

296. $\Delta^{3,5}$ -Cholestadienon-(7)

von P. Karrer und A. R. Naik.

(29. X. 48.)

Wir haben kürzlich über das Vorkommen der im Titel genannten Verbindung in Rindsleber berichtet¹⁾. Leider ist dabei übersehen worden, dass dieselbe Substanz schon früher aus anderen Organen erhalten worden ist, nämlich aus Schweinetestes²⁾, aus Schweinemilz³⁾, aus verkalkten Aorten des Menschen⁴⁾ und aus dem Unverseifbaren des Wollfettes⁵⁾.

Chemisches Institut der Universität, Zürich.

297. Strychnos-Alkaloide9. Mitteilung⁶⁾.**Über die Zurückverwandlung von Isostrychnin in Strychnin**

von V. Prelog, J. Battegay und W. I. Taylor.

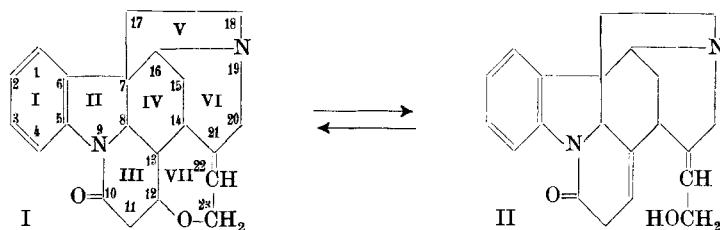
(30. X. 48.)

Das Strychnin geht verhältnismässig leicht durch Erhitzen mit alkalischen⁷⁾ oder sauren Reagentien⁸⁾ in das Isostrychnin über. Nach den Untersuchungen von *H. Leuchs* und *H. Schulte*⁹⁾ sowie von *H. Wieland* und Mitarbeitern¹⁰⁾ und auf Grund der neuen Strychnin-Formel I¹¹⁾ lässt sich die Beziehung von Isostrychnin zum Strychnin durch die Formel II wiedergeben.

Die β, γ -Stellung der Doppelbindung zur Carbonyl-Gruppe im Ring III des Isostrychnins wurde in Analogie zum Isovomicin ange-

¹⁾ Helv. **31**, 1617 (1948).²⁾ L. Ruzicka und V. Prelog, Helv. **26**, 975 (1943).³⁾ V. Prelog, L. Ruzicka und P. Stein, Helv. **26**, 2222 (1943).⁴⁾ E. Hardegger, L. Ruzicka und E. Tagmann, Helv. **26**, 2205 (1943).⁵⁾ D. Daniel, E. Lederer und L. Velluz, Bl. Soc. chim. biol. **27**, 218 (1945).⁶⁾ 8. Mitt. Helv. **31**, 1178 (1948).⁷⁾ Barytwasser: H. Gal und A. Etard, Bl. [2] **31**, 98 (1879); Wasser bei 160—180° im Einschlussrohr: A. Bacovescu und A. Pictet, B. **38**, 2787 (1905); methanolisches Ammoniak: H. Leuchs und R. Nitschke, B. **55**, 3171 (1922).⁸⁾ Bromwasserstoffssäure: H. Wieland und R. G. Jennen, A. **545**, 99 (1940).⁹⁾ Saure Hydrolyse des mit Bromwasserstoffssäure primär gebildeten Brom-desoxy-isostrychnin-hydrobromids: H. Leuchs und H. Schulte, B. **75**, 573, 1523 (1942).¹⁰⁾ Vgl. R. Huisgen und H. Wieland, A. **555**, 10 (1943), sowie A. **556**, 157 (1944).¹¹⁾ R. Robinson, Exper. **2**, 28 (1946). Nummerierung nach R. B. Woodward und W. J. Brehm, Am. Soc. **70**, 2109 (1948).

nommen. Dieses letztere gibt mit Benzaldehyd und Piperidin sehr leicht ein gelbes Benzal-Derivat, was für die Anwesenheit einer reaktiven Methylen-Gruppe in Stellung 11 spricht¹⁾. Den Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme bildet das von uns aufgenommene Absorptionsspektrum des Isostrychnins im Ultravioletten, welches demjenigen des Strychnins und des Strychninolons b gleicht und nicht dem davon stark verschiedenen Absorptionsspektrum des Strychninolons a ähnlich ist, bei dem die Doppelbindung in α, β -Stellung zur Carbonyl-Gruppe liegt²⁾.



Die Doppelbindung in Strychninolon b lässt sich verhältnismässig leicht in die konjugierte α, β -Stellung verschieben, wobei das mit dem Strychninolon a stereoisomere Strychninolon c entsteht. Wir haben nun versucht, eine analoge Reaktion bei Isostrychnin zu erzwingen. Beim Erhitzen von sehr sorgfältig gereinigtem Isostrychnin mit alkoholischer Kalilauge unter den Bedingungen, unter welchen aus dem Strychninolon b das Strychninolon c gebildet wird, wurde jedoch als einziges krystallines Reaktionsprodukt in einer Ausbeute von etwa 20% der Theorie das Strychnin isoliert. Die nichtkrystallisierenden Anteile des Reaktionsproduktes besitzen ein Absorptionsspektrum, welches gegen die Entstehung eines dem Strychninolon c analogen Produktes in grösseren Mengen spricht.

H. Wieland und *M. Thiel*³⁾ erhielten beim Erhitzen von Isovomicin mit Bromwasserstoffsäure das Vomicin zurück, jedoch in so kleiner Ausbeute, dass ihr Versuch nicht überzeugend wirkte. Die von uns durchgeföhrte Zurückverwandlung von Isostrychnin in das Strychnin, welche einige Male wiederholt wurde, zeigt jedoch eindeutig, dass sich der 7-gliedrige sauerstoffhaltige Ring VII, welcher in den Iso-Alkaloiden der Strychnos-Reihe geöffnet ist, wieder verhältnismässig leicht schliessen lässt.

Der eine von uns (*W.I.T.*) dankt dem *Council of Scientific and Industrial Research*, New Zealand, für ein National Research Scholarship.

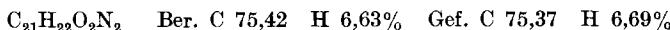
¹⁾ Aus Isostrychnin konnten dagegen *H. Leuchs* und *H. Schulte* [B. **76**, 1038 (1943)] kein normales gelbes Benzal-Derivat erhalten. Mit Natrium-methylat als Kondensationsmittel entsteht ein farbloses Benzal-Derivat. Über die Konstitution der farblosen Benzal-Derivate in der Strychnin-Reihe vgl. *L. G. Briggs*, *H. T. Openshaw* und *R. Robinson*, Soc. **1946**, 903.

²⁾ Vgl. *V. Prelog*, *S. Szpilfogel* und *J. Battegay*, Helv. **30**, 366 (1947).

³⁾ A. **550**, 289, 293 (1942). Aus 5 g Isovomicin liessen sich 50 mg Vomicin gewinnen.

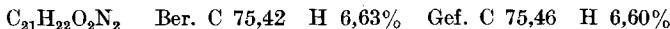
Experimenteller Teil¹⁾.

Das Isostrychnin (II), welches nach *H. Leuchs* und *H. Schulte*²⁾ durch Hydrolyse von Brom-desoxy-isostyrchinin-hydrobromid mit n. Schwefelsäure gewonnen worden war, bildete nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester-Äther farblose Nadeln vom Smp. 226—227° (im Hochvakuum). Vor der Verwendung wurde 1,0 g des Isostrychnins in Chloroform-Lösung sorgfältig über 60 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert. Das chromatographisch einheitliche Präparat zeigte ein $[\alpha]_D^{18} = +26,5^\circ (\pm 3^\circ)$ ($c = 0,794$ in absolutem Alkohol).



Das in alkoholischer Lösung aufgenommene Absorptionsspektrum zeigte die für das Strychnin charakteristische Absorptionsmaxima bei 285 m μ ($\log \epsilon = 3,6$) und 255 m μ ($\log \epsilon = 4,2$)³⁾.

0,5 g des reinen Isostrychnins wurden 6½ Stunden mit einer Lösung von 0,5 g Kaliumhydroxyd in 25 cm³ Alkohol am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum eingeengt, mit Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der harzige Rückstand, welcher nach dem Eindampfen der mit Kaliumcarbonat getrockneten Chloroform-Auszüge zurückblieb, wog 0,47 g und besass ein $[\alpha]_D^{18} = -139^\circ (\pm 3^\circ)$ ($c = 0,66$ in absolutem Alkohol). Es wurde in Chloroform gelöst und an 28 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert. Aus den Chloroform-Eluaten (0,10 g) erhielt man farblose Nadeln, welche nach Umlösen aus Chloroform-Äther bei 278—279,5° (im Hochvakuum) schmolzen und mit Strychnin (I) keine Schmelzpunktserniedrigung gaben; $[\alpha]_D^{17,5} = -145^\circ (\pm 3^\circ)$ ($c = 0,742$ in Chloroform)⁴⁾.



Die späteren mit Chloroform-Methanol (100 : 1) eluierten Anteile (0,36 g) bildeten ein gelb gefärbtes Harz, welches in alkoholischer Lösung ein Absorptionsmaximum bei 345 m μ besass.

Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

Zusammenfassung.

Das Isostrychnin (II) lässt sich durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge teilweise in das Strychnin (I) zurückverwandeln.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ B. 75, 577 (1942): Smp. 223—224° (Vak.), $[\alpha]_D^{18} = +27,6^\circ$ (2,7% in absolutem Alkohol), $+25,4^\circ$ (4,4%).

³⁾ Vgl. Helv. 30, 367 (1947). Fig. 1, Kurve 2.

⁴⁾ K. Warnat, Helv. 14, 1007 (1931), gibt an: $[\alpha]_D^{18} = -139,3^\circ$ (in Chloroform).