

PETER ROSEN MUND *) und THEODOR WIELAND

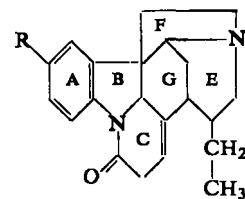
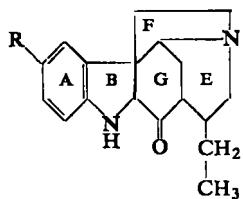
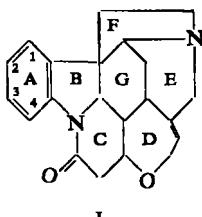
Eliminierung der Ringe C und D aus dem Strychnin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 2. November 1959)

Dihydrodesoxystrychnin wird in 2-Stellung nitriert, an seiner isolierten Doppelbindung mit Osmiumtetroxyd/ NaClO_3 zum Glykol oxydiert und dieses mit Bleitetraacetat zur Ketoverbindung gespalten. Der dabei entstehende Acetaldehyd liefert den Beweis für die β,γ -Stellung der Doppelbindung zum Lactamcarbonyl.

Als vor einigen Jahren die strychninartige Struktur einiger Alkaloide des Calebassencurare¹⁾ erneut zur Diskussion gestellt wurde²⁾ — eine Vermutung, die sich inzwischen durch die Arbeiten P. KARRERS und seiner Schule³⁾ bestätigt hat —, wurden hier Versuche begonnen⁴⁾, Strychnin (I) durch Abbau der Ringe C und D in ein Keton (II) zu verwandeln, das als Vergleichs- und Zwischenprodukt für weitere Synthesen dienen sollte. Nachdem mehrere Versuche zum oxydativen Abbau des „Wieland-Gumlich-Aldehyds“⁵⁾ fehlgeschlagen waren, wandten wir uns dem Dihydrodesoxystrychnin⁶⁾ (IIIa) zu, von dem wir uns eine definiert verlaufende oxydative



Entfernung des ungesättigten Lactamringes ohne besondere Schwierigkeiten versprochen. Es gelang auch, an die C,C-Doppelbindung in IIIa mit Natriumchlorat/ OsO_4 ⁷⁾ zwei Hydroxyle zu addieren und das Glykol mit Perjodsäure zur Dicarbonylverbindung Va aufzuspalten, doch waren alle Anstrengungen ergebnislos, den β -Oxo-

*) Teil der Dissertation. P. ROSEN MUND, Univ. Frankfurt a. M. 1959.

1) H. WIELAND, W. KONZ und R. SONDERHOFF, Liebigs Ann. Chem. **527**, 160 [1937].

2) H. SCHMID, A. EBNOETHER und P. KARRER, Helv. chim. Acta **33**, 1486 [1950]; TH. WIELAND und H. FRITZ, Naturwissenschaften **42**, 297 [1955].

3) K. BERNAUER, F. BERLAGE, W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID und P. KARRER, Helv. chim. Acta **42**, 201 [1959].

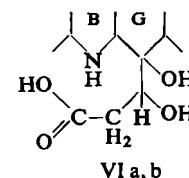
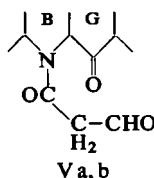
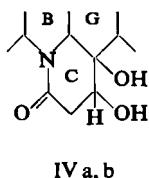
4) Diplomarb. P. ROSEN MUND, Univ. Frankfurt a. M. 1956.

5) H. WIELAND und K. KAZIRO, Liebigs Ann. Chem. **506**, 60 [1932].

6) H. WIELAND und R. G. JENNEN, Liebigs Ann. Chem. **545**, 99 [1940].

7) K. A. HOFMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 3329 [1912].

propionylrest vom Indolin-N hydrolytisch durch Säuren oder Alkali (analog dem Übergang von I in das Salz der Strychninsäure⁸⁾) abzuspalten.



Zur Erleichterung dieser Amidhydrolyse wurde bei III a in die 2-Stellung eine Nitrogruppe eingeführt (III b), die später durch Reduktion zum Amin, Diazotierung und reduktives Verkochen entfernt werden sollte. Nitro-dihydrodesoxystychnin (III b) erhielten wir in befriedigender Ausbeute aus III a durch Zusatz der berechneten Menge von KNO_3 zur Lösung in 70-proz. Schwefelsäure bei 10°. Während die Lactamspaltung am nicht-nitrierten III a sogar durch Sieden in gesättigter amyalkoholischer Kalilauge nur äußerst schwer durchführbar ist und dabei zu einer Mischung undefinierbarer Produkte führt, läßt sich III b mit $n/10$ äthanolischer Kalilauge beim Siedepunkt in wenigen Minuten zum Salz der 2-Nitro-dihydrodesoxystychninsäure hydrolyseren.

Aus III b entstand mit $\text{NaClO}_3/\text{OsO}_4$ das Glykol IV b, in welchem der Lactamring jetzt ebenfalls unter milden Bedingungen alkalisch aufgespalten werden konnte (VI b). Der Ketoaldehyd V b, der aus IV b durch Spaltung mit Perjodat zugänglich ist, widersetzt sich einer einheitlichen Deacylierung durch Erwärmung mit konz. Salzsäure oder verdünnter Lauge. Nach diesem Versuch, bei dem wohl Acylabspaltung eingetreten war, konnte kein definiertes Produkt isoliert werden, vielleicht weil u. a. die reaktionsfähige Methylengruppe der Seitenkette mit den Carbonylgruppen Kondensationsreaktionen eingegangen war.

Deshalb blieb als letzter Ausweg zur Eliminierung der Glieder von Ring C der Versuch einer Glykolspaltung an der Säure VI b. Mit Perjodsäure, die ihr Reaktionsoptimum im sauren Bereich hat, wurde deshalb kein Erfolg erzielt, weil sich im Sauren der Lactamring rascher zu IV b schloß, als die Glykolgruppe gespalten wurde. Hingegen reagierte Bleitetraacetat in 50-proz. Essigsäure so rasch mit VI b, daß aus dem Ansatz die gelben Kristalle der Nitrobase II b isoliert werden konnten. Der als zweites Spaltstück zu erwartende Malonsäurehalbaldehyd wurde als sein Decarboxylierungsprodukt Acetaldehyd in Form des Dinitrophenylhydrazons nachgewiesen. Dies bildet einen eindeutigen chemischen Beweis für die immer noch nicht ganz gesicherte Lage der Doppelbindung in III a, nämlich für die β,γ -Stellung zum Lactamcarbonyl.

Über Raney-Nickel in Essigester läßt sich die Nitrogruppe von II b unter Aufnahme von 3 Moll. H_2 zur Aminogruppe hydrieren. Modell-Versuche zur Diazotierung von 2-Amino-strychnin haben gezeigt, daß die Reaktion prinzipiell durchführbar ist, so daß ihrer Anwendung auf das geschilderte Problem keine Hindernisse im Weg stehen dürften.

Herrn Dr. W. KONZ in der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rh., danken wir herzlich für die Anfertigung größerer Mengen von Dihydrodesoxystychnin.

⁸⁾ J. TAFEL, Liebigs Ann. Chem. 264, 49 [1891].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Dihydrodesoxystychnin-glykol (IVa): 10 g *Dihydrodesoxystychnin (IIIa)* werden in 15 ccm 3*n* Essigsäure auf dem Wasserbad in Lösung gebracht. Nach dem Abkühlen läßt man langsam unter Umschütteln eine konz. wäßr. Lösung von 10 g NaClO₃ einfließen und saugt nach 2 Stdn. die reichliche Kristallisation des Chlorats ab, die mit verd. NaClO₃-Lösung nachgewaschen und im Exsikkator getrocknet wird. Ausb. 13 g. 10 g des Chlorats werden unter schwachem Erwärmen in 1 l dest. Wasser gelöst. 10 g Natriumchlorat werden zugefügt, daraufhin 30 ccm einer OsO₄-Lösung, die folgendermaßen bereitet war:

1 g OsO₄ wird in 10 ccm 2*n* NaOH gelöst, dann mit Wasser auf 250 ccm aufgefüllt. Der zum jedesmaligen Verbrauch aus dieser Lösung entnommene Anteil wird vor dem Zusatz zur Oxydationslösung mit 2*n* Essigsäure auf *pH* 5.5 gebracht.

Der komplette Ansatz wird verschlossen 3–4 Tage bei 60° im Heizschrank aufbewahrt, nach dem Abkühlen mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht und zweimal mit 70 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die nicht in Lösung gegangene Substanz wird durch Absaugen gesammelt und 3 mal mit je 5 ccm Alkohol und mit Äther auf der Nutsche gewaschen und trockengesaugt. Zum Umkristallisieren löst man in der eben notwendigen Menge siedenden Dimethylformamids und fällt mit Wasser (1/3 des Volumens) farblose glitzernde Blättchen vom Schmp. 300°.

C₂₁H₂₆N₂O₃ · 2H₂O (390.5) Ber. C 64.59 H 7.74 N 7.17 Gef. C 64.83 H 6.82 N 7.11

Monoacetylverbindung von IVa: 400 mg IVa werden in 15 ccm absol. Pyridin mit 1 ccm Acetanhydrid 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abdampfen i. Vak. nimmt man mit 5 ccm Wasser auf, fällt mit konz. Ammoniak und schüttelt mit Chloroform aus. Die organische Phase hinterläßt nach dem Abdampfen 430 mg Acetyl derivat, das in der notwendigen Menge heißen Methanols aufgenommen und daraus langsam mit der 3–4fachen Wassermenge gefällt wird. Lanzettförmige Kristalle vom Schmp. 226°, die bei der Acetylbestimmung den für 1 Mol. Acetyl berechneten Wert geben.

Der *Ketoaldehyd Va* wurde nicht analysenrein isoliert. Man erhielt eine mit Dinitrophenylhydrazin fällbare Substanz durch Spaltung von IVa mit Na-Perjodat: 300 mg des Glykols, in 6 ccm 0.5*n* H₂SO₄ gelöst, wurden mit 5 ccm einer 5-proz. wäßr. NaJO₄-Lösung versetzt. Nach 1 Stde. wurde festes Na₂SO₃ eingerührt, bis die braune Jodfarbe verschwunden war. Dann wurde mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht, 3 mal mit Chloroform ausgeschüttelt und danach die wäßr. Lösung mit verd. Essigsäure unter Trübung der Lösung vorsichtig neutralisiert. Beim Reiben mit dem Glasstab schied sich ein pulvriges Niederschlag ab. Dieser löst sich in der Kälte in Dimethylformamid; beim Anreiben fällt er in schwerlöslichen, lanzettförmigen Kristallen aus. Beim Erhitzen tritt ab 186° Zersetzung ein.

C₂₁H₂₄N₂O₃ · 2H₂O (388.4) Ber. C 64.93 H 7.26 N 7.20 Gef. C 63.24 H 6.60 N 7.10

2-Nitro-dihydrodesoxystychnin (IIIb): 10 g IIIa werden in der Siedehitze mit 20 ccm 2*n* H₂SO₄ in Lösung gebracht. Nach dem Abkühlen, wobei manchmal das Sulfat auskristallisiert, wird unterhalb von 40° mit 70 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Bei 0° läßt man sodann eine Lösung von 3 g KNO₃ in 10 ccm Wasser in dem Tempo zutropfen, daß die Temperatur nicht über 10° steigt. Man läßt über Nacht bei 10–14° stehen, gießt dann auf Eis und macht unter Kühlung mit konz. Ammoniak alkalisch. Dabei fällt die Nitroverbindung aus, die nach 1 stdg. Aufbewahren im Eisschrank abgesaugt wird. Nach Umkristallisieren aus Aceton erhält man 6 g gelbe Nadeln vom Schmp. 212°.

C₂₁H₂₃N₃O₃ (365.4) Ber. C 69.05 H 6.34 N 11.50 Gef. C 68.90 H 6.28 N 11.76

Nitro-dihydrodesoxystrychninsäure: Man löst 500 mg der *Nitroverbindung IIIb* in 15 ccm siedendem Alkohol und fügt in der Hitze tropfenweise 5 ccm 2n NaOH zu. Dabei färbt sich die Lösung dunkelrotbraun. Wenn eine Probe, mit der dreifachen Menge Wasser verdünnt, beim Abkühlen keinen Niederschlag mehr absondert, ist die Reaktion beendet. Man fügt 30 ccm Wasser zu, läßt auf die Hälfte einkochen und bringt mit Essigsäure auf p_{H} 6. Beim Anreiben kristallisiert die Säure in gelben glänzenden Schuppen vom Schmp. 212° aus. Ausb. 480 mg.

Nitro-dihydrodesoxystrychnin-glykol (IVb) wird ähnlich dargestellt wie das Glykol IVa. Das aus Essigsäure-Lösung von *IIIb* mit NaClO_3 gefällte Chlorat setzt sich zunächst als Öl ab, von dem man nach kurzer Zeit abgießt. Nach Durchreiben mit wenig Wasser kristallisiert es über Nacht im Eisschrank. Das Chlorat wird abgesaugt, mit wenig Na-Chloratlösung gewaschen und im Exsikkator über KOH und H_2SO_4 getrocknet. In fein gepulvertem Zustand wird es in Wasser von 40° gelöst, in Gegenwart von OsO_4 , wie bei IVa beschrieben, bei 60° oxydiert. Man erhält aus 10 g Chlorat der Nitrobase etwa 3.5 g *Glykol IVb*, das aus Dimethylformamid unter Zusatz von Wasser umkristallisiert werden kann. Schmp. 280° (Zers.).

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ (408.4) Ber. [C 61.73 H 6.41] N 10.29 Gef. C 61.77 H 6.34 N 10.25

Die *Monoacetylverbindung von IVb* wird genau wie beim nichtnitrierten IVa dargestellt und aus Alkohol/Wasser in Kristallen vom Schmp. 260° (Zers.) erhalten.

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ (441.5) Ber. C 62.57 H 6.20 N 9.51 Gef. C 62.93 H 6.30 N 9.21

Nitro-ketoaldehyd Vb: Die Glykolspaltung an IVb wird in ähnlicher Weise wie beim Grundkörper IVa ausgeführt. Nach 2stdg. Einwirkung des Perjodats wird sofort mit konz. Ammoniak versetzt, die klare Lösung mit Chloroform oder Äther mehrmals ausgeschüttelt und dann mit verd. Essigsäure neutralisiert. Beim Reiben mit dem Glasstab fällt ein feinkristalliner orangefarbener Niederschlag, der in wäßr. Säuren und Alkalien löslich ist. Es gelang nicht, ihn in analysenreiner Form zu erhalten.

Nitro-dihydrodesoxystrychnin-glykolsäure (VIb): 0.1 g des *Nitroglykols IVb* werden in 3 ccm Alkohol in der Hitze suspendiert. Man versetzt die heiße Flüssigkeit langsam tropfenweise mit 1.5 ccm wäßr. Natronlauge, wobei die Suspension nach wenigen Minuten homogen wird. Nun gibt man die doppelte Menge Wasser zu und destilliert auf die Hälfte des Gesamtvolumens ab. Beim Neutralisieren mit 2n Essigsäure auf p_{H} 6 scheiden sich glitzernde, goldgelbe Blättchen ab. Ausb. 90 mg. Beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhren tritt Lactamringschluß zum Ausgangsglykol IVb ein.

Spaltung von VIb mit Bleitetraacetat: 200 mg *Nitroglykolsäure VIb* werden in 1.5 ccm Wasser unter Zusatz derselben Menge Eisessig gelöst. Man fügt rasch 200 mg trockenes Bleitetraacetat zu und röhrt unter Kühlung mit Leitungswasser kräftig bis zur Auflösung um. Dann setzt man 1 ccm 2n H_2SO_4 zu, filtriert nach 30 Min. vom Bleisulfat ab und macht das Filtrat ammoniakalisch. Dann wird 4 mal mit je 25 ccm Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Extrakte werden 4 mal mit 25 ccm Wasser gewaschen, nun wird kurz über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i. Vak. rasch verdampft. Der Rückstand wird in wenig Chloroform gelöst, auf eine 10 cm hohe Säule von 2 cm Durchmesser aus Al_2O_3 „Woelm“, Aktivitätsstufe I, neutral, aufgegeben und mit Chloroform so lange entwickelt, bis sich die rascher wandernde orangegelbe Zone des gewünschten Produktes von den langsam oder garnicht wandernden braunen Verunreinigungen genügend weit abgetrennt hat. Die Säule wird hierauf herausgedrückt, die gelbe Zone für sich nach dem Abdampfen des Chloroforms 6 mal mit dem doppelten Volumen eines Gemisches von Aceton/Wasser (7:3) eluiert. Die Lösung engt man i. Vak. ein, bis das Aceton verdampft ist. Dabei trübt sich die Lösung und scheidet bald grüngelbe Kri-

stalle ab, die abgesaugt und getrocknet werden. Rohausbeute: 40 mg. Man löst heiß in Benzol, setzt Petroläther hinzu und erhält gelbe Nadeln vom Schmp. 202–203°.



Die Substanz gibt aus 2*n* HCl mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin nach 2 Tagen gelbe Nadeln, die nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 119–120° schmelzen.

Nachweis von Acetaldehyd: Das Filtrat der PbSO₄-Fällung eines Spaltansatzes wird mit Wasserdampf in eine mit salzsaurer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung beschickte Vorlage destilliert. Der Niederschlag gibt nach dem Umkristallisieren aus aldehydfreiem Alkohol mit einer authent. Probe des Acetaldehydderivats keine Schmp.-Depression (167°) und zeigt im Chromatogramm mit Cyclohexan/Dimethylformamid auf dimethylformamid-getränktem Papier⁹⁾ denselben *R*_f-Wert.

⁹⁾ J. GASPARIČ und M. VEČERA, Chem. Listy 51, 287 [1957]; C. A. 51, 6437 [1957]; Z. analyt. Chem. 158, 227 [1957].

GERHART JANDER und HERBERT KNAUER

Über die Einwirkung von Aluminiumchlorid auf Ameisensäure-äthylester

Aus dem Anorganisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg

(Eingegangen am 12. November 1959)

Aluminiumchlorid bildet mit Ameisensäure-äthylester im Mol.-Verhältnis 1:1 einen Komplex, dessen Lösungen in Diäthyläther oder Ameisensäure-äthylester den elektrischen Strom ausgezeichnet leiten. Der Komplex spaltet bei der elektrolytischen Dissoziation Wasserstoffionen und Chlorionen ab.

Aluminiumchlorid ist in Ameisensäure-äthylester unter erheblicher Wärmetönung¹⁾ gut löslich; die Lösung leitet den elektrischen Strom ausgezeichnet, während der reine wasserfreie Ameisensäure-ester nur sehr schlecht leitet.

Um die Reaktion zwischen Aluminiumchlorid und dem Ester näher zu untersuchen, wurde Aluminiumchlorid mit Ameisensäure-äthylester konduktometrisch titriert; es wurde in wasserfreiem Diäthyläther gelöst und in der Meßzelle vorgelegt, der Ester wurde aus einer Mikrobürette zugegeben.

Die gute Anfangsleitfähigkeit wird durch einen Aluminiumchlorid-Äther-Komplex^{2,3)} bewirkt, der überwiegend Chlor- und Aluminiumionen abspaltet. Bei der Zugabe des Esters stellt sich sofort eine höhere Leitfähigkeit ein. Es müssen also mehr oder besser leitende Ionen entstanden sein. Bei einem Mol.-Verhältnis 1:1 zeigt die

¹⁾ 1.25 g Aluminiumchlorid lösen sich in 50 ccm Ameisensäure-äthylester unter Abgabe von etwa 41.5 cal.

²⁾ G. JANDER und H. KNAUER, Z. anorg. allg. Chem. 287, 138 [1956].

³⁾ W. MENZEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1055 [1942].