ließen, wurde die Base zu 70% unverändert zurückgewonnen. Isotetrahydrostrychnidin war für Oxydationsversuche mit Chromsäure wegen der Farbstoffbildung nicht geeignet. Die Oxydation des Isotetrahydrostrychnins nach der von R. B. Woodward, N. L. Wendler und F. J. Brutschy¹⁷⁾ für basische Stoffe empfohlenen Methode mit Benzophenon in Gegenwart von Kalium-*tert.*-butylat lieferte zu 90% säureunlösliche Produkte.

Die Schlußfolgerung, daß Isotetrahydrostrychnin mit Tetrahydrostrychnin-II und entsprechend Isostrychninsäure mit Strychninsäure stereoisomer und nicht strukturisomer ist, bestätigen Betrachtungen am Modell der Strychninsäure, welches an Hand der von J. H. Robertson und C. A. Beevers¹⁸⁾ für das Gitter des Strychnin-hydrobromids ermittelten Parameter aufgebaut wurde¹⁹⁾. In diesem Modell ist eine Verengung des Ätherringes zu einem Dihydropyran-Ring (entsprechend Formel VI) kaum oder nur unter beträchtlicher Spannung möglich: in jedem Falle kann dann aber der Lactamring noch geschlossen werden. Weiterhin läßt sich zeigen, daß die Verschiedenheit von Isostrychninsäure und Strychninsäure nicht auf unterschiedlicher Konfiguration am C-Atom 13 beruhen kann. Nach dem Modell ist nämlich in der Strychninsäure das H-Atom am C-Atom 13 einerseits *trans*-ständig zum N_b-Atom, andererseits auch *trans*-ständig zum Äther-O-Atom, wie in der schematischen Teilformel (A) angedeutet wird²⁰⁾. Bei einer Konfigurationsumkehr am C-Atom 13, d. h. Vertauschung der Substituenten H und C¹² kann aber der Ätherring nicht mehr geschlossen werden. Somit bleibt nur die Möglichkeit einer konfigurativen Verschiedenheit am C-Atom 12. Von den außer (A) möglichen Anordnungen (B), (C), (D), (E) und (F) (S. 22) scheiden (E) und (F) aus, weil sich bei ihnen der Ätherring nicht schließen läßt. (B) kommt für die Isostrychninsäure gleichfalls nicht in Betracht, da hier der Lactamring ebenso leicht wie bei (A) geschlossen werden kann. Mit Sicherheit erfüllt nur die Anordnung (C) die Bedingungen eines leichten Ätherringschlusses und der

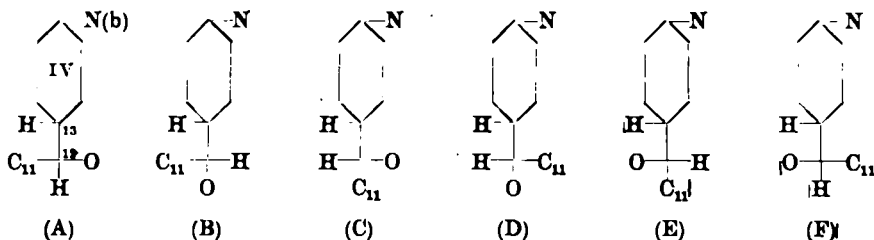
¹⁷⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 67, 1425 [1945].

¹⁸⁾ Nature (London) 165, 690 [1950].

¹⁹⁾ Für die nachstehenden Betrachtungen wurde ein Teilmodell aus Stuart-Kalotten verwendet. Das Gesamtmolekül läßt sich aus diesen Kalotten nicht aufbauen.

²⁰⁾ Der Ring IV, der hier als eben betrachtet werden kann, ist senkrecht zur Papierebene zu denken; das am C-Atom 12 haftende H-Atom zeigt nach vorn.

Unfähigkeit zur Lactambildung; bei der Anordnung (D) könnte infolge einer gewissen Beweglichkeit des Ätherringes die Carboxy-Gruppe in größere Nähe zum N_a -Atom gelangen. (D) läßt sich aber ausschließen, wenn man berücksichtigt, daß bei der hydrierenden Aufspaltung des Ätherringes der Isostrychninsäure die C^{12} — C^{13} -Bindung frei drehbar und damit die Anordnung (D) mit



(A) identisch wird. Das entstehende Isotetrahydrostrychnin muß sich aber nach den vorangehenden Ausführungen vom Tetrahydrostrychnin-II, in dem die Anordnung (A) vorliegt, in der Konfiguration am C-Atom 12 unterscheiden. Damit ergibt sich, daß in der Isostrychninsäure die Anordnung (C) vorliegt, daß sie sich also von der Strychninsäure nur durch Vertauschung des Wasserstoffatoms und des Essigsäure-Restes am Kohlenstoffatom 12 unterscheidet.

Versuche zum Abbau der Isostrychninsäure bzw. der Isobrucinsäure von der Carboxy-Gruppe her sind in Angriff genommen worden. Es sei hier nur mitgeteilt, daß aus Isobrucinsäure über den Äthylester ein kristallisiertes Hydrazid gewonnen wurde, welches auch aus Acetyl-isobrucinsäure (unter Abspaltung des Acetyl-Restes durch das angewandte Hydrazin) erhältlich war. Die Umsetzung dieser Verbindung mit 2 Mol. Salpetriger Säure lieferte das (nicht isolierte) Azid der *N*-Nitroso-isobrucinsäure, welches sich durch Verkochen mit Methanol zu dem entsprechenden *N*_a-Nitroso-methylurethan (XVIII) abbauen ließ.

Beschreibung der Versuche

Isostrychninsäure

Die Darstellung der Isostrychninsäure erfolgte nach der Vorschrift von H. Leuchs und H. Schulte⁷⁾, die sich wie folgt vereinfachen ließ: 18 g Strychnin wurden mit der Lösung von 15 g gepulvertem Natriumhydroxyd in 250 ccm heißem Isoamylalkohol 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen schüttelte man mit 250 und 150 ccm Wasser aus und säuerte diese Lösungen mit 80-proz. Essigsäure an, worauf sich 13.5–14 g Isostrychninsäure abschieden, die man mit Wasser und Aceton fast farblos wusch. Weitere 2.5–3 g weniger reine Säure gewann man durch nochmaliges Ausschütteln der amylalkohol. Schicht mit 150 ccm Wasser, die man mit der Mutterlauge der ersten Fraktion vereinigte und bei essigsaurer Reaktion stark einengte. Zur Reinigung kochte man die Isostrychninsäure mit der 8 fachen Menge *n*HCl, machte natronalkalisch, filtrierte gegebenenfalls über Aktivkohle und säuerte dann mit Essigsäure an.

Isostrychnin-I aus Isostrychninsäure

3.0 g bei 135°/15 Torr getrocknete Isostrychninsäure wurden mit 15 ccm Eisessig, 1.2 g rotem Phosphor und 10 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure (d 1.78) 4–5 Stdn. unter Rückfluß auf 120–130° erhitzt. Man filtrierte noch warm durch ein Glasfilter, spülte mit wenig Eisessig nach und verdünnte die rote Lösung (30 ccm) mit 160 ccm kaltem Wasser. Die hierbei bisweilen entstehende harzige Trübung entfernte man sofort durch Filtrieren über Aktivkohle. Danach kristallisierten in der Kälte allmählich 1.2–1.3 g zu Drusen vereinigte Prismen von Bromdesoxy-isostychnin-hydrobromid (Schmp. 275 bis 280°), die man nach 4 Stdn. absaugte und mit *n*HBr deckte.

0.8 g des erhaltenen Hydrobromids kochte man nach Vorschrift²¹⁾ $\frac{1}{2}$ Stde. mit 20 ccm $n\text{H}_2\text{SO}_4$, nach Zugabe von 15 ccm Wasser eine weitere Stde. und schließlich mit Aktivkohle. Ammoniak fällte 0.4 g Blättchen vom Schmp. 218–222°, die bei 100°/15 Torr getrocknet und aus wenig Methanol zu Polyedern und Rhomboedern umkristallisiert wurden; Schmp. und Misch-Schmp. mit ebenso kristallisiertem Isostrychnin-I 226–227° (evak. Röhrchen).

Die eingedampfte Mutterlauge des Hydrobromids lieferte nach der Hydrolyse mit Schwefelsäure neben kleinen Mengen neutraler und schwach basischer Stoffe ein Basengemisch, aus dem bisher keine einheitliche Verbindung isoliert wurde.

N-Methyl-isopseudostrychnin aus *N*_b-Methyl-isopseudostrychninsäure

Um die nach der früher gegebenen Vorschrift¹¹⁾ aus *N*-Methyl-pseudostrychnin dargestellte *N*_b-Methyl-isopseudostrychninsäure (Dihydrat) auf ihre Beständigkeit gegen Mineralsäure zu prüfen, wurde sie 5 Min. mit verd. Salzsäure gekocht und nach dem Alkalischemachen der Lösung mit Natronlauge durch Ansäuern mit Essigsäure wieder ausgefällt. Man erhielt sie hierbei in Prismen, die (nach Verfärbung) gegen 290° schwarz-harzartig und gegen 330° flüssig wurden (Linström-Block). Nach der Verlust-Bestimmung bei 105°/15 Torr (gef. 4.3, ber. 4.5%) handelt es sich um das Monohydrat. Für die nachstehende Umsetzung wurden Mono- und Dihydrat verwendet.

Man erhitzte 0.25 g bei 105°/15 Torr getrocknete *N*_b-Methyl-isopseudostrychninsäure mit 3 ccm Eisessig, 0.15 g rotem Phosphor und 2 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure 4–5 Stdn. unter Rückfluß auf 130°, verdünnte die durch Filtrieren vom Phosphor befreite Lösung mit 10 ccm Wasser und versetzte mit überschüss. $2n\text{HClO}_4$. Es fielen 0.25 g Prismen und Drusen von Bromdesoxy-*N*-methyl-isopseudostrychnin-perchlorat, die man nach mehrstdg. Stehen absaugte. Sie erweichten gegen 165° und gingen bei 205–210° in rotbraunen Schaum über. Die Umkristallisation aus Wasser gelang nicht, da hierbei Hydrolyse einsetzte.

Verlust bei 100°/15 Torr 2.5% (ber. für 1 H_2O 3.1%). Das so getrocknete Salz enthält nach der Analyse noch 2 Mol. Kristallwasser.

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{N}_2\text{Br} \cdot \text{HClO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$ (563.8) Ber. C 46.86 H 5.00 Gef. C 47.13 H 4.90.

Hydrolyse: 60 mg Perchlorat kochte man $\frac{1}{2}$ Stde. mit 3 ccm $n\text{H}_2\text{SO}_4$, nach dem Verdünnen mit 3 ccm Wasser eine weitere Stde. und schließlich mit Aktivkohle. Die der ammoniakalisch gemachten Lösung durch Chloroform entzogene Base fiel aus verd. essigsaurer Lösung auf Zusatz von Ammoniak in kleinen Rauten (20 mg), die nach dem Umfällen aus $n\text{CH}_3 \cdot \text{CO}_2\text{H}$ mit Ammoniak bei 221° schmolzen, ebenso im Gemisch mit *N*-Methyl-isopseudostrychnin.

Bei der analog durchgeführten Umsetzung von *N*-Methyl-pseudostrychnin mit Bromwasserstoffsäure wurde das Bromdesoxy-*N*-methyl-isopseudostrychnin-perchlorat mit annähernd gleicher Ausbeute gewonnen; die Identität mit dem vorstehend beschriebenen Salz ergab sich durch Hydrolyse zu *N*-Methyl-isopseudostrychnin. Bei dem früheren Versuch¹¹⁾ war die Bromdesoxy-Stufe nicht isoliert worden.

Hydrierung von *N*-Nitroso-isostrychninsäure

2 mMol *N*-Nitroso-isostrychninsäure-hydrochlorid¹⁾ (oder auch freie Säure) in 10 ccm Eisessig und 5 ccm Wasser nahmen bei Zimmertemp. i. Ggw. von 80 mg Platin-oxyd schnell 2×5 mMol Wasserstoff auf; danach ging die Hydrierung mit abnehmender Geschwindigkeit weiter und wurde nach einer Gesamtaufnahme von 2×6.5 mMol abgebrochen. Man dampfte die vom Platin befreite Lösung i. Vak. ein, löste den Rückstand in 10 ccm warmem Wasser und machte stark natronalkalisch. Hierbei fielen unter Freiwerden von Ammoniak 0.3 g Isotetrahydrostrychnin flockig aus; von dem man weitere 50 mg durch Extraktion der alkal. Lösung mit Chloroform gewann. Man kristallisierte aus viel Aceton zu Prismen und Tafeln vom Schmp. 266–267° um; Misch-Schmp. mit der aus Isostrychninsäure dargestellten Base (s.u.) ebenso. Kein Verlust bei 100°/15 Torr.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{N}_2$ (338.4) Ber. C 74.52 H 7.74 N 8.27 Gef. C 74.35 H 7.89 N 8.14.

Die höher hydrierten Produkte, die man aus der essigsaurer gemachten Mutterlauge als Pikrate fällen konnte, wurden nicht untersucht.

²¹⁾ H. Leuchs u. H. Schulte, B. 75, 1522 [1942].

Hydrierung von *N*-Nitroso-strychninsäure

2 mMol *N*-Nitroso-strychninsäure-hydrochlorid¹⁾ in 10 ccm Eisessig und 5 ccm Wasser wurden wie beim vorstehenden Versuch hydriert. Nach der Aufnahme von 2×5.5 mMol Wasserstoff, von denen 2×4 mMol schnell verbraucht waren, isolierte man mit Natronlauge unter Freisetzen von Ammoniak 0.3 g Nadeln, die für sich und im Gemisch mit Dihydrostrychnin bei 220–222° schmolzen. Die in der Mutterlauge verbliebenen höher hydrierten Produkte, die sich aus essigsaurer Lösung als Pikrate fällen ließen, wurden nicht untersucht.

Isotetrahydrostrychnin (Tetrahydro-isostrychninsäurelactam)

Bei der Darstellung des Isotetrahydrostrychnins hielt man sich an die Vorschrift von Leuchs u. Schulte⁷⁾, indem man 12 g lufttrockene Isostrychninsäure (Hydrat) in 100 ccm $n/2$ HCl i. Ggw. von 2×150 mg Platinoxid hydrierte. Da auf die Gewinnung der am arom. Kern hydrierten Produkte kein Wert gelegt wurde, brach man die Hydrierung bereits nach der Aufnahme von etwa 2.5 Mol. Wasserstoff je Mol. Säure ab, machte die vom Platin befreite Lösung natronalkalisch und extrahierte mit Chloroform, das 5 g rohes Isotetrahydrostrychnin kristallisiert hinterließ. Die aus viel Aceton zu Prismen umkristallisierte Base (4.3 bis 4.5 g) schmolz bei 266–267° (Lit.: 262–264°). Beim Verrühren eines Kriställchens (etwa 0.5 mg) mit 3 Tropfen einer Lösung von 10 mg Kaliumdichromat in 5 ccm Wasser und 8 ccm Schwefelsäure beobachtete man nach dem Verschwinden der anfänglichen Blauviolett-färbung eine beständige Orangefärbung. Tetrahydrostrychnin-II verhielt sich ebenso, nur verschwand die blauviolette Farbe etwas schneller.

Versuchte Oxydation: a) Zu der Lösung von 0.5 g Isotetrahydrostrychnin in 9 ccm Eisessig wurde bei 50–60° die Lösung von 0.3 g Chromtrioxyd in 8 ccm Eisessig getropft, wobei man durch ständiges Rühren den jeweils entstehenden Niederschlag in Lösung brachte. Nach 5 Min. Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad dampfte man i. Vak. ein, löste den Rückstand in Wasser, machte ammoniakalisch und extrahierte mit Chloroform, dessen Rückstand aus Aceton zu 0.35 g Prismen des Ausgangsstoffes umgelöst wurde (Schmp. und Misch.-Schmp.).

b) Man trug 0.2 g Kaliumdichromat unter Rühren in die Lösung von 0.3 g Isotetrahydrostrychnin in 3 ccm 18-proz. Schwefelsäure ein, erwärmte 15 Min. auf dem Dampfbad und arbeitete wie unter a) mit Ammoniak und Chloroform auf, wobei 0.2 g reiner Ausgangsstoff zurückgewonnen wurden.

Acetyl-Derivat: 0.5 g Isotetrahydrostrychnin wurden in 5 ccm Eisessig gelöst und mit 10 ccm Acetylchlorid 2 Stdn. auf 100–120° unter Rückfluß erhitzt. Man dampfte i. Vak. ein, löste den Rückstand in 10 ccm Wasser, kochte mit Aktivkohle, machte mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch und extrahierte mit Chloroform. Dessen Verdampfungsrückstand kristallisierte aus wenig Aceton in 0.4 g länglichen sechsseitigen Tafeln vom Schmp. 191–192°. Weitere 50 mg von demselben Schmp. gewann man aus der Aceton-Mutterlauge durch vorsichtigen Zusatz von Wasser in rechteckigen Tafeln. Durch Umkristallisieren aus wenig Aceton erhöhte sich der Schmp. auf 194–195°. Die Farbreaktion mit Bichromat-Schwefelsäure glich der des Ausgangsstoffes.

Kein Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{22}H_{28}O_5N_2$ (380.5) Ber. C 72.60 H 7.42 N 7.36 $CH_3 \cdot CO$ 11.31

Gef. C 72.47 H 7.59 N 7.37, 7.48 $CH_3 \cdot CO$ 11.59.

Das Perchlorat der Acetyl-Verbindung kristallisierte aus der essigsäuren Lösung der Base auf Zusatz von Perchlorsäure in Nadeln oder Spießen vom Schmp. 250–255 (Zers.; je nach der Art des Erhitzens um mehrere Grade variierend). Das Hydrojodid fiel aus der essigsäuren Lösung der Base mit Natriumjodid in derben rechteckigen Tafeln, die ab 207° erweichten und bei 220–225° gelb-schaumig wurden.

Verseifung: 0.1 g Acetyl-Derivat wurden mit 8 ccm 10-proz. alkohol. Salzsäure 2 Stdn. auf dem Dampfbad unter Rückfluß erhitzt und anschließend eingedampft. Den Rückstand kochte man mit 10 ccm Wasser und Aktivkohle, machte ammoniakalisch und extrahierte mit Chloroform. Das nach dem Verdampfen des Chloroforms verbliebene Harz löste man in wenig Aceton und fügte vorsichtig Wasser zu, worauf sich 60 mg rechteckige

Tafeln abschieden, die für sich und im Gemisch mit Desoxy-dihydro-isostrychnin (s. u.) bei 179–180° schmolzen. Die Identität mit diesem Stoff wurde ferner durch Kristallform, Schmp. und Misch-Schmp. des Perchlorats bewiesen.

Desoxy-dihydro-isostrychnin aus Isotetrahydrostrychnin

a) Mit Acetanhydrid: 0.8 g Isotetrahydrostrychnin wurden mit 0.5 g wasserfreiem Natriumacetat und 13 ccm Acetanhydrid 2 Stdn. auf dem Dampfbad und anschließend 1½ Stdn. zum Sieden erhitzt. Man dampfte i. Vak. ein, löste den Rückstand in 10 ccm Wasser, kochte mit Aktivkohle und versetzte mit Perchlorsäure, worauf 0.8 g eines bald kristallisierenden Harzes ausfielen. Durch Umkristallisieren aus Wasser (+ Perchlorsäure) unter Zusatz von Aktivkohle erhielt man längliche sechsseitige Tafeln, die wie Desoxy-dihydro-isostrychnin-perchlorat bei 140° sinterten und bei 216–220° schmolzen. Ammoniak fällte aus ihrer heißen wäßr. Lösung rechteckige Tafeln der freien Base, die nach dem Umlösen aus wenig Aceton unter Zusatz von Wasser bei 179–180° schmolzen, ebenso im Gemisch mit Desoxy-dihydro-isostrychnin (s. u.).

b) Mit Bromwasserstoffsäure: 0.3 g Isotetrahydrostrychnin in 3 ccm Eisessig erhitzte man mit 0.2 g rotem Phosphor und 1.5 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure 5 Stdn. unter Rückfluß auf 130°. Die vom Phosphor befreite orangerote Lösung verdünnte man mit 20 ccm Wasser und gab überschüss. 2n HClO₄ zu, worauf 0.35 g längliche sechsseitige Tafeln fielen, die nach dem Umkristallisieren bei 140° sinterten und bei 216–220° schmolzen. Die wie unter a) aus dem Salz freigemachte und gereinigte Base schmolz bei 179–181°, ebenso im Gemisch mit Desoxy-dihydro-isostrychnin.

c) Mit Jodwasserstoffsäure: 0.4 g Isotetrahydrostrychnin in 3 ccm Eisessig wurden mit 0.3 g rotem Phosphor und 2 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure (d 1.96) 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die nach dem Filtrieren erhaltene farblose Lösung versetzte man sofort mit 3 ccm 2n HClO₄ und 35 ccm Wasser, worauf 0.4 g Tafeln auskristallisierten. Die aus dem Salz mit Ammoniak freigesetzte Base schmolz nach dem Umlösen aus wenig Aceton + Wasser bei 179–181°, ebenso im Gemisch mit Desoxy-dihydro-isostrychnin.

Verbesserte Darstellung von Desoxy-dihydro-isostrychnin aus Dihydrostrychnin: 2.5 g Dihydrostrychnin wurden entsprechend der Vorschrift¹⁵⁾ mit 15 ccm Eisessig, 1.5 g rotem Phosphor und 6 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man filtrierte, verdünnte die orangerote Lösung mit 70 ccm Wasser und gab überschüss. 2n HClO₄ zu, worauf das Perchlorat des Bromdesoxy-dihydro-isostrychnins in lanzettähnlichen Blättchen ausfiel; Ausb. 3.4 g (92% d. Th.). 2.0 g dieses Salzes kochte man 2 Stdn. mit 20 ccm Eisessig, 5 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure und 4.5 g Zinkstaub (60-proz.) unter Rückfluß, goß danach vom Zinkschlamm ab, destillierte die Hauptmenge der Säure i. Vak. ab, machte stark ammoniakalisch und extrahierte mit Chloroform. Dessen Verdampfungsrückstand löste man in n CH₃·CO₂H und versetzte mit Perchlorsäure, worauf 1.6 g (95% d. Th.) Desoxy-dihydro-isostrychnin-perchlorat in länglichen sechsseitigen Tafeln ausfielen. Das durch Umkristallisation aus Wasser gereinigte Salz (Schmp. 216–220° nach Sintern bei 140°) wurde mit Ammoniak in die freie Base verwandelt, die nach dem Umlösen aus etwa 10 Tln. Aceton + 10 Tln. Wasser rechteckige Tafeln vom Schmp. 179–181° bildete. Das Hydrojodid fiel aus der essigsauren Lösung der Base auf Zusatz von Natriumjodid in flachen Prismen, die gegen 203° erweichten und bei 208° gelb-harzig wurden.

Bei der Farbreaktion mit Bichromat + Schwefelsäure in der oben beschriebenen Ausführungsform verhielt sich Desoxy-dihydro-isostrychnin ähnlich wie Isostrychnin, indem nach dem Verschwinden der Blauviolett-färbung eine blaßbraune Farbe auftrat.

Isotetrahydrostrychnidin

3.0 g Isotetrahydrostrychnin in 100 ccm 50-proz. Schwefelsäure wurden 12 Stdn. bei 20–30° mit 5 Amp. an einer Bleikathode reduziert; als Anodenflüssigkeit diente 20-proz. Schwefelsäure. Man extrahierte die ammoniakalisch gemachte Kathodenflüssigkeit mit Chloroform, kochte den harzigen Rückstand der Chloroform-Lösung mit Alkohol und versetzte die auf 10 ccm eingeeingte alkohol. Lösung in der Hitze mit 10 ccm Wasser. Die

sich hierauf abscheidenden 2.2 g derben Polyeder vom Schmp. 217–218° kristallisierte man aus wenig Alkohol zu farblosen Nadeln (bisweilen auch Polyedern von hexagonalem Querschnitt) vom Schmp. 222–223° um. Ammoniak fällte die Base aus essigsaurer Lösung in Nadelbüscheln. Farbreaktionen: mit konz. Salpetersäure oder salzsaurer Eisen(III)-chlorid-Lösung tiefrot, mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd und Salzsäure in Alkohol beim Erwärmen beständige Blaufärbung.

Verlust bei 100°/15 Torr 2.80, 2.85% (Präp. aus Alkohol).

$C_{21}H_{28}ON_2$ (324.4) Ber. C 77.75 H 8.70
Gef. C 77.65, 77.81 H 8.77, 8.74.

Die Mutterlauge der 2.2 g lieferte beim vorsichtigen Einengen eine weitere kleine Menge desselben Stoffes. Danach schied sich ein braunrotes Harz ab, auf dessen Untersuchung verzichtet wurde.

Acetyl-Derivat: 0.5 g getrocknetes Isotetrahydrostrychnidin wurden mit 10 ccm Acetanhydrid und 0.5 g wasserfreiem Natriumacetat 2½ Stdn. auf dem Dampfbad und weitere 1½ Stdn. zum Sieden erhitzt. Man dampfte i. Vak. ein, kochte den Rückstand mit Wasser und Aktivkohle, machte mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch und extrahierte mit Chloroform. Der Rückstand der Chloroform-Lösung wurde mit Aceton eingedampft und danach mit Äther angerieben, wobei 0.3 g kristallisierten. Man wusch sie mit wenig Äther harzfrei und löste sie (verlustreich) aus Äther unter Einengen und Zusatz von etwas Petroläther zu farblosen Prismen und Quadern vom Schmp. 160–162° um, welche die gleichen Farbreaktionen wie der Ausgangsstoff zeigten. Mit Desoxy-dihydro-isostrychnidin (s. u.) trat eine Schmp.-Erniedrigung von etwa 35° ein. Kein Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{23}H_{30}O_2N_2$ (366.5) Ber. C 75.37 H 8.25 Gef. C 75.12 H 8.46.

Desoxy-dihydro-isostrychnidin

1.0 g Desoxy-dihydro-isostrychnin in 90 ccm 35-proz. Schwefelsäure reduzierte man wie bei dem vorstehenden Versuch 12 Stdn. bei 20–30° mit 5 Amp. Die Kathodenflüssigkeit wurde zunächst ammoniakalisch, dann natronalkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Den Rückstand der Chloroform-Lösung löste man in siedendem Aceton, engte auf 8 ccm ein und fügte 8 ccm Wasser zu, worauf sich 0.5 g Blättchen vom Schmp. 154–156° abschieden. Weitere 0.1 g desselben Stoffes gewann man durch vorsichtiges Einengen der Mutterlauge, in der noch reichliche Mengen Harz verblieben. Umkristallisation der Blättchen aus wenig Aceton lieferte fast quadratische rechteckige Täfelchen vom Schmp. 159–160°, die nur schwer völlig farblos zu erhalten waren. Farbreaktionen: mit konz. Salpetersäure oder salzsaurer Eisen(III)-chlorid-Lösung tiefrot, mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd und Salzsäure in Alkohol beim Erwärmen Grünblaufärbung, die beim Erkalten in Blaugrün überging. Kein Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{21}H_{28}N_2$ (306.4) Ber. C 82.34 H 8.55 Gef. C 82.04 H 8.59.

Isobrucinsäure-hydrazid

Zur Darstellung der Isobrucinsäure kochte man entsprechend der Vorschrift von Leuchs u. Mengelberg⁹⁾ 40 g getrocknetes Brucin mit der Lösung von 24 g Natriumhydroxyd in 400 ccm heißem Isoamylalkohol 15 Min. unter Rückfluß, schüttelte nach dem Abkühlen mit 70, 150 und 150 ccm Wasser aus und säuerte die Lösungen getrennt mit 80-proz. Essigsäure an. Aus den beiden letzteren fielen zusammen 28 g ziemlich reine Isobrucinsäure, die mit Wasser und Aceton gewaschen wurden. Nochmaliges Ausschütteln der amylalkoholischen Schicht mit Wasser und Einengen der Mutterlaugen lieferte weitere 4 g, die jedoch schwierig zu reinigen waren. Der Schmelzpunkt der Isobrucinsäure scheint in ähnlicher Weise zu variieren wie der der Isostrychninsäure. Ein 2 mal durch Lösen in wenig verd. Salzsäure, Zufügen von überschüss. Natronlauge und Neutralisieren mit 80-proz. Essigsäure gereinigtes Präparat schmolz im evak. Röhrchen bei 227–232° nach Erweichen ab 218° (Lit.: 215–220°).

a) 2.9 g (7 mMol) bei 105°/15 Torr getrocknete Isobrucinsäure kochte man 3 Stdn. mit 70 ccm 10-proz. absol.-alkohol. Salzsäure unter Rückfluß, dampfte i. Vak. ein, löste den harzigen Rückstand in kaltem Wasser, machte mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch und extrahierte mit Chloroform. Den nach dem Eindampfen der getrockneten

Chloroform-Lösung erhaltenen freien Äthylester, der nicht kristallisierte, löste man in 6 ccm absol. Alkohol, fügte 1.4 ccm Hydrazinhydrat (etwa 28 mMol) zu, erhitze 3 Stdn. unter Rückfluß und engte ein, bis sich ein Kristallbrei abschied, den man mit absol. Alkohol harzfrei wusch. Eine weitere Menge gewann man aus der Mutterlauge nach Entfernung des Hydrazins durch Absaugen; Gesamtausb. 2.6 g vom Schmp. 270° (Zers.). Zur Reinigung kochte man das Hydrazid mit der 10 fachen Menge absol. Alkohol aus und kristallisierte es aus 250–300 Tln. absol. Alkohol zu Prismen vom Schmp. 273–274° (Zers.) um.

b) 3.2 g (7 mMol) getrocknete Acetyl-isobrucinsäure wurden in der gleichen Weise behandelt. Man erhielt 1.7 g Prismen, die nach dem Umkristallisieren aus absol. Alkohol für sich und im Gemisch mit dem nach a) dargestellten Stoff bei 273–274° (Zers.) schmolzen. Kaum Verlust bei 100°/15 Torr.

$C_{23}H_{30}O_4N_4$ (426.5) Ber. C 64.77 H 7.09 N 13.14 Gef. C 64.57 H 7.28 N 12.90.

Ammoniak fällt das Hydrazid aus verd. essigsaurer Lösung in Nadeln.

Curtiusscher Abbau des Isobrucinsäure-hydrazids zum N_4 -Nitroso-methylurethan

2.14 g (5 mMol) Isobrucinsäure-hydrazid löste man bei 0° in 50 ccm 0.2*n* HCl, gab 0.80 g Natriumnitrit in 4 ccm Wasser und danach unter Rühren 50 ccm 0.2*n* HCl von 0° tropfenweise zu. Nach 10 Min. machte man unter Kühlung mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch und schüttelte mehrmals mit insgesamt 100 ccm Chloroform aus. Die gut getrocknete Chloroform-Lösung wurde mit 40 ccm absol. Methanol versetzt, auf dem Dampfbad bis auf 15 ccm eingengt und nach Zusatz von weiteren 15 ccm Methanol 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen schieden sich hellgelbe derbe Polyeder ab, von denen man eine weitere Menge durch Einengen der Mutterlauge gewann; Gesamtausb. 1.95 g vom Schmp. 208° (Zers.). Durch Umkristallisation aus Methanol erhöhte sich der Schmp. auf 211° (Zers.). Verlust bei 140°/15 Torr 2.4%.

$C_{24}H_{30}O_4N_4$ (470.5) Ber. C 61.26 H 6.43 N 11.91 3 OCH₃ 19.78
Gef. C 61.27 H 6.55 N 11.94 OCH₃ 19.46.

Ammoniak fällt das Urethan aus verd. essigsaurer Lösung in kleinen Polyedern. Beim Übergießen mit 10*n* HCl entwickelte die Substanz stürmisch nitrose Gase.

Das Perchlorat kristallisierte aus der verd. essigsäuren Lösung auf Zusatz von 2*n* NaClO₄ in blaßgelben Prismen oder Drusen, die ab 140° langsam schaumig wurden.

Isotetrahydrobrucin aus Tetrahydro-acetylisobrucinsäure

Bei der Darstellung des Tetrahydro-acetylisobrucinsäure-perchlorats hielt man sich im wesentlichen an die Vorschrift von Leuchs u. Mengelberg⁹⁾; die erzielte Ausbeute war indes doppelt so groß: 5.4 g lufttrockene Acetyl-isobrucinsäure (etwa 10 mMol) in 80 ccm 0.2*n* HCl, worin sie nur teilweise gelöst waren, nahmen bei Zimmertemp. i. Ggw. von 150 mg Platinoxid in 2 Stdn. etwa 400 ccm Wasserstoff auf. Man engte die vom Platin befreite Lösung i. Vak. auf 30 ccm ein und fügte überschüss. 2*n* HClO₄ sowie 10 ccm Alkohol zu. Es fielen 4.1 g Tetrahydro-acetylisobrucinsäure-perchlorat, die man aus 50 ccm Wasser zu dreieckigen Blättchen vom Schmp. 240–245° (Zers.) umlöst.

1.3 g des bei 105°/15 Torr getrockneten Perchlorats kochte man 3 Stdn. mit 40 ccm 10-proz. absol.-alkohol. Salzsäure unter Rückfluß, dampfte i. Vak. ein und schüttelte den mit überschüss. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzten Rückstand mehrmals mit Chloroform aus. Die getrocknete Chloroform-Schicht hinterließ den Äthylester als Harz, das man mit absol. Alkohol eindampfte, in 6 ccm absol. Alkohol löste und nach Zugabe von 1.0 ccm Hydrazinhydrat 3 Stdn. unter Rückfluß erhitze. Nach dem Abdestillieren und Absaugen des Alkohols und des überschüss. Hydrazins verblieb ein Harz, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Die 0.65 g Ausgangsstoff entsprechende Menge dieses Harzes erhitze man 2 Stdn. mit 10 ccm *n* HCl auf dem Dampfbad, kochte mit Aktivkohle, machte natronalkalisch und extrahierte mit Chloroform. Der Rückstand der Chloroform-Lösung kristallisierte aus Aceton in 0.15 g derben Prismen, die für sich und im Gemisch mit Isotetrahydrobrucin (Schmp. 253°) bei 252–253° (Zers.) schmolzen.