

- [5] 58. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: A. HOFMANN, H. OTT, R. GRIOT, P. A. STADLER & A. J. FREY, *Helv.* **46**, 2306 (1963).
- [6] 61. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: P. A. STADLER, A. J. FREY, H. OTT & A. HOFMANN, *Helv.* **47**, 1911 (1964).
- [7] 62. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: W. SCHLIENTZ, R. BRUNNER, P. A. STADLER, A. J. FREY, H. OTT & A. HOFMANN, *Helv.* **47**, 1921 (1964).
- [8] P. CHANG & SHAO-LAN WU, *Scientia sinica* **6**, 279 (1957) [Chem. Abstr. **52**, 2022f. (1958)]; K. M. HAMMOND, N. FISHER, E. N. MORGAN, E. M. TANNER & C. S. FRANKLIN, *J. chem. Soc.* **1957**, 1064.
- [9] M. CONRAD & C. A. BISCHOFF, *Liebigs Ann. Chem.* **204**, 144 (1880).
- [10] S. O. LAWESSON, T. BUSCH & G. BERGLUND, *Acta chem. scand.* **75**, 260 (1961).
- [11] 57. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: P. A. STADLER, A. J. FREY & A. HOFMANN, *Helv.* **46**, 2300 (1963).
- [12] A. T. MCPHAIL, G. A. SIM, A. J. FREY & H. OTT, *J. chem. Soc. [B]* **1966**, 377.
- [13] 24. Mitteilung über Mutterkornalkaloide: A. STOLL, A. HOFMANN & TH. PETRZILKA, *Helv.* **34**, 1544 (1951).

160. Die Chemie des WIELAND-GUMLICH-Aldehyds und seiner Derivate [1]

136. Mitteilung über Alkaloide [2]

von J. R. Hymon, H. Schmid, P. Karrer

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich und

A. Boller, H. Els, P. Fahrni und A. Fürst

Chemische Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO., AG, Basel

(25. VI. 69)

Summary. The course of the reactions involved in the process of degradation of strychnine (**1**) to WIELAND-GUMLICH aldehyde (WGA) (**2**), first performed by WIELAND, KAZIRO & GUMLICH, has been elucidated. 23-Isonitrosostrychnine hydrochloride (**9a**) upon treatment with thionyl chloride undergoes a fragmentation (2nd order BECKMANN rearrangement), thus furnishing N(a)-cyanoformyl-WGA hydrochloride (**14a**). On heating in an acidic medium, the latter compound is transformed – at least partially *via* the cyclic urethane **15** – into WGA (**2**), which is an important key-intermediate in the syntheses of strychnine and curare alkaloids. The compound **2** can now be obtained in high purity and good yield.

A corresponding degradation has been realized with quaternary analogues (**27** → **3**) as well as with 10-chlorostrychnine (**58** → **62**).

10-Chlorostrychnine (**58**) was prepared by chlorination of strychnine with chlorine in conc. hydrochloric acid according to LEUCHS & STEINBORN. As by-products of the reaction, 10,15-dichlorostrychnine (**59**) and 10,15,19-trichlorostrychnine (**60**) could be identified.

Starting from WGA a series of derivatives have been prepared. Special mention is made of the two epimeric methyl ethers **18** and **19**. The absolute configuration at the centre 17 of WGA and of these two substances has been established by optical comparisons of 3 epimeric pairs.

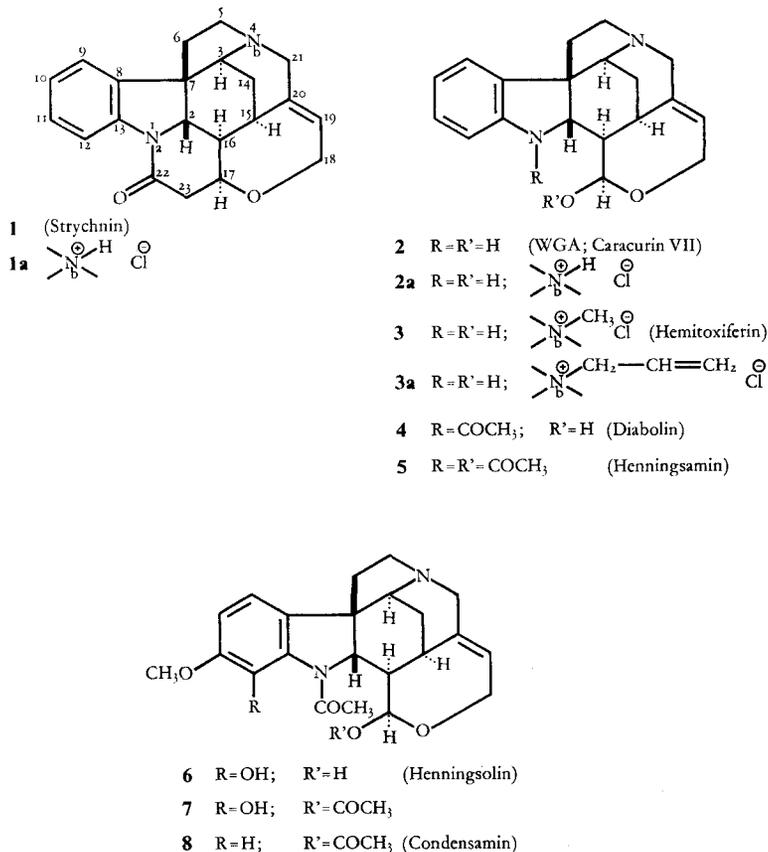
The methyl ether **18**, by-product «**B**», is obtained if methanol is used in working up the BECKMANN rearrangement products of 23-isonitrosostrychnine hydrochloride (**9a**).

A second by-product, «**A**», results by working up under alkaline conditions. This compound has the structure **44** with inverted configuration at centre 16. Degradation of **44** under controlled conditions leads either to WG-diol (**42**) or to 16-*epi*-WG-diol (**51**).

Besides «**A**» and «**B**» a series of by-products and intermediates (**16**, **17**, **11a**, **22**, **23**, **24** and **25**) could be detected in the course of the process of strychnine degradation.

Im Jahre 1933 haben WIELAND, GÜMLICH & KAZIRO [3] [4] beim Abbau von Strychnin (**1**) das C₁₉-Bruchstück **2**, den sog. «WIELAND-GÜMLICH-Aldehyd»¹⁾ erhalten. Die Aldehyd-Gruppe in **2** ist in einer cyclischen Halbacetal-Funktion, ähnlich der in Aldosen, maskiert.

Der WGA nimmt unter den Alkaloiden der Strychnin-Gruppe eine zentrale Stellung ein. Unter dem Namen Caracurin VII wurde er aus den südamerikanischen Strychnaceen *S. toxifera* und *S. subcordata* isoliert²⁾. In der ersteren ist auch sein N(b)-Methosalz **3** = Alkaloid A-8 = Hemitoxiferin



= Caracurin-VII-methosalz aufgefunden worden. Als einfache Abkömmlinge des WGA seien die Alkaloide Diabolin (**4**) aus verschiedenen *Strychnos*-Arten, ferner das O-Acetyldiabolin (= Henningsamin) (**5**), die im Benzolkern substituierten Alkaloide Henningsolin (**6**) und dessen O-Acetyl-Derivat **7** sowie das Condensamin (**8**) erwähnt.

Derivate des WGA mit geöffnetem 7-Ring sind das C-Fluorocurarin aus *Calebassencurara* und verschiedenen südamerikanischen *Strychnos*-Arten sowie dessen N(b)-Norverbindung aus *Diplorrhynchus condylocarpon* ssp. *mossambicensis* und *Vinca erecta*.

¹⁾ Im weiteren mit WGA abgekürzt.

²⁾ Angaben über Vorkommen und Strukturaufklärung der Alkaloide sind den Zusammenfassungen von HESSE [5], BATTERSBY & HODSON [6] und SMITH [7] entnommen.

Zahlreich sind auch die Alkaloide mit dem Skelett des WGA (**2**), deren C-Atom 17 auf einer höheren oder niedrigeren Oxydationsstufe steht. Es seien hier nur die Alkaloide Geissoschizolin und Akuammicin erwähnt.

Eine beherrschende Rolle nimmt der WGA (**2**) bzw. sein N(b)-Methosalz **3** für die Synthese der aus südamerikanischen Strychnosarten und Calebassencurare isolierten dimeren Curare-Alkaloide (vgl. [5–8] sowie eine spätere Mitteilung) ein.

Einzige brauchbare Quelle für den WGA (**2**) ist das leicht zugängliche Strychnin (**1**), dessen Abbau zu **2**³⁾, dabei auftretende Nebenprodukte sowie Derivate des WGA nachfolgend näher beschrieben werden. Die frühere Formulierung des Strychnin-Abbaues [3] [4] musste dabei revidiert werden.

1. Der Abbau des Strychnins (**1**) zum WGA (**2**)

Der Abbau von **1** beginnt mit der Herstellung von Isonitrosostrychnin (**9**), das sowohl als Base wie als Hydrochlorid **9 a** kristallisiert [3]; vgl. [10] [11]⁴⁾. Das Hydrochlorid ergibt nach WIELAND & KAZIRO [4] mit Thionylchlorid ein Umlagerungsprodukt, aus dem durch Hydrolyse in 50- bis 70-proz. Ausbeute eine Verbindung $C_{21}H_{21}N_3O_3$, HCl resultiert.

Dieser Substanz ist die Hydrochlorid-Form **10 a** der Carbaminsäure-Struktur **10** zugewiesen worden [3]⁵⁾. Die freie Carbaminsäure **10** liess sich aus dem Hydrochlorid durch Neutralisation mit Lauge oder Ammoniak erhalten.

Durch Erhitzen der Verbindung $C_{21}H_{21}N_3O_3$, HCl mit Wasser wird Kohlendioxid und nach Zusatz von Barytwasser auch noch Blausäure abgespalten. So resultiert nach [4] WGA (**2**) in 30 bis 40-proz. Ausbeute. Nach [10] (Verkochen mit Natriumacetat-Lösung) soll **2** in 33% Ausbeute gewinnbar sein. Nach eigenen und den Erfahrungen anderer Autoren [11] liegt die Ausbeute aber höchstens bei ca. 20%. Um ein reines Produkt zu erhalten, ist Chromatographie des Aldehydes an Aluminiumoxid notwendig⁶⁾.

Eine genauere Untersuchung⁷⁾ der von WIELAND & KAZIRO hergestellten Verbindung $C_{21}H_{21}N_3O_3$, HCl zeigte, dass ihr nicht die Konstitution **10 a**, sondern **14 a** des N(a)-Cyanformyl-WGA-hydrochlorides zukommt:

1. Das UV.-Spektrum mit Maxima bei 278 ($\log \epsilon = 3,85$) und 290 nm ($\log \epsilon = 3,83$) ist nicht ohne weiteres einem bekannten Chromophortyp zuzuordnen.

2. Beim Erhitzen von **14 a** mit 1N Salzsäure entstand unter Abspaltung von Blausäure und Kohlendioxid, mindestens zum Teil *via* 23-Oxastrychnin (**15**), in 60–75% Ausbeute recht reiner WGA (**2**), der zur weiteren Reinigung ohne Chromatographie direkt umkristallisiert werden kann. Behandlung von **14 a** mit Wasserdampf bei 120°

³⁾ Die Partialsynthese von Strychnin aus **2** haben ANET & ROBINSON [9] durchgeführt.

⁴⁾ Im experimentellen Teil ist eine Vorschrift zur Gewinnung von reinem **9 a** in einer Ausbeute von 70–75% wiedergegeben.

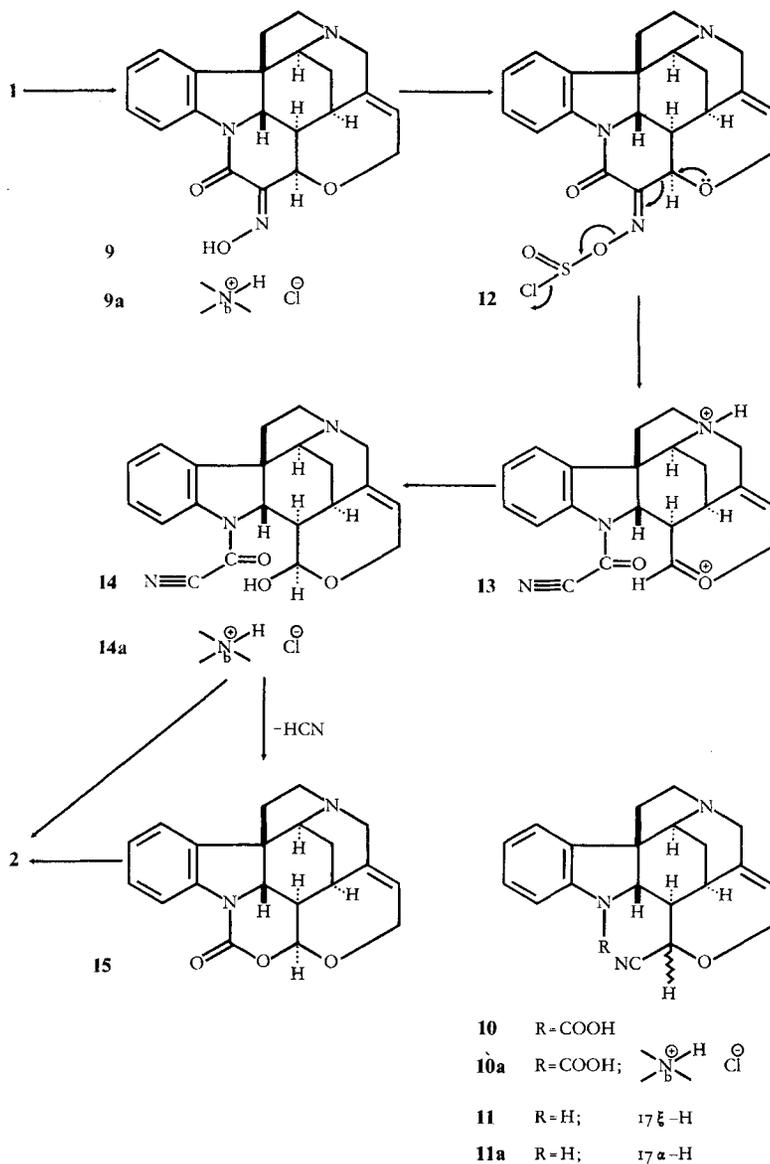
⁵⁾ Das Hydrochlorid wurde aus Methanol umkristallisiert. Aus der Mutterlauge liess sich nach Zusatz von Alkali eine Verbindung vom Smp. 258–259° isolieren, die als **11** formuliert wurde [4]. Sehr wahrscheinlich handelt es sich aber um WGA-methyläther (**19**).

⁶⁾ In diesem Zusammenhang sei erwähnt (vgl. [11]), dass WGA mit chlorierten Kohlenwasserstoffen (Chloroform, Methylenchlorid) am N(b) leicht quaternisiert wird. Sehr wahrscheinlich sind aber hierfür bromhaltige Verunreinigungen ($CHBrCl_2$ im Chloroform) verantwortlich.

⁷⁾ UV.-Spektrien, wenn nicht anders angegeben, in 95-proz. Äthanol. NMR.-Spektrien in $CDCl_3$, $(CD_3)_2SO$ oder D_2O mit Tetramethylsilan als internem bzw. externem Standard (für D_2O in CCl_4); *S* = Singulett, *D* = Dublett, *T* = Triplett, *Q* = Quartett, *M* = Multiplett. Im theoretischen Teil werden nur die allerwichtigsten Daten der einzelnen Verbindungen aufgeführt; die genauen Charakterisierungen sind im experimentellen Teil wiedergegeben.

(Badtemperatur) und einem pH von 3-3,5 lieferte WGA in 96% Ausbeute. - Wurde die Hydrolyse mit ca. 3N Salzsäure ausgeführt, so liess sich, wenn auch nur in geringer Ausbeute, Oxalsäure isolieren. Dieses reproduzierbare, mit reinstem **14a** wiederholt ausgeführte Experiment widerlegt die Strukturformel **10a** für das Zwischenprodukt und legt dafür die Konstitution **14a** nahe.

3. Die wässrige Lösung von **14a** lieferte mit Hydrogencarbonat die wenig beständige freie Base **14**, Smp. 131-132° (Zers.). UV.- und IR.-Spektrum entsprechen weit-

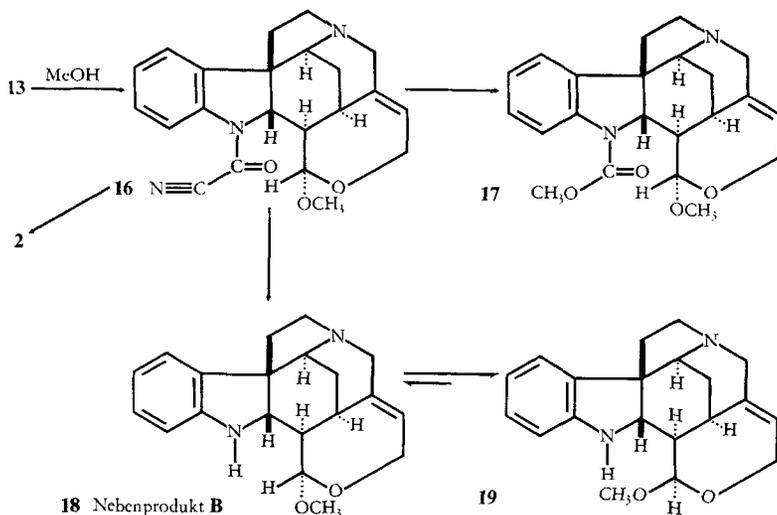


gehend denen des Hydrochlorids. Im IR.-Spektrum (CHCl_3) sind namentlich die Banden bei 2232 ($-\text{C}\equiv\text{N}$) und 1669 cm^{-1} ($>\text{N}-\text{CO}-\text{C}\equiv\text{N}$) von Interesse. – Beim längeren Erhitzen von **14** auf $85-100^\circ$ oder Stehenlassen in schwach alkalischer Lösung resultierte neben wenig WGA (**2**) und einem andern Stoff unter Abspaltung von Blausäure zur Hauptsache das 23-Oxastrychnin (**15**). Die Verbindung besitzt die auch massenspektrometrisch erwiesene Molekularformel $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, die UV.-Absorption eines N(a)-Acylindolins und im IR. (CHCl_3) eine Bande bei 1726 cm^{-1} ($>\text{N}-\text{CO}-\text{OR}$). Das NMR.-Spektrum (CDCl_3) ist wie folgt zu beschreiben: 7,77 ppm (*D* mit Feinaufspaltung; $J \approx 6,5\text{ Hz}$; 1 H; H-C(12)); 6,7–7,5 ppm (*M*; 3 H (aromat.)); 5,8 ppm (*M*; H-C(19)); 5,5 ppm (*D*; $J \approx 2,5\text{ Hz}$; H-C(17)). Beim Erhitzen mit 1N Schwefelsäure oder durch Wasserdampfbehandlung bei pH 3–3,5 geht **15** unter Abspaltung von Kohlendioxid in WGA (**2**) über (Ausbeute 74 bzw. $>95\%$).

Bei der Einwirkung von Thionylchlorid auf **9a** tritt demnach nicht eine eigentliche BECKMANN'sche Umlagerung, sondern eine Fragmentierung (BECKMANN'sche Umlagerung II. Art) über **13** als Zwischenprodukt ein. Die Umwandlung von **9a** in **14a** ist nur möglich, wenn die $>\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ -Gruppe die angegebene Geometrie besitzt [12].

Im WGA (**2**) ist die OH-Gruppe am C-17 β -ständig, d. h. äquatorial (siehe auch Abschnitt 3.2.). Es ist anzunehmen, dass diese Anordnung die thermodynamisch stabilere ist. Falls auch in **14** und **14a** die Stereochemie des Zentrums 17 thermodynamisch kontrolliert ist, so ist auch hier die OH-Gruppe β -ständig. In **15** ist diese Konfiguration des Zentrums **17** schon aus sterischen Gründen sehr wahrscheinlich; auch die vicinale Kopplungskonstante des Dubletts für das Proton an C-17, nämlich 2,5 Hz, spricht dafür.

Das bei der Fragmentierung von **9a** postulierte Zwischenprodukt **13** liess sich in Form des N(a)-Cyanformyl-17-*epi*-WGA-methyläthers (**16**), $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$, OCH_3 , abfangen, wenn nach dem Abdampfen des Thionylchlorids der Reaktionsrückstand mit Methanol versetzt wurde. Die als freie, dünnschichtchromatographisch einheitliche Base charakterisierte kristalline Verbindung zeigt die erwarteten UV.- und IR.-Ab-



sorptionen (s. exper. Teil). Das NMR.-Spektrum (CDCl_3) weist darauf hin, dass **16** entweder konfiguratativ am Zentrum **17** oder konformationell ein ca. 1:1-Gemisch darstellt: z. B. ist die Region zwischen 4,85 und 4,4 ppm sehr kompliziert (hier absorbieren die Protonen an den C-Atomen **2**, **17** und **1** Proton am C-**18**); ferner werden zwei verschiedene Methoxylsignale (jedes $< 2\text{H}$) beobachtet. Die mit wässrigem Ammoniak durchgeführte Hydrolyse von **16** ergab in 51% Ausbeute den reinen 17-*epi*-WGA-methyläther (**18**) (= Nebenprodukt «**B**»); vgl. Abschnitt 3.1.); die epimere Verbindung **19** entstand *nicht*. Schon jetzt sei erwähnt, dass **19** thermodynamisch stabiler ist als **18**. **19** wird ferner unter den Bedingungen, bei welchen die Hydrolyse von **16** ausgeführt worden ist, nicht isomerisiert. In **16** ist die Methoxylgruppe somit α -ständig; das NMR.-Spektrum zeigt also ein Konformerengemisch an.

Modellbetrachtungen zeigen, dass die Anlagerung von Methanol an **13** von der sterisch offenen α -Seite her wesentlich leichter erfolgen kann. Die Reaktionsbedingungen sind derart, dass eine Epimerisierung des Zentrums **17** ausgeschlossen ist (vgl. die Angaben im Abschnitt 3.1. über das Verhalten von **18** und **19**). **16** repräsentiert somit das Produkt der kinetisch kontrollierten Reaktion von **13** mit Methanol.

Bei der Hydrolyse von **16** mit 1N Salzsäure oder der Wasserdampfbehandlung bei pH ca. 3 entstand WGA (**2**) und bei der Methanolyse in Gegenwart von Natriumacetat bildete sich in guter Ausbeute das Carbaminsäureester-Derivat **17**, $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Der Stoff besitzt ein N-Acylindolin-Chromophor und zeigt im IR. (CHCl_3) die $>\text{N}-\text{COOCH}_3$ -Absorption bei 1695 cm^{-1} .

Nach der Formulierung von WIELAND & KAZIRO müssten sowohl **16** als auch **17** ein N-Methoxycarbonyl-indolin-Chromophor besitzen, d. h. praktisch dieselben UV.-Spektren ergeben. **16** lässt jedoch, ähnlich wie **14a**, Maxima bei 279 ($\log \epsilon = 3,77$) und 294 nm ($\log \epsilon = 3,79$) erkennen, während **17** Maxima bei 242 ($\log \epsilon = 3,71$) und 280 nm ($\log \epsilon = 2,94$) aufweist. Auch die C=O-Absorptionen im Infrarot sind deutlich verschieden: in **16** bei 1667 cm^{-1} und in **17** bei 1695 cm^{-1} .

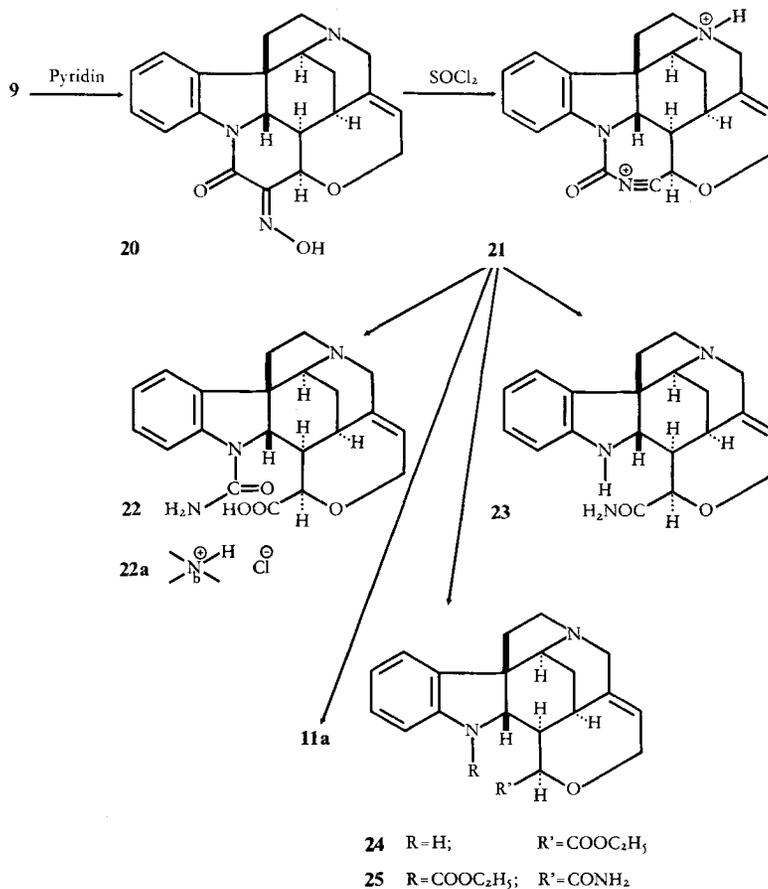
Beim Eintropfen der Reaktionsmischung aus **9a** und Thionylchlorid in Isopropanol, gefolgt von Erhitzen, entstanden gemäss dünnenschichtchromatographischer Analyse die den Verbindungen **16** und **18** entsprechenden Isopropyläther (massenspektrometrische Evidenz).

Das aus Strychnin erhaltene Isonitroso-Derivat besteht vermutlich nicht ausschliesslich aus der *syn*-Form **9**, sondern enthält als Beimengung noch die *anti*-Form **20**. Wurde nämlich die nach dem Abfiltrieren des Cyanformyl-WGA-hydrochlorids (**14a**) erhaltene Lösung bei pH 3 mit Wasserdampf behandelt, so liessen sich nach Alkalisierung, Extraktion mit *n*-Butanol und präparativer Dünnschichtchromatographie (Alox, Chloroform/Äthanol) in kleinen Mengen die folgenden Verbindungen abtrennen und massenspektrometrisch bzw. dünnenschichtchromatographisch identifizieren: **11a**, **22**, **23** sowie N(a)-Butoxycarbonyl-WGA und der «dimere WGA» (Caracurin V [5]). Das Nitril **11a** liess sich im Filtrat von **14a** schon vor der Wasserdampfbehandlung nachweisen.

WIELAND & KAZIRO [4] haben angegeben, dass bei der Behandlung der freien Isonitrosostrychnin-Base (**9**) mit Thionylchlorid relativ wenig «Carbaminsäurenitrilhydrochlorid» (**10a**) – es handelt sich *de facto* um die Verbindung **14a** – entsteht, sondern zur Hauptsache ein Harnstoff-Derivat $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$, das als Hydrochlorid in gel-

ben Prismen vom Smp. 270–272° (Zers.) kristallisiert. Der freie Harnstoff schmilzt bei 275–276°; für die Verbindung wurde Formel **22** vorgeschlagen.

Bei der Wiederholung dieses Experimentes mit **9** und einem grossen Überschuss an Thionylchlorid resultierte aber praktisch ausschliesslich N(a)-Cyanformyl-WGA-hydrochlorid (**14a**) neben Spuren von **22a**. Die Angaben von WIELAND & KAZIRO



konnten somit in quantitativer Hinsicht nicht bestätigt werden. Erst als man die Umlagerung in Gegenwart von Pyridin (oder einem anderen tertiären Amin) ausführte, liess sich neben 53% **14a** in 20% Ausbeute das von WIELAND & KAZIRO beschriebene Hydrochlorid vom Smp. 270–272° isolieren. Die physikalischen Daten zeigen, dass die Struktur **22** korrekt ist. Die alternative Formel – mit –COOH an N(a) – ist schon wegen der Beständigkeit von **22** auszuschliessen.

Die Entstehung von **22** hat man sich so vorzustellen, dass aus **9** durch BECKMANN'sche Umlagerung I. Art zunächst das Zwischenprodukt **21** bzw. dessen Äquivalent resultiert und dass dann Hydrolyse zu **22** erfolgt. Die Bildung von **21** erfordert aber die Konfiguration **20** der Oximino-Gruppe, die derjenigen entgegengesetzt ist, die

für **9** bzw. **9a** als Folge der Umlagerung mit Thionylchlorid zu **14** als wahrscheinlich betrachtet wird.

Wie erwähnt, treten BECKMANN-I-Umlagerungsprodukte bei Abwesenheit einer Base nur in sehr kleiner Menge auf. Die Rolle der Base bei der Bildung von **22** in ca. 20% Ausbeute besteht mindestens zum Teil in der Katalyse der Isomerisierung der Isonitrosoverbindung **9** → **20**.

9a gab mit Phosphoroxchlorid und Pyridin, gefolgt von Wasserdampfbehandlung des Rohproduktes bei pH 3–3,5, im wesentlichen das Amid **23**. Die Bildung von WGA (**2**) liess sich nicht nachweisen. Bei Abwesenheit von Pyridin entstanden nach derselben Aufarbeitung ca. 10% WGA und 10% des Amids **23**, neben weiteren nicht untersuchten Produkten.

Stark bevorzugt werden BECKMANN-I-Umlagerungsprodukte aus **9a** (via **20**) unter der Einwirkung von Säuren gebildet: Beim Erwärmen mit Polyphosphorsäure, gefolgt von Hydrolyse, erhielt man in 47% Ausbeute das bereits erwähnte Amid **23**, dessen Konstitution sich aus der Analyse und den spektroskopischen Daten ergibt. WGA (**2**) liess sich nicht auffinden.

Wurde die Aufarbeitung statt mit Wasser mit Äthanol durchgeführt, so entstand neben **23** noch ein Gemisch der Verbindungen **24** und **25** (massenspektrometrische Evidenz). In diesem Versuch, ebenso wie in den vorangehenden, wurde das Auftreten des Nitrils **11a** nicht beobachtet.

Auch beim Erwärmen mit Bortrifluorid-Essigsäure, gefolgt von einer Behandlung mit Wasserdampf, wurde **9a** im wesentlichen in das Amid **23** umgewandelt; WGA (**2**) liess sich auch hier nicht nachweisen.

Die Aufklärung des von Strychnin (**1**) zum WGA (**2**) führenden Reaktionsweges hat den Aldehyd zu einer relativ leicht zugänglichen Verbindung gemacht. Die Umwandlung von **1** in **9a** lässt sich mit 70–75% Ausbeute erzielen. Das Hydrochlorid wird nun mit Thionylchlorid umgelagert und der Rückstand direkt mit 1N Salzsäure oder besser durch Behandlung mit Wasserdampf bei pH 3 zu **2** hydrolysiert. Diese Stufe liefert in 40% Ausbeute *reinen* WGA (**2**).

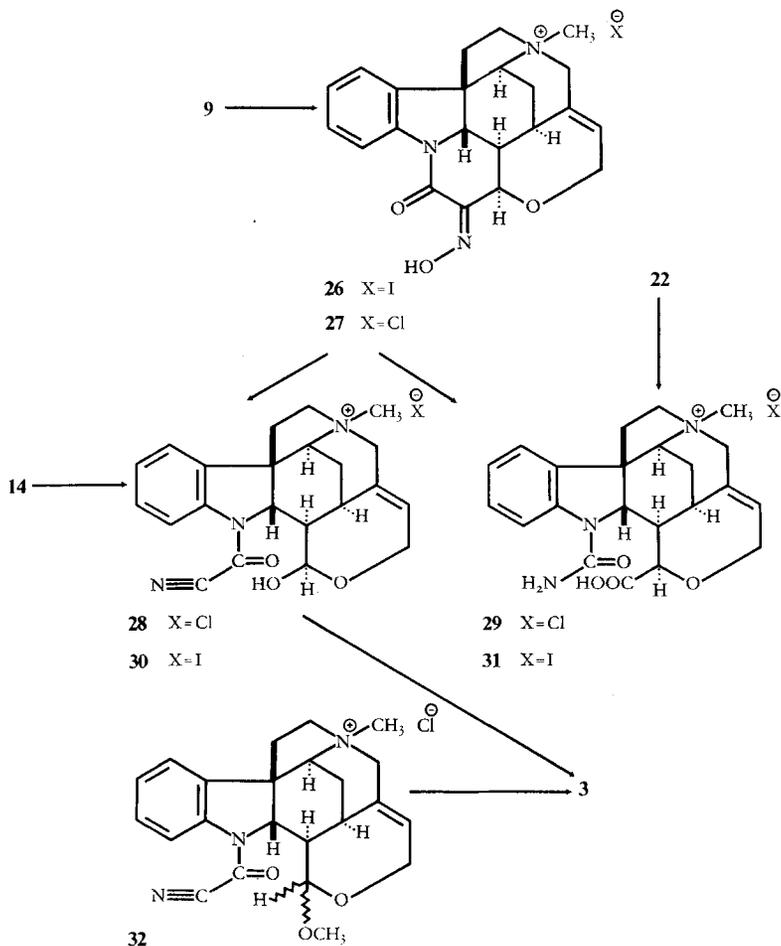
2. Umwandlung von Isonitrosostrychnin-N(b)-methosalz (**27**) in WGA-N(b)-methosalz (**3**)

Durch Einwirkung von Methyljodid auf **9** entstand in sehr guter Ausbeute das kristalline Methojodid **26**, und aus diesem durch Ionenaustausch das kristalline Methochlorid **27**. Die UV.-Absorption von **27** erleidet auf Zusatz von Alkali eine charakteristische Veränderung, indem das Doppelmaximum bei 290 und 310 nm ($\log \epsilon = 3,8$) in eine einzige Bande mit $\lambda_{max} = 310$ nm aber $\log \epsilon = 4,3$ übergeht. Auch andere Eigenschaften (s. exper. Teil) zeigen, dass das Methyljodid nicht mit der Oximino-Gruppe, sondern mit dem N(b) reagiert hatte. Vermutlich besitzt die Oximino-Gruppierung in **27** dieselbe Konfiguration wie in **9**.

Nach der mit Thionylchlorid bei 20° bewirkten BECKMANN-Fragmentierung und Hydrolyse erhielt man nach Chromatographieren an einer Cellulosesäule in 87% Ausbeute N(a)-Cyanformyl-WGA-methochlorid (**28**) und in etwa 9% Ausbeute das quartäre Harnstoffderivat **29**. Die Verbindungen **28** bzw. **29** wurden noch als Jodide **30** bzw. **31** charakterisiert. **28** erwies sich als identisch mit der Verbindung, die man aus **14** durch Methochlorierung bereitet hatte. Ein mit **29** identisches Produkt wurde durch

Methochlorierung von **22** gewonnen. In **29** hat man noch durch Titration die Anwesenheit einer freien COOH-Gruppe direkt nachgewiesen.

Die mit Thionylchlorid bewirkte Umwandlung von **27** entspricht somit im wesentlichen derjenigen von **9**, nur dass in der quartären Reihe etwas mehr Harnstoffderivat **29** isoliert wurde.



Hydrolyse des N(a)-Cyanformyl-WGA-methochlorids (**28**) mit heisser 1N Salzsäure lieferte in 60% Ausbeute das kristalline WGA-methochlorid (**3**), welches identisch ist mit dem Chlormethylierungsprodukt von WGA (**2**). Bei der Hydrolyse mit 3N Salzsäure liess sich wiederum Oxalsäure nachweisen.

Hier sei noch erwähnt, dass im Zusammenhang mit der synthetischen Erschliessung der curarewirksamen dimeren Alkaloide noch die folgenden quartären Derivate des WGA hergestellt wurden: Äthylat, Allylat und Benzylat in Form der Chloride und Jodide (s. exper. Teil).

Beim Versuch, das rohe Umlagerungsprodukt aus **27** mit Thionylchlorid durch Kristallisation aus Methanol zu reinigen, erhielt man ein komplexes Gemisch, aus

welchem durch Chromatographie an Cellulosesäulen **28**, **29** und der Methyläther von **28**, die Verbindung **32**, abgetrennt werden konnten. **32**, das man auch als Pikrat charakterisierte, gibt die erwarteten Absorptionen im UV-, IR- und NMR.-Spektrum. Säurekatalysierte Hydrolyse von **32** liess WGA-methochlorid (**3**) entstehen.

Die oben geschilderte Korrelation von **28** (und **30**) bzw. **29** (und **31**) mit **14** bzw. **22** macht wahrscheinlich, dass die quartären Verbindungen hinsichtlich der Stereochemie des Zentrums 17 mit den Stoffen der tertiären Reihe übereinstimmen. Über die Methoxylverbindung **32** kann diesbezüglich nichts gesagt werden, da keine Korrelation mit **18** vorgenommen worden ist.

3. Die Nebenprodukte A und B

Bei der Bereitung von WGA (**2**) nach den in der Literatur [4] [10] [11] angegebenen Verfahren wurden zwei Nebenprodukte isoliert, die als **A** und **B** bezeichnet und im folgenden näher diskutiert werden⁸⁾.

3.1. *Nebenprodukt B*. Nach der mit Thionylchlorid bewirkten Fragmentierung von Isonitrosostrychnin-hydrochlorid (**9a**) erhält man ein Rohprodukt, aus dem sich durch Kristallisation aus Methanol-Aceton reines N(a)-Cyanformyl-WGA-hydrochlorid (**14a**) gewinnen lässt. Die dabei anfallenden, grün gefärbten Mutterlaugen wurden nun nach [10] mit Natriumacetat-Lösung verkocht. Durch Chromatographie erhielt man eine Verbindung vom Smp. 164–165°, das Nebenprodukt **B**, C₂₀H₂₄N₂O₂. Es enthält eine OCH₃-Gruppe, zeigt die UV- und IR.-Absorptionen eines Indolins und eine orange Cer(IV)-sulfat-Farbreaktion. Die noch als Hydrochlorid charakterisierte Verbindung liess sich am N(a) acetylieren (UV- und IR.-Evidenz) und lieferte bei der säurekatalysierten Hydrolyse (1N Salzsäure, 85°) WGA (**2**).

Bei **B** muss es sich somit um den WGA-methyläther oder die am C-17 epimere Verbindung handeln. Damit stehen auch die NMR.-Spektren im Einklang (s. exper. Teil).

Beim Erhitzen von WGA-hydrochlorid (**2a**) mit Methanol über Nacht erhielt man in 68% Ausbeute eine mit **B** isomere Verbindung vom Smp. 233–235°. Die Analyse und die spektroskopischen Daten zeigen, dass es sich bei dieser Verbindung ebenfalls um einen Methyläther des WGA (**2**) handelt. Tatsächlich liessen sich die Stoffe vom Smp. 164–165° (**B**) und vom Smp. 233–235° durch Erhitzen mit methanolischer Salzsäure wechselseitig ineinander umwandeln. Bei 90° liegen im Gleichgewicht 78,3% der Verbindung vom Smp. 233–235° neben 21,7% **B** vor; $\Delta G \approx -0,9$ kcal/Mol. **B**-hydrochlorid ist somit das thermodynamisch weniger stabile Epimere.

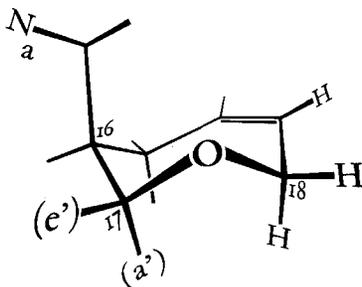
Die Zuweisung der Struktur **19** für den höher schmelzenden Methyläther, bzw. der Struktur **18** für **B**, basiert auf folgenden Argumenten:

1. Wie in einer früheren Arbeit erwähnt [13], lässt sich aus DREIDING-Modellen ableiten, dass die günstigste Anordnung des Siebenringes im WGA (**2**) und seinen Derivaten ein quasi-Sessel ist (Figur); die Art der Ringverknüpfung und die Doppelbindung verleihen dieser Konformation des Siebenringes eine beträchtliche Stabilität.

2. Ein optischer Vergleich der anomeren Methyläther **18** und **19** mit den anomeren Methyl-D-aldopyranosiden erscheint angezeigt. Bekanntlich weisen die Methyl- α -D-aldopyranoside bei der D-Linie eine um 350–500° positivere molare Drehung auf als

⁸⁾ Die Isolierung der Nebenprodukte **A** und **B** erfolgte zu einer Zeit, als die beiden am C-17 epimeren Methyläther **18** bzw. **19** noch unbekannt waren. Die Strukturaufklärung von **A** und **B** veranlasste uns zur genaueren Untersuchung der sterischen Verhältnisse an den Zentren 16 und 17.

die entsprechenden β -Verbindungen [14]. In der Tabelle 1 sind die molaren Drehungen der beiden Verbindungen **18** und **19** wiedergegeben. $[M]_D$ von **18** – $[M]_D$ von **19** beträgt in verschiedenen Lösungsmitteln $+284^\circ$ bis $+358^\circ$; in 1,5 N methanolischer



Günstigste Anordnung des Siebenringes im WGA (**2**)

Salzsäure wird ein Drehungsunterschied von $+367^\circ$ gefunden. **B** besitzt demnach am anomeren Zentrum 17 dieselbe absolute Konfiguration wie das Zentrum 1 in Methyl- α -D-aldopyranosiden, d. h. entsprechend Formel **18** eine pseudoaxiale Methoxylgruppe bzw. ein pseudoäquatoriales H-Atom.

Diese Zuordnung wird durch NMR.-Spektren gestützt. Nach einer allgemeinen Regel absorbieren axiale Protonen, auch die axialen anomeren von Aldopyranosiden, bei höherem Feld als die entsprechenden äquatorialen Protonen (vgl. [15]). Im Spektrum (CDCl_3) von **18** (**B**) wird das Dublett ($J \approx 3$ Hz) des Protons am C-17 bei 4,67 ppm (äquatorial), im Spektrum der Verbindung **19** bei 4,55 ppm ($J \approx 2$ Hz) gefunden. In beiden Isomeren ist der Torsionswinkel zwischen C(16)-H und C(17)-H ungefähr gleich gross ($\approx 60^\circ$). Entsprechend werden kleine und fast gleiche J -Werte für die vicinale Kopplung gefunden.

Wie nachfolgend gezeigt wird, besitzt das Zentrum 17 von WGA (**2**) dieselbe Konfiguration wie das entsprechende Zentrum in Verbindung **19**. Letztere wird deshalb als WGA-methyläther, sein Anomeres **18** als 17-*epi*-WGA-methyläther bezeichnet.

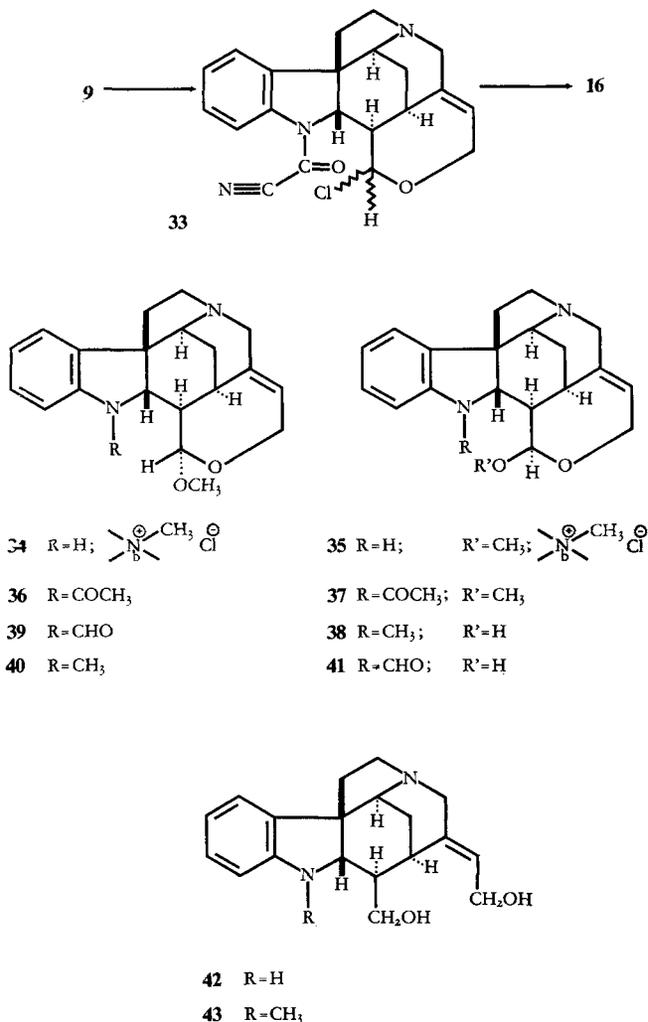
Bemerkenswert ist die grössere thermodynamische Stabilität des Methyläthers **19** mit äquatorialer (β -ständiger) Methoxylgruppe im Vergleich zum Methyläther **18** mit α -ständigem Methoxyl (als Hydrochloride in Methanol). Der anomere Effekt, der die Konfiguration mit α -ständiger Methoxylgruppe begünstigen sollte, wird durch die sterische Wechselwirkung der axialen Methoxylgruppe mit dem axialen H-Atom am C-18, die eine um ca. 0,3–0,4 Å kleinere Distanz aufweisen als die entsprechenden Atome in den Aldopyranosiden, offenbar deutlich überspielt (vgl. [13]).

Die Bildung des Nebenproduktes **B** hat man sich wohl so vorzustellen, dass das mit Thionylchlorid aus Isonitrosostrychnin (**9**) erhaltene Reaktionsprodukt bei der Aufarbeitung mit Eiswasser nicht vollständig hydrolysiert wurde. Ein derart «überlebendes» Produkt könnte z. B. die chlorhaltige Verbindung **33** sein. Diese kann beim Erhitzen mit Methanol-Aceton durch Methanololyse in kinetisch kontrollierter Reaktion den 17-*epi*-N(a)-Cyanformyl-WGA-methyläther (**16**) geben. Dieser gibt mit Ammoniak, wie im Abschnitt 1 gezeigt, **B**. Sicherlich bewirkt wässrige Natriumacetat-Lösung dieselbe Umwandlung.

Durch N(b)-Chlormethylierung der beiden Methyläther **18** und **19** erhielt man die korrespondierenden quartären Methyläther **34** und **35**. Auch diese beiden Stoffe zei-

gen in Dimethylsulfoxid oder in Wasser eine Differenz in der molaren Drehung von $+360^\circ$ (vgl. Tabelle 1).

3.2. Zur Konfiguration des Zentrums 17 im WGA (2). Aus NMR.-Daten wurde früher geschlossen [13], dass WGA (2) in SO_2 -Lösung und vermutlich auch im festen Zu-



stand in einer einzigen Konfiguration mit β -ständiger OH-Gruppe am C-17 vorliegt. Beim Übergang von 2 in das N(a)-Acetylderivat Diabolin (4) erfährt die molare Drehung (in CHCl_3) eine Verschiebung um $+647^\circ$. Ähnliche Verschiebungen beobachtete man bei der N(a)-Acetylierung von WGA-methyläther (19) zu 37 ($\Delta[M]_D = +559^\circ$) und von 17-*epi*-WGA-methyläther (18) zu 36 ($\Delta[M]_D = +651^\circ$) (Tab.1). Aus den Verschiebungen in CHCl_3 -Lösung kann somit – entgegen der früheren Annahme [13] – kein Schluss auf die Konfiguration des Zentrums 17 im WGA gezogen werden.

WGA (**2**) in Chloroform und sein Hydrochlorid in Wasser oder in 1,5N Salzsäure zeigen keine Mutarotation. Eine deutliche Mutarotation konnte aber in den stark polaren Lösungsmitteln Dimethylsulfoxid (DMSO) und Dimethylformamid (DMF) beobachtet werden (Tab. 1). Die nach einigen Tagen bei 25° sich ergebenden Gleichge-

Tabelle 1. $[M]_D$ -Werte (in °; bei Zimmertemperatur)

Verbindung	Lösungsmittel				
	CHCl ₃	DMSO	DMF	Wasser	1,5N HCl
WGA-methyläther (19)	- 859	- 920	- 892		- 530 (in MeOH)
17- <i>epi</i> -WGA-methyläther (18)	- 501	- 636	- 603		- 163 (in MeOH)
$[M]_D$ - 18 - $[M]_D$ - 19	+ 358	+ 284	+ 289		+ 367
N(a)-Acetyl-WGA-methyläther (37)	- 300				
N(a)-Acetyl-17- <i>epi</i> -WGA-methyläther (36)	+ 150				
$[M]_D$ - 36 - $[M]_D$ - 37	+ 450				
WGA-methyläther-methochlorid (35)		- 585		- 442	
17- <i>epi</i> -WGA-methyläther-methochlorid (34)		- 225		- 82	
$[M]_D$ - 34 - $[M]_D$ - 35		+ 360		+ 360	
WGA (2)	sofort	- 500	- 775	- 767	- 341 (in H ₂ O)
		↓ ^{a)}	↓ ^{b)}	↓ ^{c)}	↓ ^{a)}
WGA (2)	bei Gleichgewicht	- 500	- 667	- 708	- 341 (in H ₂ O)
$[M]_D$ Gleichg.- $[M]_D$ Anf.		0	+ 108	+ 59	0
WGA-hydrochlorid (2a)	sofort		- 348		- 301
			↓ ^{d)}		↓ ^{e)}
WGA-hydrochlorid (2a)	bei Gleichgewicht		- 304		- 298
$[M]_D$ Gleichg.- $[M]_D$ Anf.			+ 44		+ 3
N(a)-Methyl-WGA (38)	sofort			- 186	
				↓ ^{f)}	
N(a)-Methyl-WGA (38)	bei Gleichgewicht			- 149	
$[M]_D$ Gleichg.- $[M]_D$ Anf.				+ 37	
WGA-methochlorid (3)	sofort		- 335		- 198
			↓ ^{g)}		↓ ^{e)}
WGA-methochlorid (3)	bei Gleichgewicht		- 318		- 187
$[M]_D$ Gleichg.- $[M]_D$ Anf.			+ 17		+ 11
WGA-allylochlorid (3a)	sofort				- 135
					↓ ^{f)}
WGA-allylochlorid (3a)	bei Gleichgewicht				- 115
$[M]_D$ Gleichg.- $[M]_D$ Anf.					+ 20

a) 120 Std., b) 48 Std., c) 72 Std., d) 144 Std., e) 20 Std., f) 24 Std., g) 29 Std.

wichtsdrehungen ($[M]_D$ -Werte) sind deutlich positiver ($\Delta[M]_D$ + 59 bis + 108°) als die Anfangsdrehungen. Ähnliche Verschiebungen zeigen auch quartäre Derivate (**3** und **3a**) des WGA (diese auch in Wasser), wo $\Delta[M]_D$ -Werte von + 11 bis + 20° beobachtet werden.

In Lösungsmitteln, in denen WGA (**2**) und seine am N(b) quaternisierten Derivate nach positiveren Werten mutarotieren, sowie im festen Zustand, liegen die Verbin-

dungen in der Konfiguration mit äquatorialer Lage der anomeren Hydroxylgruppe 17 vor, d. h. **19** und WGA entsprechen einander in der Konfiguration des Zentrums 17⁹⁾.

Wie unten dargelegt wird, entspricht N(a)-Methyl-WGA (**38**) konfiguratv dem WGA (**2**).

3.3. *Umsetzungen der epimeren Methyläther 18 und 19.* Beim Stehenlassen von **18** mit wasserfreier Ameisensäure bei 20° während 16 Std. erhielt man die kristalline N(a)-Formylverbindung **39** mit den erwarteten spektralen Eigenschaften (s. exper. Teil).

Reduktion von **39** mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran führte zu 17-*epi*-N(a)-Methyl-WGA-methyläther (**40**) mit rotoranger Cer(IV)-sulfat-Reaktion und zwei NMR.-Methylsingulettten bei 3,43 ppm (OCH₃) und 3,05 ppm (N(a)-CH₃). Säurekatalysierte Hydrolyse von **40** ergab N(a)-Methyl-WGA (**38**) (Smp. 199–200°; [M]_D = –186°, Anfangswert in Dimethylformamid). Aus der Mutarotation der Verbindung (Tab. 1) folgt mit grosser Wahrscheinlichkeit, dass **38** konfiguratv dem WGA (mit β -ständiger Hydroxylgruppe) entspricht.

Der WGA-methyläther (**19**) reagierte – im Gegensatz zu seinem Epimeren – in der Kälte nicht mit Ameisensäure, vermutlich infolge Abschirmung des N(a) durch die benachbarte β -ständige Methoxylgruppe. Beim Erhitzen auf 85–100° trat nicht nur N(a)-Formylierung, sondern gleichzeitig Spaltung des Methyläthers ein, wobei sich N(a)-Formyl-WGA (**41**) bildete. Reduktion von **41** mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran gab neben dem bereits bekannten WG-diol (**42**) [10] auch das N(a)-Methyl-WG-diol (**43**). **43** entstand auch bei der Reduktion von **38** mit Natriumborhydrid¹⁰⁾.

3.4. *Nebenprodukt A.* Wie im Abschnitt 1 erwähnt, haben WIELAND sowie die späteren Autoren den N(a)-Cyanformyl-WGA (**14**) durch Kochen in alkalischer Lösung (Barytwasser, Natriumacetat-Lösung) in WGA (**2**) umgewandelt. Nach dieser Behandlung haben wir nun neben **2** in einer Ausbeute von ca. 20–25% ein Nebenprodukt «**A**» (Smp. 242–243°) isoliert. Die nachfolgenden Ausführungen zeigen, dass diesem die Struktur **44** (mit β -ständigem H-Atom am Zentrum 16) zukommt.

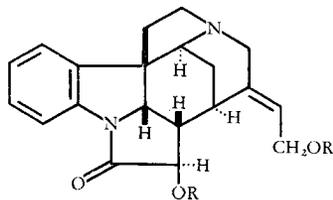
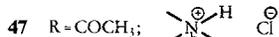
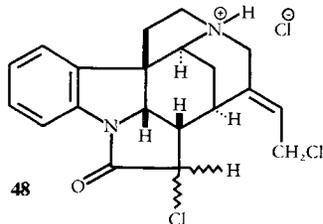
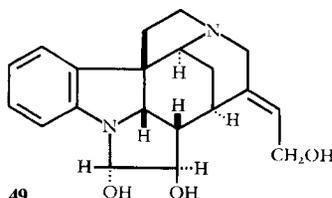
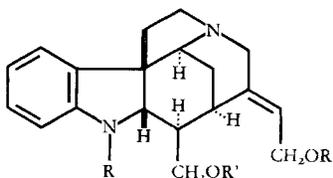
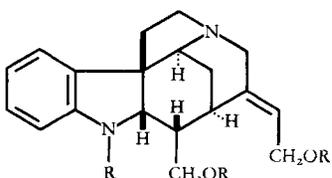
Das in den gebräuchlichen Lösungsmitteln schwerlösliche **A** wurde noch als Hydrochlorid (**44a**), Hydropikrat, Methojodid (**45**) und Methochlorid (**46**) charakterisiert. Die Verbindung besitzt die auch massenspektrometrisch gesicherte Molekularformel C₂₀H₂₂N₂O₃; sie lässt sich mit Säure, nicht aber mit Lauge titrieren. Das Hydrochlorid von **A** (**44a**) zeigt im UV. ein Maximum bei 257 nm (log ϵ = 4,1) und eine Schulter bei 278 nm (log ϵ = 3,6), was auf die Anwesenheit eines N(a)-Acyldolin-Chromophors hinweist. Die intensiven Banden im IR.-Spektrum (KBr bzw. Nujol) bei 1701 bzw. 1692 cm⁻¹ sprechen für die Anwesenheit einer γ -Lactam-Gruppierung. In Übereinstimmung damit gibt **A** keine Cer(IV)-sulfat-Reaktion. Beim Erhitzen mit Alkali geht **A** in Lösung; diese gibt eine orange Cer(IV)-sulfat-Reaktion, zeigt im UV. die Maxima eines Indolins und liefert beim Ansäuern unverändertes **A** zurück. Die Anwesenheit von zwei Hydroxylgruppen liess sich durch Bereitung des O, O'-Di-acetyl-**A**-hydrochlorids (**47**), C₂₄H₂₆N₂O₅, HCl nachweisen. Die Substanz zeigt im

⁹⁾ Unter der Annahme, dass die Δ [M]_D-Werte von **19** und **18** vergleichbar sind mit denen von β - und dem (unbekannten) α -WGA, lässt sich schliessen, dass der Aldehyd und seine Derivate in Lösung überwiegend in der β -Form vorliegen.

¹⁰⁾ Möglicherweise treten **38** und **41** auch in der Natur auf.

NMR. (D_2O) zwei Acetylsingulette bei 2,25 und 2,15 ppm. Mit Thionylchlorid resultiert aus **A** die Verbindung **48**, $C_{20}H_{20}Cl_2N_2O$, HCl.

Der Stoff **A** liess sich auf folgende Weise zu WGA (**2**) abbauen: durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran entstand das Triol **49**, das sich der alkalischen Lösung (kirschrote Färbung mit dem schwefelsauren Ce(IV)-sulfat-

**44** R = H**44a** R = H;**45** R = H;**46** R = H;**47** R = COCH₃;**48****49****50** R = CHO; R' = H**53** R = R' = COCH₃**51** R = H**52** R = COCH₃

Reagens) weder mit Äther noch mit Chloroform entziehen liess. Nach Abtrennen des Aluminiumhydroxids wurde deshalb direkt mit Perjodat gespalten, wonach man in 66% Ausbeute den bereits erwähnten N(a)-Formyl-WGA (**41**) neben einigen Prozenten WGA (**2**) erhielt.

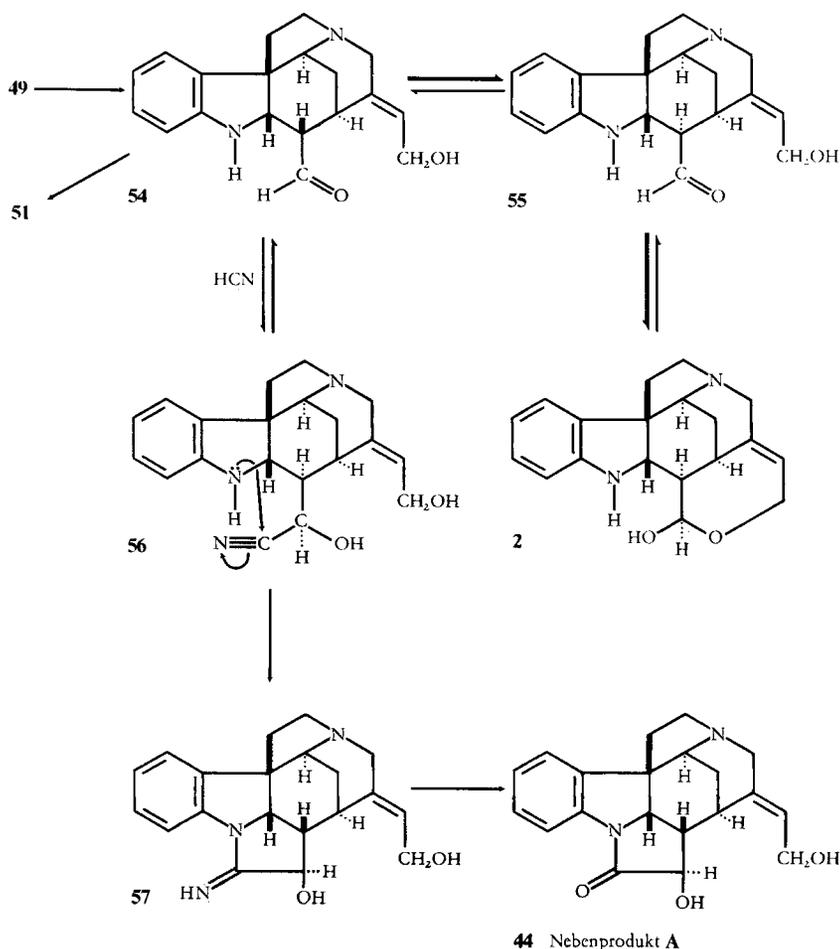
Wurde die nach der Perjodatspaltung resultierende Lösung mit Natriumborhydrid behandelt, so bildete sich N(a)-Formyl-WG-diol (**50**). Hydrolyse dieser Verbindung gab in praktisch quantitativer Ausbeute WG-diol (**42**). Reduktion von **50** mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran lieferte das oben beschriebene N(a)-Methyl-WG-diol (**43**).

DREIDING-Modelle zeigen, dass sich der γ -Lactamring in **A** nur mit β -ständigem H-C(16) spannungsfrei aufbauen lässt, d. h. das Zentrum 16 muss seine Konfiguration gewechselt haben. Um dies zu beweisen, hat man die wässrige Lösung des Triols **49** durch Zusatz von Essigsäure auf pH 6 gebracht, hierauf überschüssiges Natriumborhydrid und erst dann Kaliumperjodat zugefügt. Nach säurekatalysierter Hydrolyse

des Rohproduktes fiel in 47% Ausbeute 16-*epi*-WG-diol (**51**) an. Der Stoff besitzt die auch massenspektrometrisch gesicherte Molekularformel $C_{19}H_{24}N_2O_2$, zeigt im IR. keine Carbonylbande mehr (die IR.-Spektren von **42** und **51** in KBr sind einander sehr ähnlich) und besitzt dieselbe UV.-Absorption wie **42**. Die Massenspektren von **42** und **51** sind praktisch identisch.

Das 16-*epi*-WG-diol (**51**) liess sich mit Pyridin-Essigsäureanhydrid in ein bisher nicht kristallisierendes N(a),O,O'-Triacetylderivat **52**, $C_{25}H_{30}N_2O_5$, umwandeln. In CCl_4 lässt der Stoff IR.-Banden bei 1736 ($-OCOCH_3$), 1658 ($>N-COCH_3$), 1597 (Indolin) und 1626 cm^{-1} ($-\overset{|}{C}=\overset{|}{CH}-$) erkennen. Ähnliche IR.-Absorptionen gibt das bei 150 bis 152° schmelzende N(a),O,O'-Triacetylderivat **53** aus WG-diol (**42**). Die Massenspektren beider Stoffe sind praktisch identisch.

Diese Experimente lassen sich folgendermassen deuten: Der bei der oxydativen Spaltung des Triols **49** zunächst gebildete 16-*epi*-WGA (**54**) kann aus sterischen Gründen kein cyclisches Halbacetal bilden und verwandelt sich rasch über **55** in WGA (**2**).



Eine Epimerisierung des Zentrums 16 kann nur vermieden werden, wenn **54** im *status nascendi* mit Natriumborhydrid in annähernd neutraler Lösung zum Diol **51** reduziert wird.

Auch die NMR.-Spektren (D_2O) von **A**-hydrochlorid (**44a**) und des Hydrochlorides des Diacetylderivates **47** stimmen bestens mit der abgeleiteten Stereochemie überein. Das Spektrum von **44a** zeigt u. a. folgende Signale: 7,2–7,7 ppm (Aromatenmultiplett, 4 H); 5,90 ppm (*T*; $J \approx 7$ Hz; 1 H an C-19); 5,46 ppm (*S*; 1 H an C-17); 4,85 ppm (*D*; $J \approx 7$ Hz; 1 H an C-2), und damit überlagert 4,76 ppm (*D*; $J \approx 6,5$ Hz; 2 H an C-18); 2,25 und 2,15 ppm, zwei Acetylsingulette (≈ 6 H). Gesamtprotonenzahl 25 ± 2 H.

Die Signale in beiden Spektren für die Aromatenprotonen, die Vinylprotonen an C-19 und die Protonen an C-2 liegen bei gleicher Feldstärke. Erwartungsgemäss erfährt das Singulett des Protons an C-17 beim Übergang von **44a** in **47** eine Verschiebung um 0,9 ppm nach kleinerer Feldstärke (sek. Alkoholfunktion an C-17), das Dublett der zwei Protonen an C-18 eine solche von 0,46 ppm (prim. Alkoholfunktion an C-18). Die Singulettnatur des Signals für das Proton an C-17 zeigt, dass dieses Proton α -ständig sein muss. Der Torsionswinkel zwischen C(16)-H und C(17)-H beträgt $\approx 100^\circ$, d. h. es ist keine oder nur eine sehr geringe vicinale Kopplung zu erwarten (vgl. [16]). Die vicinale Kopplung zwischen den *cis*-ständigen H an C-2 und an C-16 beträgt ca. 7 Hz, was auf Grund des kleinen Torsionswinkels zu erwarten ist.

Für **A** lassen sich verschiedene Bildungsmöglichkeiten diskutieren. Die über die Zwischenstufen **56** und **57** formulierte erscheint am attraktivsten. In Übereinstimmung mit dieser Vorstellung entstand das Nebenprodukt **A** (**44**) beim Erhitzen von WGA (**2**) mit Kaliumcyanid in wässrigem Acetatpuffer auf dem Wege $2 \rightarrow 55 \rightarrow 54 \rightarrow 56 \rightarrow 57 \rightarrow 44$ in 22% Ausbeute.

Abschliessend sei noch vermerkt, dass es gelang, **A** in das *Strychnos*-Alkaloid Retulin, das am C-16 die «unnatürliche» *epi*-Konfiguration besitzt, umzuwandeln [17].

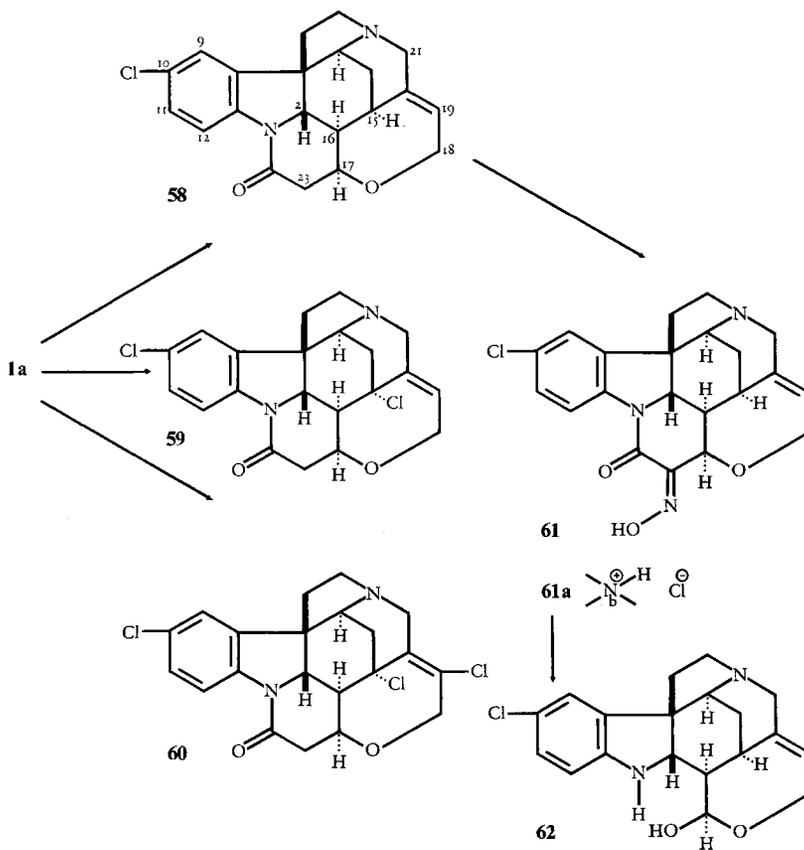
4. Die Synthese von 10-Chlor-WGA (**62**)

4.1. *Chlorierung von Strychnin-hydrochlorid (1a)*. Bei der Einwirkung von Chlor in Tetrachlorkohlenstoff auf das in konz. Salzsäure gelöste Strychnin entsteht nach LEUCHS & STEINBORN [18] im wesentlichen 10-Chlorstrychnin (**58**) («*p*-Chlorstrychnin») (vgl. [19]) neben 6–10% eines Trichlorstrychnins. Bei der Nacharbeitung des LEUCHS'schen Experimentes konnten wir neben **58** und dem Trichlorstrychnin (**60**), dessen Konstitution hier bewiesen wird, noch in ca. 2% Ausbeute ein neues Produkt, das Dichlorstrychnin der Struktur **59** isolieren.

Die 10-Stellung des Chlors in **58** liess sich durch ein 100-MHz-NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) erhärten: die Aromatenregion zeigt 3 Protonen an: 8,01 ppm (*D*; $J_{12,11} = 8,5$ Hz; H-C(12)); 7,19 ppm (doppeltes *D*; $J_{11,12} = 8,5$ Hz, $J_{11,9} = 2,5$ Hz; H-C(11)); 7,08 ppm (*D*; $J_{9,11} = 2,5$ Hz; H-C(9)).

Im Dichlorstrychnin (**59**), $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_2$, haftet, wie namentlich aus NMR.-Spektren hervorgeht, das zweite Chloratom mit grösster Wahrscheinlichkeit an C-15. Die UV.-Spektren von **58** und **59** sind praktisch identisch, ebenso die Lage der Lactamcarbonyl-Absorption im IR. Im 100-MHz-NMR.-Spektrum von **59** spiegelt sich die praktisch unveränderte Aromatenregion des Spektrums von **58** wider (3 aromat. H). Während im Spektrum von **58** das Signal von H-C(19) ein verwaschenes Triplet

darstellt, erscheint es im Spektrum von **59** in deutlich geschärfter Form. Dies lässt vermuten, dass in **59** ein zu H-C(19) allylisch stehendes H-Atom gegen Chlor ausgetauscht ist [Cl-C(15), Cl-C(18) oder Cl-C(21)]. Es ist sehr fraglich, ob eine Cl-C(18)- oder Cl-C(21)-Verbindung die Aufarbeitung überlebt hätte. Die Anwesenheit der zwei Protonen an C-18 als *AB*-Teil eines *ABX*-Systems lässt sich im Spektrum von **59** erkennen ($\delta = 4,05$ bzw. $3,60$ ppm) und durch ein Entkoppelungsexperiment mit H-C(19) verifizieren.



Das Signal bei grösster Feldstärke ($\delta = 1,25$ bzw. $1,06$ ppm) in den Spektren von **58** und **59** stammt vom H-C(16): Im Spektrum von **58** erscheint es als doppeltes Triplett ($J_{16,2} = 10,5$ Hz; $J_{16,17} \approx J_{16,15} \approx 3$ Hz). H-C(2) erscheint als Dublett ($J_{2,16} = 10,5$ Hz) bei $3,87$ ppm, und H-C(17) als Methinproton kleinster Feldstärke in Form eines doppelten Triplettes mit $J_{17,23} = 8$ Hz, $J_{17,23} \approx J_{17,16} \approx 3$ Hz bei $4,27$ ppm. Diese Korrelationen liessen sich wiederum durch Entkoppelungsexperimente bestätigen; die Lokalisation des Signals von H-C(16) erscheint somit gesichert. Im Spektrum von **59** ist das Signal von H-C(16) nur ein doppeltes Dublett mit $J_{16,2} = 10$ Hz und $J_{16,17} = 2,5$ Hz. Das Dublett des H-C(2) liegt bei $3,54$ ppm und das doppelte Triplett des H-C(17) bei $4,31$ ppm. Entkoppelungen stehen mit diesen Zuordnungen im Ein-

klang. Im Spektrum von **59** hat also H-C(16) einen Kopplungspartner verloren, der nach dem Ausschlussprinzip nur das H-C(15) sein kann; daraus folgt **59** als Struktur des Dichlorstrychnins.

Im Trichlorstrychnin **60** sind die H-Atome 10, 15 und 19 durch Chlor ersetzt: Die Lage der Maxima im UV.-Spektrum von **60** entspricht jenen von **58** und **59**. Das in den Spektren von **58** und **59** bei 232 nm liegende Minimum besitzt eine molare Extinktion von 5500 bzw. 5600; das korrespondierende Minimum bei 233 nm im Spektrum von **60** besitzt $\epsilon = 9100$. Diese Auffüllung ist auf den zusätzlichen Chromophor C=C-Cl in **60** zurückzuführen. Der Aromatenbereich des 100-MHz-NMR.-Spektrums von **60** (CDCl_3) unterscheidet sich nicht von demjenigen der Spektren von **58** und **59** (3 arom. Protonen). Der Bereich von 7,05–5 ppm ist leer, das Signal des Protons H-C(19) ist somit verschwunden. Das 19-ständige Chloratom verändert das Spektrum in charakteristischer Weise: Die zwei Methylenprotonen am C-18 erscheinen in Form zweier Dublette bei 4,32 ($J_{18,18'} = 15$ Hz) und 4,04 ppm ($J_{18',18} = 15$ Hz). Die Methylenprotonen am C-21 besitzen jetzt die gleiche chemische Verschiebung und erscheinen als Singulett bei 3,64 ppm (2 H). Gleich geblieben wie im Spektrum von **59** sind die Signale der Protonen H-C(17), H-C(2), H-C(3) und H-C(16).

Wahrscheinlich ist unser 10,15,19-Trichlorstrychnin identisch mit dem LEUCHS'-schen Präparat, das nur «aromatisch gebundenes» Chlor enthält und bei der katalytischen Hydrierung (50-proz. Eisessig, Platinoxid) in 19,20-Dihydrostrychnin übergeht.

Wir haben keine Experimente zur Klärung der Genese von **60** (via 19,20-Dihydro-10,15,19,20-tetrachlorstrychnin?) angestellt.

4.2. *Überführung von 10-Chlorstrychnin (58) in 10-Chlor-WGA (62)*. Wie Strychnin liess sich 10-Chlorstrychnin mit Isoamylnitrit und Natriumäthylat in die entsprechende Isonitrosoverbindung **61** umwandeln, die als Hydrochlorid **61a** und als freie Base charakterisiert wurde. Aus ersterem resultierte nach Behandlung mit Thionylchlorid und Kochen des Reaktionsproduktes mit verdünnter Salzsäure in 61% Ausbeute der kristalline 10-Chlor-WGA (**62**) mit $[\text{M}]_D = -605^\circ$ (CHCl_3).

Wir möchten den Herren Prof. W. VON PHILIPSBORN, PD Dr. M. HESSE sowie H. FROHOFER (Zürich) für NMR.- & Massenspektren bzw. Analysen und IR.-Spektren danken. Entsprechender Dank gilt den Herren Dr. G. ENGLERT, P. CASAGRANDE, Dr. W. VETTER, W. MEISTER und Dr. A. DIRSCHERL. Drehungsmessungen, IR.- und UV.-Spektren verdanken wir den Herren Dres. F. BURKHARDT, L. CHOPARD-DIT-JEAN und J. WÜRSCH. Herrn Dr. M. ZINGG danken wir für die Bereitstellung grösserer Mengen von Zwischenprodukten und den Herren R. AMMANN, J. BÜRGIN, M. CASADEI, A. GERMANN, R. SCHEIDIGER und W. ZIMMERMANN für ihre sorgfältige experimentelle Mitarbeit.

Die Arbeitsgruppe der Universität Zürich dankt dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Smp. auf dem KOFLER-Block bzw. im CULATTI-Apparat; sie sind nicht korrigiert. UV., wenn nicht anders angegeben, in 95-proz. Äthanol; Angaben in nm ($\log \epsilon$). IR. in cm^{-1} . – Papierchromatogramme auf WHATMAN-Papier Nr. 1 mit Lösungsmittel «C» (wasser- gesättigtes Methyläthylketon + 1–2% Methanol). Dünnschichtchromatogramme auf Aluminium- oxid FLUKA für Dünnschichtchromatographie, Laufmittel: Chloroform mit 3–10% Methanol oder Äthanol, und auf Kieselgel G (MERCK), Laufmittel: Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak = 132:12:0,9. Präparative Chromatogramme an Cellulosepulver WHATMAN, Standard grade, mit Lösungsmittelgemisch «C» (vgl. [20]) bzw. an Aluminiumoxid WOELM, neutral mit 5% Wasserzu-

satz (Aktivität II–III). – Kugelrohrdestillationen im Luftbad. Abdampfoperationen mit Rotationsverdampfer bis max. 50° Badtemperatur. Sprühereagentien: Cer (IV)-sulfat-Reagens (CR.) [21] und Kaliumjodplatinat-Lösung [22]. Trocknungsoperationen im Hochvakuum. – NMR. bei 60 oder 100 MHz; chemische Verschiebungen in ppm, bei Spektren in CDCl_3 relativ zu internem Tetramethylsilan (TMS). S = Singulett; D = Dublett; T = Triplett; Q = Quartett; M = Multiplett. Massenspektren (MS.) auf A.E.I.-Gerät, Typ MS 9, Direkteinlass, 70 eV; Angaben in m/e (%).

1. 23-Isonitrosostrychnin-hydrochlorid (9a) aus Strychnin (1) (vgl. [3]). – Apparatur: 3-l-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und einem wirksamen Wasserkühler, auf dessen Kopf ein während der ganzen Reaktionszeit mit festem CO_2 beschickter Ammoniak-Kühler aufgesetzt war, Ölbad. – 67,0 g Strychnin (1) vom Smp. 268–270° wurden mit 400 ml abs. Äthanol und 120 ml frisch destilliertem, reinem Isoamylnitrit versetzt. Zu diesem gut gerührten Gemisch tropfte man im Verlauf einer Std. eine Lösung von 18,6 g Natrium in 500 ml abs. Äthanol. Zu Beginn des Eintropfens begann man mit dem Aufheizen des Ölbad, das am Ende des Zutropfens eine Temperatur von 65° aufwies. Dann wurde die Ölbadtemperatur auf 90–95° gesteigert und während 4 Std. beibehalten. Die entstandene klare, dunkelbraune Lösung wurde im Vakuum stark eingeeengt und dann mit 100 ml Wasser versetzt. Diese Lösung wurde wiederum stark eingeeengt und diese Operation noch einmal wiederholt. Durch das wiederholte Eindampfen mit Wasser wurde der grösste Teil des entstandenen Isoamylalkohols entfernt. Der Rückstand wurde nun in 600 ml Wasser gelöst und mit 120 ml Eisessig versetzt. Die trübe Lösung wurde zweimal mit je ca. 3 g Norit behandelt und die resultierende klare, rotbraune Lösung mit 50 ml konz. HCl versetzt. Nach Stehen über Nacht bei 0° wurde filtriert, die Fällung einmal mit kaltem Wasser, dann sechsmal mit Äther gewaschen und bei 20° zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute 60,9 g (76%). Das Produkt lässt sich aus Wasser oder Methanol mit guter Ausbeute umkristallisieren. Eine zweimal aus Methanol umgelöste Probe begann sich bei 220° zu zersetzen. $[\alpha]_D^{25} = -130 \pm 8^\circ$ ($c = 0,46$; Methanol). UV.: λ_{\max} 234 (4,20), 290 (3,79), 310 (3,84); λ_{\min} 217 (4,16), 261 (3,45), 296 (3,78).

IR. (KBr): 1662 ($>\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}$), 1623 ($>\text{C}=\text{N}$), 1590 (Indolin). CR. nil.

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ (399,89) Ber. C 63,08 H 5,55 N 10,52% Gef. C 63,36 H 5,51 N 10,68%

2. 23-Isonitrosostrychnin (9). – 40,0 g 23-Isonitrosostrychnin-hydrochlorid (9a) wurden in 600 ml warmem Wasser gelöst, die Lösung abgekühlt und noch bevor die Kristallisation begann, mit Ammoniak bis pH ≈ 8 versetzt. Der hellgraue, amorphe Niederschlag wurde sofort abfiltriert und dreimal mit kaltem Wasser, dann dreimal mit Äther nachgewaschen. Rohausbeute: 33,5 g (92%). Die Substanz wurde in 400 ml Chloroform/Methanol = 1:1 gelöst und die Lösung auf etwa $\frac{2}{3}$ des Volumens eingeeengt. Nach Stehen über Nacht bei +4° erhielt man 16,2 g farblose, feinkristalline Base. Aus der Mutterlauge liessen sich noch 12,2 g weniger reine Substanz gewinnen. Gesamtausbeute: 28,4 g (78%). Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Methanol-Chloroform-Äther umgelöst und 5 Std. bei 100° getrocknet. Smp.: ab 250° Zers. UV.: λ_{\max} 234 (4,24), 290 (3,78), 314 (3,86); λ_{\min} 217 (4,16), 261 (3,54), 296 (3,76); in 0,1N alkohol. Lauge: λ_{\max} 292 (4,23), 310 (4,24);

λ_{\min} 250 (3,68), 298 (4,22). IR. (CHCl_3): 1673 ($>\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}$), 1595 (Indolin).

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (363,42) Ber. C 69,41 H 5,83 N 11,57% Gef. C 69,50 H 5,98 N 11,55%

3. Umlagerung von 23-Isonitrosostrychnin-hydrochlorid (9a). – 3.1. Mit Thionylchlorid; Isolierung von *N(a)*-Cyanformyl-WGA-hydrochlorid (14a). 4,02 g 23-Isonitrosostrychnin-hydrochlorid (3 Std. bei 95–100° getrocknet) wurden zu 20 ml frisch destilliertem, auf 0° gekühltem Thionylchlorid (MERCK) portionenweise unter Rühren in 5 Min. zugegeben, wobei eine gelborange Lösung resultierte. Nach 4-stdg. Rühren bei 20° tropfte man das Reaktionsgemisch langsam in 50 ml Eiswasser (Dauer ca. $\frac{1}{2}$ Std.) und erhielt so einen hellgrau gefärbten Niederschlag von *N(a)*-Cyanformyl-WGA-hydrochlorid (14a), der abfiltriert, gut mit Eiswasser gewaschen und getrocknet wurde (Rohausbeute: 3,28 g, 81%). Untersuchung des Filtrates siehe unten. Das Rohprodukt liess sich aus Methanol-Aceton umkristallisieren (Ausbeute: 2,85 g, 70%). Durch zweimaliges Umlösen aus Methanol-Aceton erhielt man farblose Prismen, die zur Analyse 8 Std. bei 100–105° getrocknet wurden. Smp.: ab 220° Zers. $[\alpha]_D^{25} = +118 \pm 6^\circ$ ($c = 0,50$; Methanol). UV.: λ_{\max} 278 (3,85), 290 (3,83); λ_{\min} 244 (3,55), 287 (3,82). IR. (KBr): 2235 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 1664 ($>\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}$), 1597 (Indolin). CR. nil.

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ (399,89) Ber. C 63,08 H 5,55 N 10,52% Gef. C 63,06 H 5,65 N 10,20%

Das oben erwähnte *wässrige Filtrat* ergab nach Extraktion mit *n*-Butanol und Eindampfen des Butanolextraktes einen Rückstand, aus dem sich durch präparative Dünnschichtchromatographie (Alox) eine kleine Menge des *Nitrils 11a* abtrennen liess. Identifizierung durch Rf-Wert und Massenspektrum (vgl. Tab. 2).

Tabelle 2. *Charakterisierung von Nebenprodukten (Rf-Werte und MS.)*

Verbindung	Rf-Werte (Alox)	Bemerkungen	MS. (<i>m/e</i> ; %)
	CHCl ₃ / EtOH = 95:5		
<i>1. Nebenprodukte aus den Exp. 3.1.; 7.2.; 8.1.; 8.2.; 8.3.:</i>			
11a	0,72	nicht weiter gereinigt	319 (42), 189 (100), 144 (66), 134 (26), 130 (82)
N(a)-Butoxycarbonyl-WGA	0,67	nicht weiter gereinigt	410 (30), 392 (11), 381 (63), 367 (45), 349 (17), 337 (10), 307 (21), 299 (27), 244 (27), 180 (80), 152 (20), 144 (100), 130 (36)
dimerer WGA (Caracurin V)	0,50	nicht weiter gereinigt	584 (83), 144 (100), 134 (42), 130 (44)
23	0,45	krist. aus H ₂ O, vgl. Exp. 8.3.	siehe Exp. 8.3.
22a	0,01	vgl. Exp. 4.2.	
<i>2. Nebenprodukte aus Exp. 9.2.:</i>			
N(a)-Cyanformyl-17 ξ-WGA-isopropyläther	0,76	nicht weiter gereinigt	405 (30), 362 (20), 346 (57), 317 (32), 304 (12), 289 (20), 264 (15), 249 (11), 223 (27), 197 (42), 189 (12), 180 (15), 162 (18), 144 (26), 134 (100)
17 ξ-WGA-isopropyläther	0,2	nicht weiter gereinigt	352 (53), 309 (14), 263 (24), 222 (60), 180 (16), 162 (20), 149 (38), 144 (100), 134 (37), 130 (38)

Die *Methanol-Aceton-Mutterlaugen* enthielten, neben sehr wenig unverändertem Ausgangsmaterial und wenig des *Harnstoffderivates 22a*, zur Hauptsache **14a**.

3.2. *N(a)-Cyanformyl-WGA (freie Base) (14)*. 274 mg reines N(a)-Cyanformyl-WGA-hydrochlorid (**14a**) wurden in 30 ml Wasser gelöst, unter Kühlung mit einem Überschuss an Natriumhydrogencarbonat in Wasser versetzt und die ausgefallene, farblose, amorphe Base sofort in Äther aufgenommen. Der Ätherextrakt wurde einmal mit kaltem Wasser gewaschen, durch einen Faltenfilter filtriert und sofort unter Stickstoff eingeengt. Bei dieser Operation begann sich die Base **14** kristallin abzuscheiden. Die gesättigte Lösung wurde 10 Min. bei –4° stehengelassen, die ausgefallenen Nadeln wurden abgetrennt und 1 Std. bei 20° getrocknet (76 mg). Die Base **14** ist sehr wenig beständig, so dass die beschriebenen Operationen möglichst rasch ausgeführt werden mussten. Die angegebene Ausbeute ist somit nur approximativ. Smp. 131–132°. $[\alpha]_D^{25} = +56^\circ \pm 10^\circ$ (*c* = 0,37; Chloroform). UV.: λ_{max} 276, 292; λ_{min} 242, 285. IR. (CHCl₃): 3584 (–OH), 2232 (–C≡N), 1669 (>N–CO–C≡N), 1600 (Indolin); (KBr): 2227 (–C≡N), 1669 (>N–CO–C≡N), 1602 (Indolin). CR. nil. $C_{21}H_{21}N_3O_3$ (363,42) Ber. N 11,57% Gef. N 11,36%

Molekulargewicht massenspektrometrisch: Gef. 363.

Die kristalline Base **14** ist in Äther schwer löslich, leicht löslich in Methylenechlorid und Chloroform; sie lässt sich nur schwer umkristallisieren. Beim Erhitzen oder längerem Stehen in Chloroform-Lösung wurde sie in das cyclische *Urethan 15* umgewandelt. Auch beim Stehen der schwach alkalisch gestellten Lösung von **14a** bildete sich rasch **15** (vgl. 6.1.).

4. Umlagerung von 23-Isonitrosostrychnin-Base (9). – 4.1. *Mit einem starken Überschuss Thionylchlorid; Isolierung von N(a)-Cyanformyl-WGA-hydrochlorid (14a).* 2,00 g 23-Isonitrosostrychnin (freie Base) wurden portionenweise zu 25 ml Thionylchlorid bei 0° unter lebhaftem Rühren (Magnetrührer) innerhalb von 5 Min. zugegeben. Die Substanz ging sofort in Lösung; das Reaktionsgemisch färbte sich leicht gelbbraun. Nach 10 Min. liess man die Temperatur auf 20° steigen. Nach 4½ Std. wurde im Vakuum zur Trockne abgedampft und der Rückstand dreimal mit je 15 ml peroxidfreiem Äther ausgekocht. Anschliessend wurde der trockene Rückstand in 20 ml wassergesättigtem Methyläthylketon gelöst. Ein Papierchromatogramm zeigte, dass zu ca. 99% die Verbindung **14a** und zu ca. 1% das Harnstoffderivat **22a** gebildet worden waren. Nach dem Einengen und Abkühlen der Lösung resultierten 1,78 g (80%) kristallisiertes N(a)-Cyanformyl-WGA-hydrochlorid (Papierchromatogramm, IR.-Spektrum).

4.2. *In Anwesenheit von Pyridin; Isolierung des Harnstoffderivates 22a.* 3,04 g 23-Isonitrosostrychnin (**9**) wurden bei 0° zu einem Gemisch aus 12 ml Thionylchlorid und 2 ml absolutem Pyridin¹¹⁾ portionenweise innerhalb 5 Min. zugegeben. Das Reaktionsgemisch färbte sich dunkelbraun. Nach 4 Std. Stehen bei 20° wurde es unter Rühren langsam in 20 ml Eiswasser eingetropfelt. Eine graue, schmierige Fällung entstand, welche abfiltriert und nach dem Umlösen aus Methanol-Aceton reines N(a)-Cyanformyl-WGA-hydrochlorid (**14a**) in einer Ausbeute von 1,76 g (52%) ergab. Die Identifizierung erfolgte anhand des IR.-Spektrums und des Papierchromatogrammes.

Aus dem Filtrat kristallisierte nach Stehen über Nacht bei 0° das *Hydrochlorid 22a des Harnstoffderivates 22* als farblose Nadeln in einer Ausbeute von 0,69 g (19%) aus. Eine zweimal aus 80-proz. Methanol sowie aus Äthanol-Wasser umkristallisierte Probe wurde zur Analyse 20 Std. bei 115° getrocknet. Smp. 270–272° (beginnende Zers. ab 220°). $[\alpha]_D^{25} = +52,4 \pm 3^\circ$ ($c = 1,09$; Wasser). UV.: λ_{max} 244 (3,99), 279 (3,22); λ_{min} 223 (3,68), 267 (3,09). IR. (KBr): 3401, 3317; 1739 und 1720 (–COOH); 1684 und 1647 (–CONH₂); 1616; 1600 (Indolin). CR. nil.

C₂₁H₂₃N₃O₄, HCl (417,89) Ber. C 60,35 H 5,79 N 10,05% Gef. C 60,17 H 5,97 N 9,59%

5. Hydrolyse von N(a)-Cyanformyl-WGA (14) zu WGA (2). – 5.1. *Hydrolyse des Hydrochlorides 14a.* 344 mg reines **14a** (keine CR.!) hat man in 10 ml 1N Salzsäure 4 Std. im Ölbad auf 100° erwärmt. Die Lösung blieb klar und farblos. Nach dem Abkühlen mit Eiswasser wurde ammoniakalisch gestellt und sofort mit Chloroform solange extrahiert, bis die wässrige Phase nur noch eine sehr schwache CR. gab (10 Extraktionen). Die vereinigten, farblosen Chloroformextrakte (90 ml) wurden beim Einengen bis auf 10 ml rotbraun. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte einen Gehalt von ca. 90% WGA (**2**) und ca. 10% harzartiger Substanz (Startfleck) an. Die eingeeengte Lösung wurde zuerst über 2 g Aluminiumoxid filtriert (Entfärbung), dann bis auf ein Volumen von 2–3 ml eingeeengt. Beim Stehen über Nacht bei 0° schieden sich zuerst 206 mg und aus der Mutterlauge noch 11 mg WGA aus. Gesamtausbeute: 217 mg (81%) vom Smp. 205–208°. Zur Analyse wurde die Substanz zweimal aus Benzol-Methanol-Äther oder Methylenchlorid⁶⁾ umgelöst und 4 Std. bei 85–90° getrocknet. Smp. 214–216°. $[\alpha]_D^{25} = -161,8 \pm 3^\circ$ ($c = 1,05$; Chloroform). UV.: λ_{max} 244 (3,83), 298 (3,43); λ_{min} 226 (3,68), 271 (2,92). IR. (KBr): 3390 (–N–H), 1603 (Indolin). CR.: orange.

C₁₉H₂₂N₂O₂ (310,40) Ber. C 73,52 H 7,15 N 9,03% Gef. C 73,80 H 7,12 N 9,15%

Ein reineres Rohprodukt und bessere Ausbeuten wurden erhalten, als man eine Aufschlammung von **14a** in Wasser bei 120° mit Wasserdampf behandelte. In der entstehenden Lösung stellte sich ein pH von 3–3,5 ein. Die Wasserdampfbehandlung wurde so lange fortgesetzt, bis im austretenden Dampf keine Blausäure mehr nachweisbar war (Nachweis mit Kupferacetat-Benzidin-Papier; Dauer der Wasserdampfbehandlung 15–20 Min.). Nach dem Abkühlen wurde mit 1N Natriumcarbonat-Lösung auf pH 9–10 gebracht und mit einer Mischung von Chloroform/*n*-Butanol = 9:1 erschöpfend extrahiert. Nach dem Einengen wurde vom ausgefallenen Natriumchlorid abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand umkristallisiert. Ausbeute an reinem WGA (**2**) 96%.

Hydrolyse bei pH 7 (wie auch bei pH 1) lieferte ein weniger reines Präparat.

5.2. *Isolierung von Oxalsäure.* 504 mg reines **14a** in 10 ml Wasser und 5 ml konz. Salzsäure wurden 22 Std. auf 115° (Ölbad) erhitzt. Anschliessend wurde erschöpfend mit peroxidfreiem Äther extrahiert. Nach dem Verdampfen des Äthers verblieb ein farbloser Rückstand von 6,5 mg,

¹¹⁾ Anstelle von Pyridin kann auch Triäthylamin eingesetzt werden.

der bei 90–100°/0,01 Torr sublimiert wurde (4,2 mg). Das Sublimat erwies sich auf Grund übereinstimmender IR.-Spektren (KBr) und Rf-Werte (Papier; Äthanol/Wasser/konz. Ammoniak = 80:4:16) als identisch mit Oxalsäure.

6. Bereitung von 23-Oxastrychnin (15) aus N(a)-Cyanformyl-WGA-hydrochlorid (14a). – 6.1. *23-Oxastrychnin (15)*. 400 mg reines N(a)-Cyanformyl-WGA-hydrochlorid wurden in 30 ml Wasser gelöst und die Base **14** mit Ammoniak ausgefällt. Der farblose Niederschlag wurde sofort abgenutscht, dreimal mit kaltem Wasser, einmal mit Aceton (wobei ein Teil des Niederschlages in Lösung ging), dann noch zweimal mit Äther gewaschen und sofort im Hochvakuum (HV) getrocknet, zuerst bei 20° (14 Std.) und dann 3 Std. bei 85°. Während des Trocknens veränderte sich die Base **14**. Die IR.-Banden (CHCl₃) bei 2232 (–C≡N) und 1669 (>N–CO–C≡N) wurden schwächer zugunsten einer bei 1726 auftauchenden Carbonylbande. Nach weiteren 3 Std. Erhitzen auf 100–105°/HV (Trockenpistole) war nur noch die Bande bei 1726 vorhanden. Ein Dünnschichtchromatogramm zeigte, dass dieses Produkt zur Hauptsache (70–80%) aus der Verbindung **15**, neben einem nicht näher untersuchten Stoff (CR. nil.; beim Erhitzen ab 240° Zers.) und WGA (**2**), bestand. 114 mg eines solchen Gemisches hat man an Aluminiumoxid mit Chloroform/Aceton = 4:1 chromatographiert. Zuerst wurden 91 mg der Base **15** eluiert. Smp. der farblosen Nadeln nach zweimaligem Umlösen aus Chloroform-Aceton: 221–223°. $[\alpha]_D^{25} = -148 \pm 5^\circ$ ($c = 0,76$; Chloroform). UV.: λ_{max} 242 (4,07), 280 (3,40); λ_{min} 225 (3,88), 264 (3,14). IR. (CHCl₃): 1726 (>N–COOR), 1603 (Indolin). NMR. (60 MHz; CDCl₃): 7,77 (*D* mit Feinaufspaltung; $J \approx 6,5$ Hz; H–C(12)); 6,7–7,5 (*M*; Aromaten-H; 3 H); 5,8 (*M*; H–C(19)); 5,50 (*D*; $J \approx 2,5$ Hz; H–C(17)). CR. nil.

$C_{20}H_{20}N_2O_3$	Ber. C 71,41	H 5,98	N 8,33%	Mol.-Gew. 336,40
	Gef. „ 71,36; 71,36	„ 6,02; 6,08	„ 8,30; 8,32%	„ 336 ¹²⁾

In einem zweiten Ansatz hat man 500 mg Hydrochlorid **14a** wie vorher beschrieben in die Base **14** verwandelt, diese mit Methylchlorid ausgeschüttelt, den Auszug zur Trockne gebracht und den Rückstand (388 mg) 1½ Std. auf 110° erhitzt. Nach Chromatographie erhielt man 240 mg (57%) reine Base **15** (vgl. auch 3.2.).

6.2. *Hydrolyse von 23-Oxastrychnin (15) zu WGA (2)*. 71,0 mg reine Base **15** wurden mit 1 ml 1N Schwefelsäure im Wasserbad von 50° 15 Min. erwärmt. Die Substanz ging allmählich unter Gasentwicklung (CO₂; Ba(OH)₂-Test) in Lösung. Sobald sich alles gelöst hatte, wurde die Lösung auf pH 9–10 gebracht und wie früher beschrieben (5.1.) aufgearbeitet. Durch direkte Kristallisation erhielt man 48,3 mg (73%) WGA vom Smp. 205–208° mit korrektem IR.-Spektrum (KBr). In der Mutterlauge befanden sich noch 14,6 mg Substanz. Eine quantitative Umwandlung liess sich durch Wasserdampfbehandlung bei pH 3–3,5 und 120° (vgl. 5.1.) erzielen.

7. Direkte Umwandlung von 23-Isonitrosostrychnin-hydrochlorid (9a) in WGA (2). – 7.1. *Variante I*. 2,02 g 23-Isonitrosostrychnin-hydrochlorid liess man in 30 ml Thionylchlorid wie unter 4.1. reagieren. Nach dem Abdampfen des Thionylchlorids wurde der Rückstand mit 50 ml 1N Salzsäure 4 Std. auf 100° erhitzt. Das leicht grünlichgelb gefärbte Reaktionsgemisch wurde wie unter 5.1. angegeben aufgearbeitet. Aus Chloroform-Aceton kristallisierten 1,06 g WGA (**2**) vom Smp. 208–210° und $[\alpha]_D^{24} = -161,8^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,10$; Chloroform). Aus der Mutterlauge erhielt man zusätzlich 45 mg vom Smp. 205–207°. Gesamtausbeute an kristallinem aber nicht ganz reinem WGA: 1,1 g (70%).

7.2. *Variante II*. 11,0 g 23-Isonitrosostrychnin-hydrochlorid (**9a**) wurden bei 20° unter Rühren auf einmal in 20 ml Thionylchlorid eingetragen. Anschliessend wurde 1 Std. bei 20° gerührt, wobei alles in Lösung ging. Das Reaktionsgemisch wurde nun unter Rühren im Verlaufe von 5 Min. auf 100 g Eis getropft und 6 Std. bei 20° gerührt. Die ausgefallenen Kristalle von N(a)-Cyanformyl-WGA-hydrochlorid (**14a**) wurden abgenutscht, mit 10 ml kaltem Wasser gewaschen (Aufarbeitung des Filtrates und des Waschwassers siehe unten) und noch feucht in 100 ml Wasser aufgeschlämmt. Die Mischung stellte man mit ca. 15 ml 1M Natriumcarbonat-Lösung auf pH 3–3,5 und leitete solange Wasserdampf durch die beim Erwärmen entstandene Lösung, bis im austretenden Dampf keine Blausäure mehr nachweisbar war (vgl. 5.1.). Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit 1M Natriumcarbonat-Lösung auf pH 9–10 gebracht und wie unter 5.1. beschrieben aufgearbeitet. Man erhielt 9,1 g rohen WGA (**2**), und nach Umkristallisationen 3,4 g (40%) reinen Aldehyd vom Smp. 216°.

¹²⁾ Massenspektrometrisch bestimmt.

Das bei der Abtrennung von **14a** angefallene Filtrat wurde mit dem Waschwasser vereinigt, mit 1M Natriumcarbonat-Lösung auf pH 3 gestellt, wie oben mit Wasserdampf behandelt, nach dem Abkühlen mit 1M Natriumcarbonat-Lösung auf pH 9–10 gebracht und mit *n*-Butanol extrahiert. Beim Einengen der organischen Phase auf die Hälfte fiel Natriumchlorid aus, das durch Filtration abgetrennt wurde. Der nach vollständigem Entfernen des Lösungsmittels verbleibende dunkelbraune Rückstand (2,0 g) wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie an Aluminiumoxid (neutral, «WOELM») mit Chloroform/Äthanol = 98:2 vorerst in Gruppen aufgetrennt. Durch weitere Chromatographien mit Chloroform/Äthanol-(70:30)-Gemischen liessen sich schliesslich einheitliche Verbindungen erhalten, die mit Äthanol eluiert und gegebenenfalls nach Umkristallisation durch das Massenspektrum bzw. durch direkten Vergleich charakterisiert wurden (s. Tab.2).

In sehr kleinen Mengen liessen sich noch andere Produkte nachweisen, aber nicht identifizieren.

Wurde das oben erwähnte Filtrat direkt mit *n*-Butanol extrahiert, so liess sich aus den im *n*-Butanol-Extrakt enthaltenen Verbindungen durch präparative Dünnschichtchromatographie das *Nitrid 11a* abtrennen und durch Rf-Wert und Massenspektrum identifizieren (vgl. 3.1.).

8. Weitere Abbauversuche an 23-Isonitrosostrychnin-hydrochlorid (9a). – 8.1. *Mit Phosphoroxchlorid.* 5,0 g 23-Isonitrosostrychnin-hydrochlorid liess man mit 10 ml Phosphoroxchlorid 1 Std. bei 20° reagieren. Aufarbeitung vgl. 7.2. Es entstanden neben ca. 10% WGA (**2**) und ca. 10% des *Amids 23* weitere, nicht näher untersuchte Produkte.

In Gegenwart von Pyridin (1,0 g **9a** + 5 ml Pyridin + 0,9 ml Phosphoroxchlorid, 15 Min. bei 50°, analoge Aufarbeitung) wurde kein WGA mehr erhalten; es bildete sich zur Hauptsache **23**.

8.2. *Mit Bortrifluorid-Essigsäure.* 1,0 g 23-Isonitrosostrychnin-hydrochlorid (**9a**) wurde mit 10 ml Bortrifluorid-Essigsäure 60 Min. auf 100° (Badtemperatur) erwärmt. Aufarbeitung wie bei 7.2. Auch hier stellte das *Amid 23* das Hauptprodukt dar; WGA (**2**) liess sich nicht nachweisen.

8.3. *Mit Polyphosphorsäure.* Eine Mischung von 20,0 g **9a** und 100 g Polyphosphorsäure wurde 1 Std. bei 95° gehalten. Sofort trat starkes Schäumen auf; im austretenden Gas wurde HCl nachgewiesen. Die Substanz ging unter weiterem leichten Schäumen in Lösung. Nach 45 Min. war die Gasentwicklung beendet. Das Gemisch wurde auf 20° gekühlt, mit Eis verrührt, bis alles in Lösung ging, hierauf mit konz. Natronlauge auf pH 9–10 gestellt und mit *n*-Butanol extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wog der Rückstand 12,6 g. Er wurde in Chloroform gelöst und über 200 g Aluminiumoxid (neutral, «WOELM», Aktivität III) filtriert. Aus dem Filtrat wurden nach Abdampfen des Lösungsmittels und durch Umkristallisation aus Wasser 8 g (Ausbeute 47%) reines *Amid 23* gewonnen. Zur Analyse wurde nochmals aus Wasser umkristallisiert und 16 Std. bei 90° getrocknet. Smp. 263°. $[\alpha]_D^{25} = -124^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,10$; Chloroform). ORD.: 246–252 nm, $[\phi] = -30360^\circ \text{ T}$; 285–287 nm, $[\phi] = +3370^\circ \text{ G}$; 312–314 nm, $[\phi] = -8770^\circ \text{ T}$. IR. (KBr): 3416, 3314 ($-\text{NH}_2$), 1687, 1607, 1483 ($>\text{CONH}_2$ und Indolin), 1124 (C–O–C), 742 (2 benachbarte arom. H). NMR. (220 MHz und 100 MHz; $\text{CDCl}_3 + 10\%$ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$); Entkoppelungen: H–C(2)–{H–C(16)}; H–C(17)–{H–C(16)}; H–C(19)–{H–C(18), H'-C(18)}; H–C(21)–{H'-C(21)}; H–C(3)–{H–C(14)}; 6,83–7,03 (M ; 4 H; 2 aromatische H und NH_2); 6,65 (T ; $J_{11,12} = 8,5 \text{ Hz}$; 1 H; H–C(11)); 6,50 (D ; $J_{12,11} = 8,5 \text{ Hz}$; 1 H; H–C(12)); 5,79 (M ; 1 H; H–C(19)); 4,35 und 3,99 (zwei Q ; $J_{18,18'} = J_{18',18} = 15 \text{ Hz}$; H–C(18) und H'-C(18)); 4,15 (S ; 1 H; NH); 4,07 (S ; 1 H; H–C(17)); 3,87 (breites S ; 1 H; H–C(3)); 3,71 (D ; 1 H; $J_{21,21'} = 15 \text{ Hz}$; H–C(21)); 3,66 (D ; $J_{2,16} = 10,5 \text{ Hz}$; H–C(2)); 3,17 (T ; 1 H; wahrscheinlich 1 H–C(6)); 2,77 (M ; 1 H; wahrscheinlich H–C(15)); 2,63 (D ; 1 H; $J_{21',21} = 15 \text{ Hz}$; H'-C(21)); 2,01–2,33 (M ; 3 H), enthaltend bei 2,18 (D ; $J_{16,2} = 10,5 \text{ Hz}$; H–C(16) (Seitenflügel des Multipletts quartettähnlich)); 1,49–1,64 (M ; 2 H, enthaltend H–C(14)). MS.: 337 (62), 293 (28), 265 (36), 207 (92), 144 (100), 130 (24).

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ (337,42) Ber. C 71,19 H 6,87 N 12,45% Gef. C 71,16 H 6,90 N 12,53%

9. Reaktion des BECKMANN'schen Umlagerungsproduktes aus 23-Isonitrosostrychnin-hydrochlorid (9a) mit Alkoholen. – 9.1. *Mit Methanol zu N(a)-Cyanformyl-17-epi-WGA-methyläther (16).* Ein Gemisch aus 1,01 g 23-Isonitrosostrychnin-hydrochlorid und 15 ml Thionylchlorid liess man bei 20° 4 Std. reagieren. Dann wurde das überschüssige Thionylchlorid unter Feuchtigkeitsausschluss im Vakuum abdestilliert und das Umlagerungsprodukt in 15 ml abs. Methanol gelöst. Die Lösung wurde mit 1 g festem Natriumhydrogencarbonat versetzt und 5 Min. gerührt. Anschliessend wurde das Methanol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand dreimal mit

Chloroform extrahiert. Der Chloroformauszug lieferte nach dem Abdampfen zur Trockne 973 mg eines Produktes, das dünn-schichtchromatographisch (Kieselgel; Chloroform/Methanol = 8:2) zu ca. 95% aus der Base **16** und ca. 5% aus dem *Carbaminsäureester* **17** bestand. Das Gemisch wurde an einer Aluminiumoxid-Säule (30 g Alox «WOELM»; 5% Wasser) mit Chloroform/Aceton = 1:1 chromatographiert. Die vorderen Fraktionen enthielten 789 mg dünn-schichtchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 8:2; Alox, Chloroform/Methanol = 9,5:0,5; Alox, Benzol/Äthanol = 98:2) einheitliche Base **16**, die aus Methylchlorid-Äther als farblose Prismen (623 mg, 65%) auskristallisierte. Nach zweimaligem Umlösen aus Chloroform-Äther wurde die Substanz 4 Std. bei 55° getrocknet. Smp. 192–200° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +80,3^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,56$; Chloroform). UV.: λ_{max} 279 (3,77), 294 (3,79); λ_{min} 248 (3,46), 286 (3,76). IR. (CHCl₃): 2227 (–C≡N), 1667 (>N–CO–CN), 1613 (Indolin). NMR. (60 und 100 MHz; CDCl₃): 7,5–8,0 (*M*, breit; H–C(12)); 7,0 bis 7,5 (*M*; Aromaten-H; 3 H); 5,6 (*M*, breit; H–C(19)); 4,55–4,85 (mehrere *M*; H–C(17) und H–C(18); 2 H); 4,4 (*S*-artig, breit; H–C(2)); 3,42 und 3,36 (zwei *S*; jedes < 2 H; OCH₃); Gesamtprotonenzahl: 22 ± 2 H. CR. nil.

Nach Aufnahme der Spektren gab die zurückgewonnene Verbindung dünn-schichtchromatographisch nur *einen* Fleck. Die NMR.-Spektren weisen darauf hin, dass es sich bei **16** um ein Gemisch von Epimeren am C-17 handelt oder dass in der CDCl₃-Lösung zwei verschiedene Konformere von **16** vorliegen (vgl. S.1568–1569).

$C_{22}H_{25}N_3O_3$	Ber. C 70,01	H 6,14	N 11,13	OCH ₃ 8,22%
(377,45)	Gef. „ 69,82	„ 6,30	„ 11,11	„ 8,58%

9.2. *Mit Isopropanol*. 5,0 g 23-Isonitrosostrychnin-hydrochlorid (**9a**) liess man mit 10 ml Thionylchlorid 1 Std. bei 20° reagieren. 2 ml der Lösung liess man in 10 ml Isopropanol einlaufen und erhitzte 30 Min. zum Sieden. Nach Abdampfen im Vakuum zeigte der Rückstand im Dünn-schichtchromatogramm (zum Auftragen wurde in Methanol gelöst!) 3 Flecke. Durch präparative Dünn-schichtchromatographie an Aluminiumoxid (neutral, «WOELM», Chloroform; Substanz zum Auftragen ebenfalls in Methanol gelöst) liessen sich die **16** und **18** entsprechenden 17ξ-Isopropyl-äther isolieren und durch das Massenspektrum identifizieren (Tab.2)¹³.

10. Solvolyse von N(a)-Cyanformyl-17-epi-WGA-methyläther (16). – 10.1. *Mit Ammoniak; Herstellung von 17-epi-WGA-methyläther (18)*. 220 mg **16** wurden mit 5 ml Wasser, 5 ml konz. Ammoniak und 280 mg Silbernitrat versetzt und das Gemisch 3½ Std. auf 100° erhitzt. Das abgekühlte Gemisch hat man mit Chloroform extrahiert und die braun gefärbten Chloroform-extrakte über 10 g Aluminiumoxid filtriert. Nach dem Eindampfen des nun hellgelb gefärbten Filtrates wurden 143 mg Rückstand erhalten, der aus Aceton leicht kristallisiert: 97 mg (51%) vom Smp. 160–162°. Smp. nach zweimaligem Umlösen aus Chloroform-Äther: 163–165°; keine Erniedrigung im Gemisch mit authentischem 17-epi-WGA-methyläther (**18**) (vgl. Exp. 17.); auch die Rf-Werte (Alox-Platten; Papier) und die IR.-Spektren (KBr) waren identisch.

In einem zweiten Experiment wurden 215 mg rohes **16** wie oben angegeben hydrolysiert und das rohe Hydrolysenprodukt (121 mg) ohne Fraktionierung bei 160–170°/0,005 Torr sublimiert. Das Sublimat (86,5 mg; 49%) zeigte ein $[\alpha]_D^{25} = -141,6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,925$; Chloroform); der reine 17-epi-Methyläther **18** zeigte $[\alpha]_D^{25} = -154,5^\circ$.

Der reine WGA-methyläther (**19**) (mit $[\alpha]_D^{25} = -265^\circ$, vgl. Exp. 23.1.) blieb, als er den gleichen Bedingungen unterworfen wurde, unverändert: Nach der üblichen Aufarbeitung wurde ohne Diskriminierung im Hochvakuum sublimiert. Das Sublimat zeigte $[\alpha]_D^{25} = -262,6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,15$; Chloroform). Die Abspaltung der Cyanformylgruppe aus **16** fand auch statt beim Erwärmen mit verd. Ammoniak allein (ohne Silbernitrat-Zugabe) sowie beim Erhitzen mit Wasser. Im letzten Fall fielen 30–40% WGA (**2**) als Nebenprodukt an.

10.2. *Mit 1N Salzsäure; Herstellung von WGA (2)*. 76 mg **16** wurden in 15 ml 1N Salzsäure 3 Std. auf 100° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 66 mg Hydrolysenprodukt gewonnen, das aus Aceton kristallisierte (39 mg, Smp. 208–210°). Auf Grund des Rf-Wertes (Alox-Platten, Chloroform/Methanol = 97:3) und der Mischprobe handelte es sich um WGA (**2**).

10.3. *Herstellung von N(a)-Methoxycarbonyl-17-epi-WGA-methyläther (17)*. 356 mg rohes **16** wurden in 15 ml abs. Methanol gelöst, mit 1 g wasserfreiem Natriumacetat versetzt und 6 Std. auf

¹³ Beim dritten Fleck handelte es sich um ein Gemisch von N(a)-Äthoxycarbonyl- und N(a)-Methoxycarbonyl-17ξ-isopropoxy-WGA (Massenspektrum).

55–60° erwärmt. Anschliessend wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdampfen des Chloroforms verblieben 340 mg, die gemäss Dünnschichtchromatogramm zu etwa 85% aus **17** und zu etwa 15% aus der Ausgangssubstanz bestanden. Das Rohprodukt wurde an 10 g Aluminiumoxid («WOELM» mit 5% Wasser) mit Äther chromatographiert. Zuerst wurden Mischfraktionen aus **16** und **17** erhalten (78 mg), dann wurden 214 mg (59%) reines **17** eluiert, das aus Äther-Petroläther in farblosen Prismen kristallisierte (166 mg). Nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther wurde die Substanz 6 Std. bei 65–70° getrocknet. Smp. 118–120°. $[\alpha]_D^{25} = +23,2^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,625$; Chloroform). UV.: λ_{max} 242 (3,71), 280 (2,94); λ_{min} 225 (3,45), 263 (2,56). IR. (CHCl₃): 1695 ($>N-COOCH_3$), 1600 (Indolin). CR. nil.

$C_{22}H_{26}N_2O_4$	Ber. C 69,09	H 6,85	N 7,33%	Mol.-Gew. 382,47
	Gef. „ 69,18	„ 7,10	„ 7,21%	„ 382 ¹²

11. 23-Isonitrosostrychnin-methosalze. – 11.1. *Jodid 26.* 7,80 g 23-Isonitrosostrychnin (**9**) wurden in 120 ml Chloroform und 50 ml Methanol gelöst und hierauf mit 20 ml Methyljodid versetzt. Schon nach kurzer Zeit begann sich ein hellgelber Niederschlag zu bilden. Nach Stehen über Nacht bei 20° wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Chloroform und Äther gewaschen: 9,67 g (89%). Eine Probe des Methojodids hat man zweimal aus Wasser umkristallisiert und 6 Std. bei 100–105° getrocknet. Die hellgelb gefärbten Prismen begannen sich bei 300° zu zersetzen. IR.

(KBr): 1668 ($>N-C=O$), 1597 (Indolin).

$C_{22}H_{24}JN_3O_3$	Ber. C 52,29	H 4,79	N 8,31%
(505,37)	Gef. „ 52,67; 52,31	„ 4,69; 4,93	„ 8,53; 8,25%

11.2. *Chlorid 27.* 9,48 g rohes 23-Isonitrosostrychnin-methojodid (**26**) wurden in 600 ml Aceton/Wasser-(1:1)-Gemisch gelöst und die Lösung durch eine Säule von Amberlite IRA 400 (Chloroform) filtriert. Das Eluat wurde zur Trockne abgedampft und der Rückstand aus Methanol-Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 6,55 g (84%) farblose Prismen. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Methanol-Äther umgelöst. Das vorgetrocknete Präparat wurde ins Verbrennungsschiffchen eingewogen und 6 Std. bei 100–108° getrocknet. Beim Erhitzen Zersetzung über 300°. $[\alpha]_D^{24} = -84,7^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,62$; Methanol). UV.: λ_{max} 232 (4,21), 290 (3,83), 310 (3,87); λ_{min} 216 (4,14), 260 (3,49), 296 (3,81); in 0,1N alkohol. Kalilauge: λ_{max} 310 (4,28); λ_{min} 243 (3,42). IR. (KBr): 1678 ($>N-C=O$), 1600 (Indolin). NMR. (60 MHz; CF₃COOH; chem. Verschiebungen relativ zu TMS extern in CCl₄): 7,75 (*D* mit Feinstruktur; $J \approx 6-7$ Hz; H-C(12)); 6,6–7,2 (*M*; Aromaten-H; 3 H); 6,20 (*M*; H-C(19)); 5,07 (*D*; $J \approx 2$ Hz; H-C(2) oder H-C(17)). Die Region von 1,2–4,7 integriert für 18 ± 1 Protonen; darunter befindet sich das S der N⁺(b)-Methylgruppe bei 3,17.

$C_{22}H_{24}ClN_3O_3$	Ber. C 63,84	H 5,84	N 10,15%
(413,92)	Gef. „ 64,03; 63,84	„ 5,95; 6,03	„ 10,23; 10,15%

12. Umlagerung von 23-Isonitrosostrychnin-methochlorid (27) zu N(a)-Cyanformyl-WGA-methochlorid (28) und dem quartären Harnstoffderivat 29. – 1,94 g **27** wurden in kleinen Portionen bei 20° unter Rühren zu 30 ml Thionylchlorid gefügt. Man hielt das Reaktionsgemisch 4 Std. bei 20°, dampfte im Vakuum ein und verdampfte noch 2–3mal mit trockenem Äther nach. Anschliessend wurde der Rückstand in einem Gemisch aus 10 ml Methyläthylketon, 5 ml Wasser und 5 ml Aceton gelöst und an 70 g Cellulosepulver chromatographiert. Zuerst wurde nur mit wassergesättigtem, später mit 5% Methanol enthaltendem Methyläthylketon eluiert. Der Trennverlauf wurde papierchromatographisch verfolgt. Zunächst wurden 87 mg einer nicht näher untersuchten Fraktion eluiert. Dann folgten 1,68 g (87%) einer im wesentlichen aus **28**, und schliesslich 184 mg einer zur Hauptsache aus **29** bestehenden Fraktion. Variation der Versuchsbedingungen (Reaktionszeit und Temperatur (–20° bis etwa +70°)) führte zu keiner wesentlichen Änderung in der Zusammensetzung der Reaktionsprodukte.

Charakterisierung von *N(a)-Cyanformyl-WGA-methochlorid (28)*: Die zuerst amorphe Substanz liess sich wegen ihrer geringen Beständigkeit nur schwierig kristallisieren. Aus 1,68 g Rohprodukt erhielt man aus Äthanol-Äther 847 mg farblose Kristalle, die noch zweimal bei tiefer Temperatur aus Methanol-Äther umgelöst wurden (die Mutterlauge zeigten bereits positive CR.). Die Substanz begann sich ab ca. 250° allmählich zu zersetzen. $[\alpha]_D^{25} = +117^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,714$; Methanol). UV.: λ_{max} 241 (4,00), 280 (3,26); λ_{min} 222 (3,64), 264 (3,00). IR. (KBr): 2230 (–C≡N),

1672 (>N-CO-CN), 1596 (Indolin). Die potentiometrische Titration in 80-proz. Methylcellosolve zeigte die Abwesenheit einer $-\text{COOH}$ -Gruppe an. NMR. (D_2O ; TMS extern = 0; 60 MHz): 7,65 bis 8,0 (M ; H-C(12)); 7,15–7,65 (M ; Aromaten-H; 3 H); 6,4 (M ; H-C(19)); 5,25 (D -artig; H-C(17)); 4,92 (D ; $J \approx 11$ Hz; H-C(2)); 3,48 (S ; N^+-CH_3 ; 3 H); Gesamtprotonenzahl: 24 ± 2 H. CR. nil. Zur Analyse wurde im Schweinchen eingewogen und 8 Std. bei 95° getrocknet.

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3$	Ber. C 63,84	H 5,84	N 10,15%
(413,92)	Gef. „ 63,60; 63,70	„ 5,75; 5,99	„ 10,35; 9,91%

Das *Methojodid 30* wurde aus dem Chlorid in üblicher Weise mit Kaliumjodid-Lösung bereitet und zweimal aus Aceton-Wasser umkristallisiert. Zersetzung ab 300° . IR. (KBr): 2277 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 1650 (>N-CO-CN), 1597 (Indolin). Zur Analyse wurde 7 Std. bei 110° getrocknet.

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{JN}_3\text{O}_3$ (505,37)	Ber. C 52,29	H 4,79	N 8,31%	Gef. C 52,20	H 5,02	N 8,29%
--	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Das Methojodid ist unbeständig.

Charakterisierung des *quartären Harnstoffderivates 29*: Das Rohprodukt (184 mg) liess sich leicht aus Aceton umkristallisieren (169 mg; 8%). Die farblosen Prismen hat man nochmals aus Methanol-Äther umgelöst und 14 Std. bei 110° getrocknet. Beim raschen Erhitzen trat ab 225° Braunfärbung und zwischen 265 und 270° Schmelzen ein; beim langsamen Erhitzen wurde nur Zersetzung ohne Schmelzen beobachtet. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +70^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,01$; Wasser). UV.: λ_{max} 244 (4,02), 280 (3,18); λ_{min} 223 (3,63), 266 (3,05); in 0,1N alkohol. Lauge: λ_{max} 224 (3,97), 281 (3,21); λ_{min} 266 (3,00). IR. (KBr): 3425 ($-\text{OH}$), 2899 ($-\text{N}-\text{H}$), 1745 (s), 1730 ($-\text{COOH}$), Säureamid- und Indolin-Banden bei 1695 (s), 1661, 1639 (w), 1610 (w) und 1590. CR. nil. $\text{pK}_{\text{MCS}}^* = 5,37$ (80-proz. Methylcellosolve). Äquivalentgewicht: Gef. 436 (ber. 432).

Das in üblicher Weise bereitete *Jodid 31* schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Wasser-Aceton bei 265 – 268° (Zers.). IR. (KBr): 3571, 3472, 3367 ($-\text{OH}$, $-\text{N}-\text{H}$), 1730, 1715, 1686, 1667, 1613, 1592 ($-\text{COOH}$; $-\text{CONH}_2$; $-\text{C}=\text{C}-$ und Indolin). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 95° getrocknet.

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{JN}_3\text{O}_4$ (523,37)	Ber. C 50,49	H 5,01%	Gef. C 50,19	H 4,90%
--	--------------	---------	--------------	---------

13. Isolierung von N(a)-Cyanformyl-17- ξ -WGA-methyläther-methochlorid (32). – Man liess 1,18 g 23-Isonitrosostrychnin-methochlorid (**27**) mit 6 ml Thionylchlorid 3 Std. bei 20° reagieren. Das überschüssige Thionylchlorid wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand 3mal mit trockenem Äther und dann noch einmal mit wassergesättigtem Äther zur Trockne abgedampft. Das mit Methanol behandelte Umlagerungsprodukt hat man an einer Säule von 200 g Cellulosepulver mit dem Lösungsmittel «C» chromatographiert, wobei man anhand der papierchromatographischen Kontrolle folgende Fraktionen erhielt:

Frakt. Nr.	Menge (g)	Substanz
1	0,20	Gemisch; 32 & «X»
2	0,27	Gemisch; 32 & «X»
3	0,49	28 ; vgl. Exp. 12.
4	0,09	27 (Ausgangsmaterial)
5	0,11	29 ; vgl. Exp. 12.

Die Fraktionen 1 und 2 enthielten ein Gemisch aus zwei auf dem Papier fast gleich laufenden Substanzen (**32** & «X»), deren chromatographische Trennung nicht gelungen ist. Die in Aceton gelöste Fraktion 2 schied 117 mg farblose Kristalle ab. Zur Analyse wurde aus Isopropanol und Äthanol-Äther umkristallisiert und 10 Std. bei 95 – 100° getrocknet. Es handelt sich um Verbindung **32**. Smp. 272 – 273° . $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +92^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,586$; Methanol). UV.: λ_{max} 278 (3,94); λ_{min} 241 (3,34). IR. (KBr): 2222 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 1678 (>N-CO-CN), 1600 (Indolin). NMR. (60 MHz; D_2O ; TMS extern = 0): 7,7–8,1 (komplexes Aromaten- M ; H-C(12)); 7,3–7,7 (M ; Aromaten-H; 3 H); 6,55 (M ; H-C(19)); 3,48 und 3,50 (zwei S , kaum getrennt; $-\text{OCH}_3$ und $-\text{N}^+-\text{CH}_3$; ca. 6 H); Gesamtprotonenzahl: 27 ± 3 H. Die von den H-Atomen an C-2 und C-17 stammenden Signale in der 5-ppm-Region sind so komplex, dass eine Zuordnung nicht möglich war.

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3$	Ber. C 64,57	H 6,12	N 9,82	OCH_3 7,25%
(427,94)	Gef. „ 64,64; 64,52	„ 6,40; 6,17	„ 9,92; 9,89	„ 7,13%

Das in üblicher Weise bereitete, in Prismen kristallisierende *Pikrat* schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Äther bei 269–271°.

$C_{29}H_{28}N_6O_{10}$ (620,57) Ber. C 56,13 H 4,55 N 13,54% Gef. C 56,71 H 4,73 N 13,57%

14 mg des Methochlorides **32** wurden in 3 ml 1N Salzsäure im Ölbad 4 Std. auf 100° erhitzt. Gemäss Papierchromatogramm entstand neben Harzen (Startfleck) WGA-methochlorid (**3**).

14. Hydrolyse des N(a)-Cyanformyl-WGA-methochlorids (28) zu WGA-methochlorid (3). – Eine Lösung von 470 mg **28** in 10 ml 1N Salzsäure wurde 8 Std. auf 115° erhitzt. Anschliessend wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wassergesättigtem Methyläthylketon unter Zugabe von Methanol gelöst und auf eine Cellulosepulversäule gebracht. Papierchromatogramme zeigten, dass das Hydrolysenprodukt ausser WGA-methochlorid nur noch zersetztes Material enthielt. Lösungsmittel «C» eluierte 278 mg (67%) rohes **3**, das aus Aceton 236 mg (57%) farblose Prismen lieferte. Zur Analyse wurde die Substanz zweimal aus Methanol umgelöst, dann 4 Std. bei 60–65° vorgetrocknet, in ein Verbrennungsschiffchen eingewogen und weitere 5 Std. bei gleicher Temperatur getrocknet. Ab 220° Zers. ohne zu schmelzen. $[\alpha]_D^{25} = -50,3^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,527$; Methanol). UV.: λ_{max} 246 (3,93), 301 (3,50); λ_{min} 225 (3,58), 271 (2,98). NMR. (60 MHz; CF_3COOH): 7,5–7,8 (*M*); Aromaten-H); 6,5 (*M*; H-C(19)); 5,50 (*D*-artig; H-C(17)); 5,01 (*D*; $J \approx 11$ Hz; H-C(2)); 3,55 (*S*; N^+-CH_3 ; 3 H); Gesamtprotonenzahl: 25 ± 2 H.

$C_{20}H_{25}ClN_2O_2$ Ber. C 66,57 H 6,98 Cl 9,82 N 7,76%
(360,88) Gef. ,, 66,60 ,, 6,98 ,, 9,83 ,, 7,77%

Das Präparat erwies sich als identisch mit dem aus WGA (**2**) durch Quaternisierung gewonnenen Produkt (vgl. auch [5]).

Isolierung von Oxalsäure: 120 mg reinstes **28** wurden mit 2 ml konz. Salzsäure und 4 ml Wasser 29 Std. auf 115° erhitzt. Nach der Aufarbeitung (vgl. Exp. 5.2.) erhielt man 5 mg Oxalsäure, die nach Hochvakuumsublimation durch Rf-Wert und IR.-Spektrum identifiziert wurde. Auch in einem zweiten Hydrolyseexperiment liess sich eindeutig Oxalsäure nachweisen.

15. Weitere quartäre Derivate des WGA (2). – 15.1. *N(b)-Äthojodid*. 6,2 g WGA wurden mit 60 ml Chloroform 5 Min. geschüttelt, 4 ml Methanol zugesetzt, weitere 5 Min. geschüttelt und die Lösung filtriert. Zum Filtrat gab man 3,2 g Äthyljodid in 20 ml Chloroform. Nach Stehen über Nacht wurde abgesaugt, mit Chloroform und Aceton gewaschen und bei 60° getrocknet (8,8 g). Zur Analyse wurde aus Methanol umkristallisiert, 14 Std. bei 50° getrocknet und anschliessend bis zur Gewichtskonstanz an der Luft liegengelassen. Die Substanz begann sich bei 230° zu zersetzen. $[\alpha]_D^{25} = -49,9^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,531$; 1N Salzsäure). UV.: λ_{max} 298 (3,49) (Methanol).

$C_{21}H_{27}JN_2O_2 \cdot 1H_2O$ Ber. C 52,07 H 6,03 J 26,20 H_2O 3,72%
(484,38) Gef. ,, 52,65 ,, 5,98 ,, 26,35 ,, 3,46%

15.2. *N(b)-Allylosalze*. – *Jodid*: Darstellung entsprechend 15.1. Zur Analyse hat man aus Methanol umkristallisiert, 14 Std. bei 50° getrocknet und anschliessend bis zur Gewichtskonstanz an der Luft liegengelassen. Die Substanz begann sich bei 190° zu zersetzen. $[\alpha]_D^{25} = -43,3^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,003$; 1N Salzsäure). UV.: λ_{max} 298 (3,49) (Methanol).

$C_{22}H_{27}JN_2O_3 \cdot 1,5H_2O$ Ber. C 52,28 H 5,98 J 25,11 H_2O 5,35%
(505,40) Gef. ,, 52,51 ,, 6,09 ,, 25,07 ,, 5,70%

Chlorid: Das mit Allylchlorid bereitete Präparat hat man aus Methanol-Aceton-Petroläther (40–60°) umkristallisiert, 15 Std. bei 100° getrocknet und anschliessend an der Luft liegengelassen. Die Substanz begann sich beim Erhitzen bei 200° zu zersetzen. $[\alpha]_D^{25} = -35,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,0$; Wasser). UV.: λ_{max} 299 (3,49), 245 (3,92).

$C_{22}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 0,5H_2O$ Ber. C 66,74 H 7,13 Cl 8,95 N 7,08 H_2O 2,28%
(395,93) Gef. ,, 66,46 ,, 7,08 ,, 9,11 ,, 7,05 ,, 2,58%

15.3. *N(b)-Benzylchlorid*. Zunächst wurde, wie unter 15.1. angegeben, aus 6,7 g WGA (**2**) und 5,2 g Benzyljodid das sehr schwerlösliche *Jodid* hergestellt. – Eine Aufschlammung des Jodids in 300 ml 80-proz. Methanol hat man mit frisch aus 17 g Silbernitrat bereitetem Silberchlorid 16 Std. bei 70–80° verrührt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, mit Methanol nachgewaschen und das Filtrat eingengt. Nach Stehen bei 0° wurde abfiltriert, mit Aceton nachgewaschen und getrocknet (8,1 g). Zur Analyse wurde das Benzylchlorid aus Methanol umkristallisiert, 40 Std. bei 100° ge-

trocknet und bis zur Gewichtskonstanz an der Luft liegengelassen. Die Substanz zersetzte sich bei 238–240°. $[\alpha]_D^{25} = -25,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,003$; 1N Salzsäure). UV.: λ_{max} 299 (3,49) (Methanol).

$C_{26}H_{29}ClN_2O_2, 1 H_2O$	Ber. C 68,64	H 6,87	Cl 7,79	H_2O 3,96%
(455,00)	Gef. ,, 67,94	,, 7,00	,, 7,76	,, 3,41%

16. Korrelation zwischen Basen der tertiären und quartären Reihe. - 16.1. *Umwandlung von N(a)-Cyanformyl-WGA (14) in sein N(b)-Methochlorid 28.* Aus N(a)-Cyanformyl-WGA-hydrochlorid (**14a**) hat man wie unter 3.2. beschrieben die Base **14** hergestellt. Die sofort bereitete Lösung der Base in Chloroform wurde über Kaliumcarbonat getrocknet und in überschüssiges Methyljodid filtriert. Es trat sogleich eine farblose Fällung ein. Nach 15 Min. bei 20° hat man bei möglichst tiefer Temperatur eingedampft, den Rückstand in Methanol/Aceton = 1:1 gelöst und über eine Säule aus Amberlite IRA 400 (Chloridform) filtriert. Das eingedampfte Eluat war papierchromatographisch weitgehend einheitlich. Zur Gewinnung des Methochlorids **28** hat man 485 mg des rohen Produktes mit dem Lösungsmittel «C» an 10 g Cellulosepulver chromatographiert. Man erhielt aus Aceton schliesslich 206 mg des kristallinen Methochlorids, das nochmals aus Methanol-Aceton umgelöst und 6 Std. bei 100° getrocknet wurde. Die Verbindung erwies sich auf Grund ihrer Eigenschaften ($[\alpha]_D^{25} = +115^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,69$; Methanol), IR- und NMR.-Spektren sowie Rf-Wert) als identisch mit dem oben beschriebenen (vgl. Exp. 12.) N(a)-Cyanformyl-WGA-methochlorid (**28**).

16.2. *Umwandlung des Harnstoffderivates 22a in sein N(b)-Methojodid 31.* 32,0 mg Harnstoffderivat **22a** wurden in 6 ml Wasser gelöst, die Lösung ammoniakalisch gestellt, zur Trockne abgedampft und der Rückstand mit einem Gemisch Benzol/Äthanol = 80:20 dreimal extrahiert. Nach dem Abdampfen der organischen Auszüge wurde die rohe Aminosäure **22** in einem Gemisch aus 5 ml Chloroform und 5 ml Methanol gelöst und mit 2 ml Methyljodid versetzt: Sofort kristalliner Niederschlag. Nach Stehen über Nacht bei 20° wurden die Kristalle abfiltriert und zweimal aus Wasser-Aceton umgelöst. Man erhielt 12,5 mg des *Methojodids* **31** als farblose Nadeln vom Smp. 265–268° (Zers.). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 95° getrocknet.

$C_{22}H_{26}N_3O_4$ (523,37)	Ber. C 50,49	H 5,01%	Gef. C 50,15	H 5,14%
-------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Das IR.-Spektrum (KBr) dieser Substanz war mit dem Spektrum von authentischem **31** (vgl. Exp. 12.) identisch. Das in üblicher Weise bereitete *Methochlorid* zeigte im Papierchromatogramm (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser = 4:1:5) den gleichen Rf-Wert wie das Methochlorid **29** (vgl. Exp. 12.).

17. 17-epi-WGA-methyläther (18). - Bei der Umkristallisation des nach der Vorschrift von WIELAND & KAZIRO [4] bzw. ANET & ROBINSON [10] hergestellten rohen N(a)-Cyanformyl-WGA-hydrochlorids (**14a**) aus Methanol-Aceton fielen nicht kristallisierende, nach Aceton-Kondensationsprodukten riechende, grün gefärbte Mutterlaugen an, die man wie bei [10] angegeben, mit wässriger Natriumacetat-Lösung verkochte. Dann wurde mit Chloroform aufgearbeitet und das Rohprodukt an Aluminiumoxid (Aktivität IV) chromatographiert. Benzol und Benzol/Chloroform = 1:1 eluierten das *Nebenprodukt B* (**18**) (gut löslich in Benzol und Chloroform, schwerlöslich in Methanol und Äthanol). Die Verbindung hat man zur Analyse mehrmals aus Chloroform-Methanol und Chloroform-Äthanol umkristallisiert und bei 160–170°/0,005 Torr sublimiert. Smp. der farblosen Nadeln 164–165°. $[\alpha]_D^{25} = -154,5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,87$; Chloroform); $[\alpha]_D^{25} = -196,5^\circ \pm 7^\circ$ ($c = 0,320$; Dimethylsulfoxid; keine Änderung innerhalb 43 Std.); $[\alpha]_D^{25} = -185,8^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,519$; Dimethylformamid; keine Änderung innerhalb 126 Std.). UV.: λ_{max} 246 (3,88), 300 (3,47); λ_{min} 226 (3,70), 273 (3,02). IR. (KBr): 3215 (–N–H), 1656 (–C=C–), 1610 (Indolin). NMR. (60 MHz; CDCl₃): 6,5–7,2 (*M*; Aromaten-H; 4 H); 5,52 (*M*, quartettähnlich; H–C(19)); 4,67 (*D*; *J* = 3 Hz; H–C(17)); 4,22 (*S*, breit; 1 H; >NH?); 3,45 (*S*; OCH₃; ≈ 3 H); Gesamtprotonenzahl: 24 ± 2 H. CR. orange.

$C_{20}H_{24}N_2O_2$	Ber. C 74,04	H 7,46	N 8,64%
(324,42)	Gef. ,, 74,04; 74,17	,, 7,59; 7,54	,, 8,54; 8,53%

Zur Bereitung des *Hydrochlorids* löste man 1,49 g **18** in 25 ml Chloroform und versetzte diese Lösung mit überschüssigem ätherischem Chlorwasserstoff. Anschliessend wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mehrmals aus Methanol-Äther umkristallisiert (1,31 g, 78%). Zur Analyse wurde 10 Std. bei 80° getrocknet. Zers. ab ca. 300°. IR. (KBr): 3300 (–N–H), 2410 (breit;

$\begin{array}{c} | \\ -\text{N}^+-\text{H} \end{array}$, 1605 (Indolin). NMR. (60 MHz; D₂O): 7,55 (*M*; Aromaten-H; 4 H); 6,25 (*M*; H-C(19));
 $\begin{array}{c} | \\ 5,10 \end{array}$ (*D*; *J* = 3 Hz; H-C(17)); 4,82 (HOD-Bande); 3,55 (*S*; OCH₃; > 3 H). Gesamtprotonenzahl:
 25 ± 2 H.

C₂₀H₂₄N₂O₂, HCl (360,89) Ber. C 66,56 H 6,98 N 7,76% Gef. C 66,39 H 7,02 N 7,32%

Das in üblicher Weise hergestellte, zweimal aus Aceton-Wasser umgelöste und während 6 Std. bei 100° getrocknete *Hydropikrat* schmolz bei 252–254° (Zers.).

C₂₆H₂₇N₅O₉ (553,54) Ber. C 56,42 H 4,92 N 12,65% Gef. C 56,48 H 4,75 N 12,63%

17-*epi*-WGA-methyläther-methochlorid (**34**): 2,01 g 17-*epi*-WGA-methyläther (**18**) wurden in einer Mischung von 50 ml Chloroform, 10 ml Methanol und 5 ml Dimethylformamid gelöst und nach Versetzen mit 28 g einer 3,2-proz. (Gew./Gew.) Lösung von Methylchlorid in Chloroform 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde zweimal mit Toluol im Vakuum abgedampft und der farblose feste Rückstand zweimal aus Methanol-Chloroform-Äther umkristallisiert. Zur Analyse wurde 17 Std. bei 80° getrocknet. Braunfärbung ab 200°, bei 218° Zers. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -22^{\circ} \pm 5^{\circ}$ (*c* = 0,099; Wasser); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -60^{\circ} \pm 5^{\circ}$ (*c* = 0,100; Dimethylsulfoxid). Keine Veränderung innerhalb von 48 Std. UV.: λ_{max} 246 (3,90), 300 (3,46); λ_{min} 224 (3,47),

270 (2,98). IR. (KBr): 3426, 3260 (–N–H), 1608 (Indolin), 1086 (C–O–C). NMR. (60 MHz; D₂O): 6,7–7,5 (*M*; Aromaten-H; 4 H); 6,23 (*M*; H–C(19)); 4,82 (*D*; *J* = 3 Hz; H–C(17)); 3,48 (*S*; OCH₃; 3 H); 3,38 (*S*; N⁺–CH₃; 3 H). Gesamtprotonenzahl: 25 ± 3 H. MS.: 338 (< 10; M⁺–HCl), 324 (50; M⁺–CH₃Cl), 293 (10), 263 (14), 194 (100), 162 (14), 144 (72), 134 (27), 130 (36).

C₂₁H₂₇ClN₂O₂ (374,90) Ber. Cl 9,46% Gef. Cl 9,19%

18. N(a)-Acetyl-17-*epi*-WGA-methyläther (36**).** – 614 mg **18** liess man mit 10 ml Essigsäureanhydrid und 5 ml Pyridin über Nacht bei 20° stehen. Anschliessend wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt (715 mg) wurde aus Chloroform-Äther umkristallisiert, wobei farblose Prismen (573 mg, 83%) erhalten wurden. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Chloroform-Äther umgelöst und 4½ Std. bei 95–100° getrocknet. Die Substanz sublimierte bei 180–200°/0,005 Torr unzersetzt. Smp. 195–196°. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +41,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (*c* = 1,16; Chloroform). UV.: λ_{max} 250 (4,09); Schultern bei 276–278 (3,43) und 284–286 (3,34); λ_{min} 228 (3,77). IR. (CHCl₃): 1646 (>N–COCH₃), 1600 (Indolin). NMR. (60 MHz; CDCl₃): 7,95 (*D* mit Feinstruktur, *J* ≈ 8 Hz; ca. 0,7 H; H–C(12)); 7,15 (*M*; Aromaten-H; ca. 3,3 H); 5,75 (*M*; H–C(19)); 4,75 (*D*-artig; H–C(17)); 3,38 (*S*; OCH₃); 2,40 (*S*; >N–CO–CH₃); Gesamtprotonenzahl: 26 ± 2 H. CR. nil.

C₂₂H₂₆N₂O₃ Ber. C 72,10 H 7,15 N 7,65%
 (366,47) Gef. „ 72,04; 71,80 „ 7,24; 7,16 „ 7,56; 7,82%

19. Hydrolyse von 17-*epi*-WGA-methyläther (18**) zu WGA (**2**).** – 238 mg **18** wurden mit 10 ml 1N wässriger Salzsäure 10 Std. im Ölbad auf 85° erhitzt. Das Gemisch war dabei stets hellgelb gefärbt. Der Reaktionsverlauf wurde papierchromatographisch verfolgt. Die Hydrolyse war nach 4 Std. zu etwa 50% und nach 9 Std. praktisch vollständig abgelaufen. Anschliessend wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt, mit Natriumcarbonat alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung des Chloroformauszuges und Umkristallisationen aus Benzol-Methanol-Äther erhielt man 185 mg (81%) WGA vom Smp. 212–214°. Getrocknet wurde 6 Std. bei 100°.

C₁₉H₂₂N₂O₂ (310,40) Ber. C 73,52 H 7,14 N 9,03% Gef. C 73,79 H 7,17 N 8,98%

Das Hydrolyseprodukt erwies sich auf Grund des Misch-Smp., von Rf-Werten und des IR-Spektrums (KBr) als identisch mit WGA (**2**).

Das in üblicher Weise bereitete *Hydropikrat* schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Äther bei 233–235°. Der Misch-Smp. mit authentischem WGA-hydropikrat zeigte keine Erniedrigung. Zur Analyse wurde 10 Std. bei 90° getrocknet.

C₂₅H₂₅N₅O₉ (539,50) Ber. C 55,66 H 4,67 N 12,98% Gef. C 55,40 H 4,90 N 12,74%

20. N(a)-Formyl-17-*epi*-WGA-methyläther (39**).** – 550 mg 17-*epi*-WGA-methyläther (**18**) wurden mit 10 ml 100-proz. Ameisensäure 16 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst, die Lösung mit verd. Ammoniak al-

kalisch gestellt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Chloroforms wurde das Produkt aus Aceton umkristallisiert (495 mg, 82%). Zur Analyse wurde noch zweimal aus Chloroform-Äther umgelöst und 4 Std. bei 100° getrocknet. Smp. 130–131°. $[\alpha]_D^{25} = -27,1^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,58$; Dimethylsulfoxid). UV.: λ_{max} 249 (4,05), 280 (3,56); λ_{min} 228 (3,77), 273 (3,51). IR. (KBr): 1678 ($>N-CHO$), 1597 (Indolin). NMR. (60 MHz; $(CD_3)_2SO$): 8,86 und 8,40 (S; $>N-CHO$; je 0,5 H); 7,6–7,9 (D-artig; ca. 0,6 H; H-C(12)); 6,85–7,6 (M; Aromaten-H) (die Region 6,85–7,9 entspricht 4 H); 5,65 (M; H-C(19)); 4,67 (D-artig; H-C(17)); 4,15–4,5 (M; 2 H; H-C(2) und H-C(17)). Das NMR. zeigt das Vorliegen von zwei Konformeren hinsichtlich der N(a)-CHO-Gruppe an. CR. nil.

$C_{21}H_{24}N_2O_3$ (352,43) Ber. C 71,57 H 6,86% Gef. C 71,30; 71,53 H 7,14; 6,84%

Die Formylverbindung liess sich bei 190°/0,001 Torr unzersetzt destillieren und erstarrte glasig.

Wurde **18** mit Ameisensäure bei höherer Temperatur (60–80°) umgesetzt, so resultierte nach der Aufarbeitung neben **39** noch N(a)-Formyl-WGA (**41**) (vgl. Abschnitt 25.).

21. N(a)-Methyl-17-epi-WGA-methyläther (40). - Eine Lösung von 919 mg der N(a)-Formylverbindung **39** in 15 ml warmem Benzol wurde innerhalb 20 Min. tropfenweise zu einer siedenden, lebhaft gerührten Suspension von 700 mg Lithiumaluminiumhydrid in 15 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach weiteren 20 Min. setzte man 7 ml Äthylacetat zu und dampfte auf die Hälfte ein. Nach der Zugabe von 200 ml Äther und 15 ml einer gesättigten, wässrigen Kaliumnatrium-tartrat-Lösung wurde kräftig durchgeschüttelt. Die abgetrennte organische Phase enthielt 830 mg eines dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Reduktionsproduktes. Aus der wässrigen Phase wurden mit Chloroform zusätzlich 20 mg gewonnen. Die Substanz ist in warmem Äther löslich und kristallisierte daraus bei Zugabe von Petroläther und Abkühlung in langen farblosen Nadeln (791 mg, 89%). Zur Analyse wurde dreimal aus Äther-Petroläther umgelöst und 4 Std. bei 60° getrocknet. Smp. 131–132°. $[\alpha]_D^{25} = -50,6^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,58$; Dimethylformamid).

UV.: λ_{max} 261 (4,01), 311 (3,48); λ_{min} 234 (3,58), 282 (3,12). IR. (KBr): 1661 ($-C=CH-$), 1603 (Indolin). NMR. (60 MHz; $CDCl_3$): 6,35–7,3 (M; Aromaten-H; 4 H); 5,65 (M; H-C(19)); 4,82 (D; $J = 3$ Hz; H-C(17)); 3,43 (S; OCH_3); 3,05 (S; N(a)- CH_3); Gesamtprotonenzahl: 26 ± 2 H. CR. orange-rot.

$C_{21}H_{26}N_2O_2$ (338,45) Ber. C 74,52 H 7,74 N 8,28% Gef. C 74,70 H 8,01 N 8,43%

40 liess sich bei 170°/0,005 Torr destillieren und erstarrte glasig.

In einem anderen Ansatz wurden 764 mg der N(a)-Formylverbindung **39** in 10 ml Tetrahydrofuran tropfenweise unter Rühren zu 260 mg Lithiumaluminiumhydrid und 82 mg Quecksilber (II)-chlorid in 200 ml Äther bei 20° zugegeben. Nach 1 Std. wurde wie oben aufgearbeitet. Nach dünn-schichtchromatographischer Analyse waren nur Spuren von **40** vorhanden. Das Hauptprodukt (ca. 730 mg) stellte 17-epi-WGA-methyläther (**18**) (Misch-Smp., Dünn-schichtchromatogramm) dar.

22. N(a)-Methyl-WGA (38). - 557 mg N(a)-Methyl-17-epi-WGA-methyläther (**40**) in 10 ml 1N Schwefelsäure wurden 1½ Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man aus Chloroform-Äther 452 mg (84%) farblose Nadeln, die noch zweimal aus Chloroform-Äther umgelöst und 3 Std. bei 85–90° getrocknet wurden. Smp. 199–200°. $[\alpha]_D^{24} = -57,4^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,452$; Dimethylformamid). Nach 24 Std. bei 24–26° war ein konstanter Wert von $[\alpha]_D = -46,0^\circ$ erreicht. UV. (Methanol): λ_{max} 260 (4,10), 309 (3,56); λ_{min} 238 (3,90), 285 (3,46). IR. (KBr): 1661 ($-C=CH-$); 1605 (Indolin). NMR. (60 MHz; $(CD_3)_2SO$): 6,17–7,2 (M, breit; Aromaten-H; 4 H); 5,55 (M; H-C(19)); 5,14 (D; $J \approx 2,5$ Hz; H-C(17)); 2,96 (S; N(a)- CH_3). CR. rot-orange.

$C_{20}H_{24}N_2O_2$ (324,42) Ber. C 74,04 H 7,46% Gef. C 74,08 H 7,52%

23. WGA-methyläther (19). - 23.1. Aus WGA (**2**). 434 mg reinen WGA in 20 ml abs. Methanol versetzte man mit überschüssigem ätherischem Chlorwasserstoff und brachte hierauf die Lösung zur Trockne. Der Rückstand wurde in 25 ml Methanol über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde eingedampft und mit verd. Natriumcarbonat-Lösung und Chloroform aufgearbeitet. Das Rohprodukt hat man mit Benzol/Chloroform = 1:1 an Aluminiumoxid chromatographiert, wobei man 308 mg (68%) an **19** erhielt. Zur Reinigung wurde aus Chloroform-Äther umkristallisiert. Smp. der farblosen Prismen 233–235°. $[\alpha]_D^{24} = -265^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,933$; Chloroform);

$[\alpha]_D^{25} = -284^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,466$; Dimethylsulfoxid; keine Veränderung innerhalb 75 Std.); $[\alpha]_D^{25} = -275^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,485$; Dimethylformamid; keine Veränderung innerhalb 146 Std.). UV.: λ_{max} 243 (3,94), 298 (3,55); λ_{min} 227 (3,79), 269 (3,12). IR. (KBr): 3344 ($\overset{|}{\text{N-H}}$), 1656 ($\overset{|}{\text{C=C}}$), 1603 (Indolin). NMR. (60 MHz; CDCl_3): 6,5–7,35 (M ; Aromaten-H; 4 H); 5,8 (M ; H–C(19)); 4,93 (S , breit; N–H; 1 H); 4,55 (D ; $J = 2$ Hz; H–C(17)); 3,48 (S ; OCH_3 ; 3 H); Gesamtprotonenzahl: 24 ± 2 H.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (324,42) Ber. C 74,04 H 7,46 N 8,64% Gef. C 74,06 H 7,67 N 8,52%

WGA-methyläther-methochlorid (35): 2,1 g WGA-methyläther (**19**) wurden in einer Mischung von 50 ml Chloroform, 10 ml Methanol und 5 ml Dimethylformamid gelöst und nach Versetzen mit 28 g einer 3,2-proz. (Gew./Gew.) Lösung von Methylchlorid in Chloroform 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde zweimal mit Toluol im Vakuum abgedampft und der farblose kristalline Rückstand zweimal aus Methanol umkristallisiert. Zur Analyse wurde 20 Std. bei 80° getrocknet. Ab 235° Zers. $[\alpha]_D^{25} = -118^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,101$; Wasser); $[\alpha]_D^{25} = -156^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,101$; Dimethylsulfoxid; keine Veränderung innerhalb 48 Std.). UV.:

λ_{max} 244 (3,91), 298 (3,50); λ_{min} 223 (3,57), 267 (2,84). IR. (KBr): 3386 ($\overset{|}{\text{N-H}}$), 1604 (Indolin), 1091 (C–O–C). NMR. (60 MHz; D_2O): 6,7–7,5 (M ; Aromaten-H; 4 H); 6,35 (M ; H–C(19)); 4,80 (D ; $J = 2$ Hz; H–C(17)); 3,50 (S ; OCH_3 ; 3 H); 3,38 (S ; N^+-CH_3 ; 3 H); Gesamtprotonenzahl: 27 ± 3 H. MS.: 338 (C^+), 324 (55; $M^+ - \text{HCl}$), 324 (55; $M^+ - \text{CH}_3\text{Cl}$), 194 (100), 144 (57), 134 (18), 130 (30).

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (374,90) Ber. Cl 9,46% Gef. Cl 9,23%

23.2. *Aus 17-epi-WGA-methyläther (18)*. 1,50 g reines **18** vom Smp. $163\text{--}165^\circ$ wurden mit 45 ml 1N abs. methanolischer Salzsäure 40 Std. unter Stickstoff und unter Feuchtigkeitsschluss auf $75\text{--}80^\circ$ erwärmt. Anschliessend wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit dem Lösungsmittelgemisch «C» (2% Methanol) an einer Cellulosepulver-Säule (100 g, WHATMAN Nr.1) chromatographiert. Auf Grund von Papierchromatogrammen wurde das Eluat in vier Fraktionen aufgeteilt:

Fraktion Nr.	Menge (mg)	Substanz
1	49	Vorlauf (verworfen)
2	310	18
3	284	Gemisch 18 + 19
4	943	19

Die einzelnen Fraktionen wurden dann zu den freien Basen aufgearbeitet. Aus der 2. Fraktion erhielt man aus Benzol-Äther 246 mg (16%) unveränderte Ausgangssubstanz. Die 3. Fraktion enthielt ein Gemisch von **18** und **19**. Die 4. Fraktion lieferte 843 mg vorerst amorphen WGA-methyläther (**19**). Nach Kristallisation aus Chloroform-Äther erhielt man 758 mg (50%) farblose Prismen, die nach Hochvakuumsublimation bei $233\text{--}235^\circ$ schmolzen. Mischprobe mit **19** ebenso. Auch die IR.-Spektren (KBr) waren identisch.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ Ber. C 74,04 H 7,46 N 8,64%
(324,42) Gef. ,, 73,83; 74,32 ,, 7,56; 7,52 ,, 8,45; 8,63%

23.3. *Umwandlung von WGA-methyläther (19) in sein Epimeres 18*. Das Experiment wurde gleich wie 23.2. ausgeführt. Aus 110 mg **19** fielen nach Chromatographie der Hydrochloride an Cellulosepulver und Umwandlung in die freien Basen neben 65 mg (59%) unverändertem Ausgangsmaterial 19 mg (17%) farblose Nadeln vom Smp. $163\text{--}165^\circ$ an, die sich auf Grund von Misch-Smp. und IR.-Spektrum (KBr) als 17-epi-WGA-methyläther (**18**) erwiesen.

23.4. *Gleichgewichtseinstellung zwischen den Hydrochloriden von WGA-methyläther (19) und seinem Epimeren 18*. Von den beiden freien Basen **19** und **18** bereitete man 1,00-proz. Lösungen in 1,506N abs. methanol. Salzsäure. WGA-methyläther-hydrochlorid zeigte $[\alpha]_D^{25} = -163,1^\circ \pm 1^\circ$, sein Epimeres $[\alpha]_D^{25} = -50,3^\circ \pm 1^\circ$. Diese Drehungen erfuhren selbst nach 18 Std. Stehen bei 20° keine Veränderung.

Von den Stammlösungen bereitete man je 10 Proben, die in Pyrexrohren eingeschmolzen, während der unten angegebenen Zeiten bei vollständigem Eintauchen in einem Ölbad von $90,0^\circ$ erhitzt wurden. Anschliessend wurde sofort abgekühlt und die Drehung bei 25° bestimmt:

Zeit (Std.)	0	0,5	1	2	3	4	5
$[\alpha]_D$ von 18 (°)	-50,3	-107,0	-120,8	-129,5	-137,0	-138,1	-138,6
$[\alpha]_D$ von 19 (°)	-163,1	-143,1	-142,4	-140,8	-138,8	-138,6	-138,7

Die Gleichgewichtskonzentrationen von WGA-methyläther-hydrochlorid und der entsprechenden *epi*-Verbindung in 1,5N methanolischer Salzsäure bei 90° betragen somit 78,3 bzw. 21,7%, was der Gleichgewichtskonstante 0,277 bzw. einem $\Delta G = -0,9$ kcal/Mol entspricht.

24. N(a)-Acetyl-WGA-methyläther (37). - Den Methyläther **19** hat man in üblicher Weise mit Pyridin-Essigsäureanhydrid bei 20° acetyliert. Das N(a)-Acetylderivat wurde dreimal aus Aceton-Äther umkristallisiert und 6 Std. bei 100–110° getrocknet. Beim Erhitzen Änderung der Kristallform bei 103–110°; Smp. 188–190°. $[\alpha]_D^{25} = -84,7^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,82$; Chloroform). UV.: λ_{max} 253 (4,09), Schultern bei 276–278 (3,44) und 284–288 (3,32); λ_{min} 228 (3,70). IR. (KBr): 1653 ($>N-COCH_3$), 1597 (Indolin). NMR. (60 MHz; $CDCl_3$): 8,0 (*D* mit Feinaufspaltung; $J \approx 7,5$ Hz; H-C(12)); 6,9–7,35 (*M*; Aromaten-H; 3 H); 5,85 (*M*; H-C(19)); 4,47 (*D*; $J \approx 1$ Hz; H-C(17)); 3,36 (*S*; OCH_3 ; 3 H); 2,33 (*S*; $>N-CO-CH_3$; 3 H); Gesamtprotonenzahl: 25 ± 2 H. CR. nil.

$C_{22}H_{26}N_2O_3$ (366,47) Ber. C 72,10 H 7,15 N 7,65% Gef. C 72,24 H 7,42 N 7,65%

25. N(a)-Formyl-WGA (41). - Eine Lösung von 720 mg WGA-methyläther (**19**) in 10 ml 100-proz. Ameisensäure stand 16 Std. bei 20°. Eine Reaktion trat nicht ein (die 17-*epi*-Verbindung **18** reagierte unter diesen Bedingungen vollständig, vgl. Exp. 20.). Es wurde deshalb 10 Std. auf 80° erhitzt und dann wie unter Exp. 20. beschrieben aufgearbeitet. Aus Aceton kristallisierten 644 mg (86%) farbloser N(a)-Formyl-WGA (**41**). Zur Analyse wurde noch zweimal aus Chloroform-Äther umgelöst und 4 Std. bei 95° getrocknet. Smp. 232–234°. CR. nil.

$C_{20}H_{22}N_2O_3$ (338,41) Ber. C 70,98 H 6,55 N 8,28% Gef. C 70,74 H 6,77 N 8,37%

Die nähere Charakterisierung der Verbindung ist im Abschnitt 30.2. beschrieben.

26. Optische Untersuchungen an WGA (2) und seinen Derivaten (s. Tab.1). - Es gelangten Lösungen im Konzentrationsbereich von 0,1–1% zur Untersuchung. Die Lösungen wurden bis zur Erreichung der Gleichgewichtswerte bei Zimmertemperatur stehengelassen. Gelegentlich wurde anschliessend noch einige Zeit auf höhere Temperatur erwärmt und wieder abkühlen gelassen. Ein Beispiel ist nachstehend aufgeführt:

WGA (2) in Dimethylsulfoxid ($c = 0,56$)

Zeit (Std.)	α_D (°)	Zeit (Std.)	α_D (°)
0,25	-1,395 ($[\alpha]_D = -249,6^\circ \pm 2^\circ$)	24	-1,219
2	-1,316	48	-1,217
4	-1,300	96	-1,215
8	-1,247		

dann 2 Std. auf 90°/HV erhitzt: $-1,201$ ($[\alpha]_D = -214,8^\circ \pm 2^\circ$).

Beim Stehen von WGA (2) in 1,5N abs. methanol. Salzsäure bei Zimmertemperatur bildeten sich nach 120 Std. Stehen teilweise bereits WGA-methyläther (**19**) und 17-*epi*-WGA-methyläther (**18**) im Verhältnis von ca. 4:1 (papier- und dünnstichtchromatographische Schätzung).

27. Nebenprodukt «A» (44). - 1,00 g N(a)-Cyanformyl-WGA-hydrochlorid (**14a**), 0,6 g wasserfreies Natriumacetat und 20 ml Wasser hat man unter Stickstoff $3\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht, wobei die Substanz in Lösung ging. Nach 1–1 $\frac{1}{2}$ Std. fiel ein Niederschlag aus, der sich später wieder löste. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 2,5 ml konz. Ammoniak versetzt und mit Chloroform extrahiert. Aus dem eingeengten Chloroformextrakt erhielt man nach Stehen über Nacht 164 mg farblose Kristalle (Nebenprodukt **A**), Smp. 241–243°. Aus der wässrigen Phase schieden sich beim Stehen über Nacht bei 4° weitere 6 mg des Produktes **A** ab. Gesamtausbeute an **A** 20%. Die Mutterlaugen bestanden aus ca. 85% WGA (2), ca. 10–15% Substanz **A** und ca. 2% einer unbekannteren Verbindung ohne CR. (dünnstichtchromatographische Schätzung).

Das in Chloroform, Wasser und Äthanol schwerlösliche **A** wurde zur Reinigung in 1N Salzsäure gelöst, mit 1N Natronlauge ausgefällt und dann noch zweimal aus Dimethylformamid-Äthanol um-

kristallisiert. Smp. 242–243°. $[\alpha]_D^{25} = -29,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,95$; 1N Salzsäure). IR. (KBr): 1701 (γ -Lactam), 1645 (–C=CH–), 1605 (Indolin). Zur Analyse hat man 16 Std. bei 100° getrocknet. CR. nil. Titration mit Lauge: kein Verbrauch; bei Titration mit Säure: Äquivalentgewicht 301, $pK_a \approx 6,6$.

$C_{20}H_{22}N_2O_3$	Ber. C 70,98	H 6,55	N 8,28	O 14,18%	Mol.-Gew. 338,41
	Gef. „, 71,09; 70,78	„, 6,78; 6,40	„, 8,22; 8,42	„, 14,55%	„, 338 ¹²⁾

Die Substanz löste sich beim Kochen mit gesättigter Bariumhydroxid-Lösung auf; eine Fällung von Bariumcarbonat trat nicht ein. Nach Neutralisation mit verd. Salzsäure erhielt man **A** kristallin zurück (Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum). Eine durch Erwärmen bereitete Lösung von **A** in 1N wässriger Kalilauge, die eine orange CR. zeigte, hat man mit dem 10-fachen Volumen Wasser verdünnt und das UV.-Spektrum gemessen: λ_{max} 240 (3,84), 292 (3,49); λ_{min} 231 (3,80), 270 (3,12).

Hydrochlorid 44a: 1,0 g **A** suspendierte man in 20 ml Methanol und sättigte die Lösung bei 0° mit Chlorwasserstoff-Gas. Die Substanz ging in Lösung. Danach wurde eingedampft, der Rückstand mit Methanol nachverdampft und zunächst aus Methanol-Äther und dann aus Methanol mit wenig Wasser umkristallisiert. Zur Analyse wurde 6 Std. bei 100° getrocknet. Die farblosen Prismen zeigten beim Erhitzen ab 240° Verfärbung und schmolzen bei 275–280° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = -17,9^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,757$; Methanol). UV.: λ_{max} 257 (4,06). Schulter bei 278–288 (3,55); λ_{min} 230 (3,46). IR. (Nujol): 3448, 3311 (OH), 2488 (–N⁺–H), 1692 (γ -Lactam), 1605 (Indolin). NMR. (60 MHz; D₂O): 7,2–7,7 (*M*; Aromaten-H; 4 H); 5,90 (*T*; $J \approx 7$ Hz; H–C(19)); 4,83 (*D*; $J \approx 7$ Hz; H–C(2)); 4,57 (*S*; H–C(17)); 4,30 (*D*; $J \approx 6,5$ Hz; H–C(18)); Gesamtprotonenzahl: 20 ± 2 H.

$C_{20}H_{22}N_2O_3, HCl$	(374,88)	Ber. C 64,08	H 6,18	Cl 9,46%	Gef. C 64,09	H 6,36	Cl 9,28%
---------------------------	----------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

Hydropikrat: Das aus dem Hydrochlorid durch Fällung mit wässriger Natriumpikrat-Lösung erhaltene Hydropikrat hat man aus Aceton-Wasser und Methanol-Aceton-Äther umkristallisiert und 4 Std. bei 100° getrocknet. Zersetzung ab 240°.

$C_{26}H_{25}N_5O_{10}$	(567,51)	Ber. C 55,03	H 4,44	N 12,34%	Gef. C 55,27	H 4,16	N 12,64%
-------------------------	----------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

Methojodid 45: 1,1 g **A** in 20 ml Methanol erhitze man mit 5 ml Methyljodid 3 Std. unter Rückfluss. Beim Abkühlen der klaren Lösung schied sich das Methojodid kristallin ab (1,33 g; 85%). Zur Analyse wurde zweimal aus Aceton-Wasser umkristallisiert und 6 Std. bei 100° getrocknet. Smp. der farblosen Prismen: 280–285° (Zers.; schnelles Erhitzen). $[\alpha]_D^{25} = +23,2^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,517$; Methanol).

$C_{21}H_{25}JN_2O_3$	(480,36)	Ber. C 52,51	H 5,25	N 5,83%	Gef. C 52,71	H 5,37	N 6,18%
-----------------------	----------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Methochlorid 46: Das aus dem Jodid (in Aceton/Wasser = 2:1) durch Ionenaustausch (Amberlite IRA 400; Chloridform) bereitete Methochlorid hat man aus Äthanol und dann aus Methanol umgelöst und 6 Std. bei 100° getrocknet. Smp. 275–277° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +29,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,40$; Methanol). UV.: λ_{max} 256 (4,07), Schulter bei 288 (3,45); λ_{min} 227 (3,34). IR. (Nujol): 3503, 3425, 3347 (OH), 1689 (γ -Lactam), 1645 (–C=CH–), 1605 (Indolin). CR. nil.

28. O, O'-Diacetyl-A-hydrochlorid (47). – Ein Gemisch von 917 mg **A** (**44**), 10 ml Pyridin und 10 ml Essigsäureanhydrid wurde 70 Std. bei 20° stehengelassen. Anschliessend wurde eingedampft, der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst, die Lösung mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte enthielten 1154 mg einer dünn-schichtchromatographisch einheitlichen *Acetylverbindung*, die bisher nicht kristallisiert werden konnte. Ihr *Hydrochlorid* hingegen kristallisierte sofort aus Aceton. Zur Reinigung wurde es noch zweimal aus Methanol-Äther umgelöst (farblose Prismen) und 5 Std. bei 95–100° zur Analyse getrocknet. Smp. 200–202°. $[\alpha]_D^{25} = -8,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,18$; Methanol). UV.: λ_{max} 258 (4,03), Schulter bei 286 (3,6); λ_{min} 234 (3,61). IR. (KBr): 1745, 1721 (zwei –COCH₃), 1706 (γ -Lactam), 1605 (Indolin). NMR. (60 MHz; D₂O): 7,25–7,7 (*M*; Aromaten-H; 4 H); 5,88 (*T*; $J \approx 7$ Hz; H–C(19)); 5,46 (*S*; H–C(17)); 4,85 (*D*; $J \approx 7$ Hz; H–C(2)), und damit überlagert 4,76 (*D*; $J \approx 6,5$ Hz; H–C(18)); 2,25 und 2,15 (zwei *S*; –OCO–CH₃; 6 H); Gesamtprotonenzahl: 26 ± 3 H. CR. nil.

$C_{24}H_{26}N_2O_5, HCl$	(458,95)	Ber. C 62,81	H 5,93	N 6,10%	Gef. „, 62,58; 62,97	„, 6,26; 6,03	„, 5,96; 6,18%
---------------------------	----------	--------------	--------	---------	----------------------	---------------	----------------

29. Umwandlung von A in 48. – 106 mg **A** (**44**) liess man mit 5 ml Thionylchlorid über Nacht bei 20° stehen. Dann wurde eingedampft und der Rückstand mehrmals aus Methanol-Äther umkristallisiert (64 mg, 50%). Die farblosen Prismen (Zers. ab 225°) wurden 5 Std. bei 90° getrocknet. Dabei resultierte ein Monohydrat mit folgenden physikalischen Daten: $[\alpha]_D^{25} = -71,9^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,706$; Methanol). UV: λ_{max} 256 (3,48); λ_{min} 230 (3,05). IR. (KBr): ca. 3450 (OH), 2500 ($-\overset{+}{N}-H$), 1715 (γ -Lactam), 1645 ($-C=CH-$), 1605 (Indolin). CR. nil.

$C_{20}H_{20}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl, 1H_2O$ (429,77)	Ber. C 55,89 Gef. „ 55,78	H 5,39 „ 5,44	Cl 24,75% „ 24,73%
---	------------------------------	------------------	-----------------------

Nach weiterem Trocknen direkt im Schiffchen (4 Std., 80–95°) erhielt man Analysenwerte für die wasserfreie Verbindung.

$C_{20}H_{20}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$ (411,76) Ber. C 58,34 H 5,14 Cl 25,83% Gef. C 58,56 H 5,24 Cl 25,74%

30. Abbau der Substanz A (44) zu WGA (2). – 30.1. *Reduktion von A zum Triol 49.* Eine Suspension von 150 mg Lithiumaluminiumhydrid in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde portionenweise mit 356 mg **A** unter Rühren versetzt. Nach 10 Min. wurde das Reaktionsgut 1½ Std. zum gelinden Sieden erhitzt. Anschliessend wurde das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid mit Äthylacetat (3 ml) zersetzt und dann das Gemisch mit wassergesättigtem Äther hydrolysiert. Dünnschichtchromatographisch liess sich zeigen, dass nach dieser Zeit quantitativ ein sich mit CR. kirschrot anfärbendes, langsam wanderndes Produkt entstanden war, das sich mit Äther oder Chloroform der wässrigen Phase nicht entziehen liess. Zu seiner Gewinnung wurde die wässrige Phase im Vakuum eingedampft und der Rückstand zuerst mit kaltem, dann mit heissem Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Auszüge (150 ml) (die letzten färbten sich mit CR. kaum mehr an) wurden nun im Vakuum eingedampft. Aus dem sirupartigen Rückstand, der im wesentlichen aus dem Triol **49** und Lithiumhydroxid bestand, liess sich aber nichts Kristallines erhalten. Der stark alkalisch reagierende wässrige Extrakt wurde deshalb direkt weiter verarbeitet.

30.2. *Abbau des Triols 49 zu N(a)-Formyl-WGA (41).* Der das Triol **49** enthaltende wässrige Extrakt aus 356 mg **A** (s. Abschnitt 30.1.) wurde auf 0° abgekühlt und mit 304 mg Kaliumperjodat in wenig Wasser versetzt. Nach Stehen über Nacht bei 4° wurde das Gemisch mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformauszug ergab 291 mg rohes Oxydationsprodukt. Die wässrige Phase, die sich mit CR. noch deutlich rot anfärbte, liess man mit zusätzlichen 160 mg Kaliumperjodat 4 Std. bei 20° reagieren, wonach man noch 23 mg Oxydationsprodukt gewinnen konnte. Aus Chloroform-Aceton kristallisierten 234 mg (65%, bezogen auf **A**) farblose Prismen von N(a)-Formyl-WGA (**41**). Die Mutterlaugen enthielten nach dünnschichtchromatographischer Schätzung 10–15% WGA (**2**). Die N-Formylverbindung wurde zur Analyse zweimal aus Chloroform-Äther umgelöst und 4 Std. bei 100–105° getrocknet. Smp. 232–234°. $[\alpha]_D^{25} = -44,0^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,528$; Dimethylsulfoxid). UV. (Methanol): λ_{max} 251 (4,04), 279 (3,56); λ_{min} 228 (3,73), 274 (3,52). IR. (KBr): 1669 ($>N-CHO$), 1595 (Indolin). NMR. (60 MHz; $(CD_3)_2SO$): 8,86 (S; $\approx 0,4$ H); 8,45 (S; $\approx 0,6$ H); $>N-CHO$ in zwei Konformationen); 7,83 (D; $J \approx 8$ Hz; 0,6 H; H-C(12)); 7,2 (Aromaten-H; $\approx 3,4$ H); 5,75 (M; H-C(19)). CR. nil.

$C_{20}H_{22}N_2O_3$ (338,41) Ber. C 70,98 H 6,55 N 8,28% Gef. C 70,78 H 6,55 N 8,33%

Die Verbindung ist identisch mit authentischem N(a)-Formyl-WGA (**41**) (vgl. Exp. 25.) (Misch-Smp., Rf-Werte und IR.-Spektrum).

Beim Erhitzen der N(a)-Formylverbindung **41** mit 0,5 N Salzsäure während 2 Std. auf 55–60° trat vollständige Hydrolyse zu WGA (**2**) ein (Ausbeute ca. 90%) (Misch-Smp., Rf-Werte, Analyse und IR.-Spektrum).

In der Kälte (20°) ist die Formylverbindung gegen 0,5 N Salzsäure zumindest während 6 Std. beständig.

31. N(a)-Formyl-WG-diol (50). – 31.1. *Aus Substanz A (44).* 338 mg **A** wurden mit 150 mg Lithiumaluminiumhydrid wie unter Exp. 30.1. beschrieben reduziert. Der wässrige, das Triol **49** enthaltende Extrakt wurde mit 300 mg Kaliumperjodat in wenig Wasser versetzt und über Nacht bei 4° stehengelassen. Anschliessend gab man 500 mg festes Natriumborhydrid zu und liess das Ganze weitere 6 Std. bei 20° reagieren. Danach wurde das Gemisch fünfmal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte enthielten nach Dünnschichtchromatogrammen ca. 85% N(a)-Formyl-WG-diol (**50**) und ca. 15% WG-diol (**42**). Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand

(264 mg) aus Aceton kristallisiert (192 mg, 56%). Zur Analyse wurde noch zweimal aus Chloroform-Äthanol umgelöst und 6 Std. bei 100° getrocknet. Smp. 205–207° (unter Gasentwicklung). $[\alpha]_D^{26} = +45,5 \pm 3^\circ$ ($c = 0,648$; Dimethylformamid); $[\alpha]_D^{25} = +55,9 \pm 3^\circ$ ($c = 0,783$; Dimethylsulfoxid). UV.: λ_{max} 249 (4,06), 281 (3,60); λ_{min} 232 (3,78), 270 (3,51). IR. (CHCl₃): 3378 (breit, –OH), 1664 (>N–CHO), 1595 (Indolin). CR. nil.

C₂₀H₂₄N₂O₃ (340,43) Ber. C 70,56 H 7,11% Gef. C 70,81 H 7,15%

31.2. Aus **41**. 41 mg der N(a)-Formylverbindung **41** in 2 ml Benzol und 4 ml Äthanol liess man mit 67 mg Natriumborhydrid 1½ Std. bei 20° stehen. Dann dampfte man ein, nahm den Rückstand in 5 ml Wasser auf, gab einige Tropfen Ammoniak zu und extrahierte mit Chloroform. Beim Einengen des Extraktes kristallisierten 25 mg (59%) farblose Nadeln aus. Nach Umlösen aus Chloroform-Äther: Smp. 205–207°. Diese Substanz erwies sich als identisch mit der oben beschriebenen Verbindung **50** (Misch-Smp., Rf-Werte, IR.-Spektrum).

Beim Erhitzen des Stoffes mit 0,5N Salzsäure während 2 Std. auf 70° erhielt man nach der üblichen Aufarbeitung in fast quantitativer Ausbeute das bekannte [10] *WG-diol* (**42**). Smp. und Misch-Smp. 250–252° nach Kristallisation aus Methanol-Äther; identische Rf-Werte und IR.-Spektren. $[\alpha]_D^{25} = -80,0 \pm 6^\circ$ ($c = 0,355$; Dimethylsulfoxid). CR. orange.

C₁₉H₂₄N₂O₂ (312,42) Ber. C 73,05 H 7,74% Gef. C 72,85 H 8,00%

32. N(a), O, O'-Triacetyl-WG-diol (**53**). – Das aus **42** mit Pyridin-Essigsäureanhydrid hergestellte N(a), O, O'-Triacetylderivat **53** wurde zweimal aus Aceton umkristallisiert und 5 Std. bei 100° getrocknet. Farblose Prismen vom Smp. 150–152°. IR. (CHCl₃): 1733 (–OCOCH₃), 1667 (breit, >N–COCH₃ und $\overset{|}{\text{C}}=\text{CH}-$), 1595 (Indolin). CR. nil.

C₂₅H₃₀N₂O₅ Ber. C 68,46 H 6,89% Mol.-Gew. 438,53
Gef. „ 68,50 „ 6,95% „ 438¹²

33. 16-*epi*-WG-diol (**51**) aus **A** (**44**). – 1,02 g **A** (**44**) wurden mit 182 mg Lithiumaluminiumhydrid wie in Abschnitt 30.1. beschrieben zum Triol **49** reduziert. Die wässrige Lösung des Triols wurde mit verd. Essigsäure auf pH ≈ 6 gebracht, zuerst mit 1,08 g Natriumborhydrid und erst dann mit 1,40 g Kaliumperjodat in wenig Wasser versetzt. Nach Stehen über Nacht bei 20° wurde mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Nach dem Eindampfen erhielt man 636 mg Rückstand. Dieser wurde mit 15 ml 0,5N Salzsäure 2 Std. auf 80° erwärmt. Nach üblichem Aufarbeiten gewann man 620 mg dünnenschichtchromatographisch einheitliches 16-*epi*-WG-diol (**51**). Aus Chloroform-Aceton kristallisierten 439 mg (46%) farblose Nadeln, die zur Analyse noch zweimal aus Chloroform-Methanol umgelöst und 6 Std. bei 100° getrocknet wurden. Smp. 180–182°. $[\alpha]_D^{25} = -15,1 \pm 4^\circ$ ($c = 0,543$; Dimethylsulfoxid). UV.: λ_{max} 247 (3,91), 301 (3,54); λ_{min} 228 (3,69), 271 (2,94). IR. (KBr): 3356, 3300 (–OH), 1658 ($\overset{|}{\text{C}}=\text{CH}-$), 1605 (Indolin). CR. rötlich-orange.

C₁₉H₂₄N₂O₂ Ber. C 73,05 H 7,74 N 8,97% Mol.-Gew. 312,42
Gef. „ 73,27; 72,89 „ 7,92; 7,44 „ 9,11% „ 312¹²

Als man die auf pH 5–6 gebrachte wässrige Lösung des Triols **49** zuerst mit Kaliumperjodat durch Stehen über Nacht bei 4° oxydierte und erst dann (bei pH 5–6) mit Natriumborhydrid reduzierte, erhielt man nach einer Säurehydrolyse ein ca. 1:1-Gemisch der am C-16 epimeren Diole **42** und **51**, das präparativ nicht aufgetrennt werden konnte.

34. N(a), O, O'-Triacetyl-16-*epi*-WG-diol (**52**). – Das aus **51** mit Pyridin-Essigsäureanhydrid in üblicher Weise erhaltene N(a), O, O'-Triacetylderivat **52** hat man zweimal bei 190–200°/0,001 Torr destilliert (glasig erstarrend). IR. (CHCl₃): 1733 (–OCOCH₃), 1653 (breit, >N–COCH₃ und $\overset{|}{\text{C}}=\text{CH}-$), 1595 (Indolin); (CCl₄): 1736 (–OCOCH₃), 1658 (>N–COCH₃), 1626 ($\overset{|}{\text{C}}=\text{CH}-$), 1597 (Indolin). CR. nil.

C₂₅H₃₀N₂O₅ Ber. C 68,46 H 6,89 N 6,39% Mol.-Gew. 438,53
Gef. „ 68,21; 68,63 „ 6,83; 6,84 „ 6,56% „ 438¹²

35. N(a)-Methyl-WG-diol (**43**). – 35.1. Aus N(a)-Formyl-WGA (**41**). Eine Lösung von 838 mg (rohem) N(a)-Formyl-WGA in 40 ml Tetrahydrofuran liess man innerhalb 30 Min. in die siedende, lebhaft gerührte Suspension von 1,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml Tetrahydro-

furan tropfen. Nach weiteren 30 Min. wurde, wie in Abschnitt 21. beschrieben, aufgearbeitet. Das Rohprodukt (753 mg), das dünn-schichtchromatographisch aus einem Gemisch von ca. 70% N(a)-Methyl-WG-diol (**43**) und ca. 30% WG-diol (**42**) bestand, wurde an 80 g Aluminiumoxid (WOELM, neutral, mit 5% Wasser) mit Chloroform/Aceton = 8:2 chromatographiert. Aus den vorderen Fraktionen erhielt man aus Chloroform-Äther 456 mg (57%) N(a)-Methyl-WG-diol (**43**). Zur Analyse wurde das Präparat aus Chloroform-Äther sowie aus Benzol-Äthanol-Äther umgelöst und 4 Std. bei 90–95° getrocknet. Smp. 203–205°. $[\alpha]_D^{24} = +44,4^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,563$; Dimethylformamid). UV.: λ_{max} 261 (4,05), 314 (3,53); λ_{min} 236 (3,50), 282 (3,06). IR. (CHCl₃): 3311 (breit, –OH), 1658 (–C=CH–), 1603 (Indolin). NMR. (60 MHz; (CD₃)₂SO): 6,2–7,2 (*M*; Aromaten-H; 4 H); 5,57 (*T*; *J* ≈ 7 Hz; H–C(19)); 4,6 (breites OH-Signal; 2 H; mit Säure nach ca. 4,3 verschiebbar); 3,97 (*D*; *J* ≈ 6,5 Hz; H–C(18)); 2,92 (*S*; N(a)–CH₃; > 3 H). CR. rot.

C₂₀H₂₆N₂O₂ (326,44) Ber. C 73,59 H 8,03% Gef. C 73,71; 73,61 H 7,92; 8,08%

35.2. Aus N(a)-Methyl-WGA (**38**). 65 mg N(a)-Methyl-WGA wurden in 5 ml Äthanol mit 100 mg Natriumborhydrid 3 Std. bei 20° reagieren gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man aus Chloroform-Äther 41 mg N(a)-Methyl-WG-diol (**43**) vom Smp. und Misch-Smp. 203–205°. Auch die übrigen Daten stimmten mit denen des oben beschriebenen Präparates überein.

35.3. Aus N(a)-Formyl-WG-diol (**50**). 24 mg N(a)-Formyl-WG-diol wurden mit 68 mg Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Tetrahydrofuran reduziert. Das Hauptprodukt der Reduktion (ca. 70%) war dünn-schichtchromatographisch mit N(a)-Methyl-WG-diol (**43**) und das Nebenprodukt (ca. 30%) mit WG-diol (**42**) identisch.

36. Herstellung von A (**44**) aus WGA (**2**). – Ein Gemisch aus 310 mg WGA, 120 mg Essigsäure und 195 mg Kaliumcyanid in 10 ml Wasser liess man unter Rühren während 6 Std. bei 70° reagieren. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Chloroform extrahiert. Aus dem eingeeengten Extrakt kristallisierten nach Stehen über Nacht bei 4° 75 mg (22%) A aus. Zur Analyse wurde zweimal aus Dimethylformamid-Äthanol umgelöst. Die Identifizierung mit authentischem A erfolgte auf Grund der übereinstimmenden Rf-Werte (Alox, Chloroform/Methanol = 9:1; Kieselgel, Chloroform/Methanol = 8:2), Smp., Misch-Smp., IR.-Spektrum und Analyse.

C₂₀H₂₂N₂O₃ (338,41) Ber. C 70,98 H 6,55 N 8,28% Gef. C 70,75 H 6,52 N 8,28%

In der Mutterlauge befand sich neben wenig A vor allem unveränderter WGA (**2**).

37. Chlorierung von Strychnin (**1**) (vgl. [18]). – Unter gutem Rühren wurde eine auf 5° gekühlte Lösung von 64,7 g Strychnin-hydrochlorid (**1a**) in 232 ml konz. Salzsäure im Verlaufe von 10 Min. mit einer Lösung von 17,2 g Chlor in 1170 g Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Das rötliche Gemisch wurde je 45 Min. bei 10° und bei Raumtemperatur weitergerührt und die organische Schicht einmal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden unter Kühlung mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen und Abdampfen hinterblieben 80 g brauner Schaum, die vorerst an 1200 g Aluminiumoxid (CAMAG, Aktivität IV) grob chromatographiert wurden. Benzol, Benzol/Chloroform = 9:1 und 1:1 eluierten der Reihe nach das Trichlor-, das Dichlor-, und das Monochlorstrychnin, gefolgt von unverändertem Strychnin. Durch wiederholte Chromatographie der Rohfraktionen an der 60 bis 100fachen Menge Aluminiumoxid (Aktivität III) mit Benzol und Benzol/Chloroform-Gemischen 100:1 bis 10:1 erhielt man schliesslich 26 g (44%) reines 10-Chlorstrychnin (**58**), 1,3 g (1,6%) 10,15-Dichlorstrychnin (**59**) und 1,5 g (2,1%) 10,15,19-Trichlorstrychnin (**60**).

10-Chlorstrychnin (**58**): Smp. 225–228° (aus Aceton). $[\alpha]_D^{25} = -158^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,104$; Chloroform). UV.: λ_{max} 259 (4,20), 288 (3,61); λ_{min} 232 (3,74), 285 (3,60); Inflection 297 (3,52). IR. (KBr): 1677 (Lactam), 1582 (Aromat), 830 (2 benachbarte arom. H). NMR. (100 MHz; CDCl₃); Entkoppelungen: H–C(2) {H C(16)}; H–C(17)–{H–C(16)}; H–C(19) {H C(18)}; H–C(23), H–C(23)–{H–C(17)}; 8,01 (*D*; *J*_{12,11} = 8,5 Hz; H–C(12)); 7,19 (doppeltes *D*; *J*_{11,12} = 8,5 Hz; *J*_{11,9} = 2,5 Hz; H–C(11)); 7,08 (*D*; *J*_{9,11} = 2,5 Hz; H–C(9)); 5,89 (triplettartiges *M*; 1 H; H–C(19)); 4,27 (doppeltes *T*; *J*_{17,23} = 8 Hz; *J*_{17,23}} ≈ *J*_{17,16} ≈ 3 Hz; 1 H; H–C(17)); 4,2 4 (zwei *D*; 2 H; *J*_{18,19} ≈ *J*_{18',19} ≈ 6 Hz; H–C(18), H–C(18)); 4–3,5 (3 H); 3,87 (*D*; *J*_{2,16} = 10,5 Hz; H–C(2)); 3,68 (*D*; breit; *J*_{21,31'} ≈ 15 Hz; 1 H an C-21); 3,85 (*M*; H–C(3)); die Region 3,3–2,5 enthält auf Grund der Entkoppelungen die Signale der Protonen H–C(23) und H–C(23); 1,45 (*D*; *J*_{21,21'} ≈ 15 Hz;

H'-C(21)); 1,25 (doppeltes T ; $J_{16,2} = 10,5$ Hz; $J_{16,17} \approx J_{16,15} \approx 3$ Hz; H-C(16)); die Region 1,6-1 entspricht 2 H. CR. nil. $H_2SO_4-HNO_3$: violett.

$C_{21}H_{21}ClN_2O_2$	Ber. C 68,38	H 5,74%	Mol.-Gew. 368,85
	Gef. ,, 68,31	„ 5,79%	„ 368 ¹²

10,15-Dichlorstrychnin (59): Smp. 187-189° (aus Aceton + wenig Hexan). $[\alpha]_D^{25} = -359^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,103$; Dioxan). UV.: λ_{max} 258 (4,20), 288 (3,57); λ_{min} 232 (3,75), 285 (3,57); Inflexion 297 (3,49). IR. (KBr): 1671 (Lactam), 1594 (Indolin), 837 (2 benachbarte arom. H). NMR. (100 MHz; $CDCl_3$); Entkoppelungen: H-C(16)-{H-C(2)}; H-C(16)-{H-C(17)}; H-C(23), H'-C(23)-{H-C(17)}; H-C(18), H'-C(18)-{H-C(19)}; 8,02 (D ; $J_{12,11} = 8,5$ Hz; H-C(12)); 7,21 (doppeltes D ; $J_{11,12} = 8,5$ Hz; $J_{11,9} = 2$ Hz; H-C(11)); 7,07 (D ; $J_{9,11} = 2$ Hz; H-C(9)); 5,50 (T ; $J \approx 6,5$ Hz; verschärft gegenüber dem entsprechenden Signal im Spektrum von **58**; H-C(19)); 4,31 (doppeltes T ; $J_{17,23} = 8$ Hz; $J_{17,23} \approx J_{17,16} \approx 2,5$ Hz; 1 H; H-C(17)); die Region 4,20-3,9 entspricht 1 H; die Region 3,8-3,25 entspricht 5 H; sie enthalten den AB -Teil (Protonen H-C(18) und H'-C(18)) eines ABX -Systems (X -Teil = H-C(19)); der B -Teil ist bei 4,05, der A -Teil bei 3,6 zentriert; $J_{AB} = 14$ Hz; $J_{AX} = 7$ Hz; $J_{BX} = 5,5$ Hz; der B -Teil ist noch mit einer Kopplungskonstante von 1,5 Hz aufgespalten; 3,54 (scharfes D ; $J_{2,16} = 10$ Hz; H-C(2)); die Unterregion 3,5-3,25 entspricht etwa 3 H, welche in Analogie zum Spektrum von **60** den Protonen H-C(21), H'-C(21) und H-C(3) zugeordnet werden. Der Bereich von 3-2 enthält auf Grund des Entkoppelungsexperimentes mit H-C(17) die beiden Protonen H-C(23) und H'-C(23); 1,06 (doppeltes D ; $J_{16,2} = 10$ Hz; $J_{16,17} = 2,5$ Hz; 1 H; H-C(16)). CR. nil. $H_2SO_4-HNO_3$: violett.

$C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_2$	Ber. C 62,54	H 5,00	Cl 17,57%	Mol.-Gew. 403,30
	Gef. ,, 62,94	„ 5,24	„ 17,22%	„ 403 ¹²

10,15,19-Trichlorstrychnin (60): Beim Erhitzen Sintern ab 140°, Verflüssigung ab ca. 155° unter Blasenbildung (aus Aceton-Hexan). $[\alpha]_D^{25} = -344^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,10$; Chloroform). UV.: λ_{max} 258 (4,21), 287,5 (3,59); λ_{min} 233 (3,96), 285 (3,86); Inflexion 297 (3,51). IR. (KBr): 1679 (Lactam), 1594 (Indolin), 824 (2 benachbarte arom. H). NMR. (100 MHz; $CDCl_3$); Entkoppelungen: H-C(17)-{H-C(16)}; H-C(16)-{H-C(17)}; H-C(23), H'-C(23)-{H-C(17)}; 8,04 (D ; $J_{12,11} = 8,5$ Hz; H-C(12)); 7,23 (doppeltes D ; $J_{11,12} = 8,5$ Hz; $J_{11,9} = 2$ Hz; H-C(11)); 7,09 (D ; $J_{9,11} = 2$ Hz; H-C(9)); keine Signale von Vinylprotonen; die Region 5,2-3,95 entspricht 4 H (H-C(2), H-C(17), H-C(18), H'-C(18)) und enthält bei 4,79 (doppeltes T ; $J_{17,23} = 8,5$ Hz; $J_{17,23} \approx J_{17,16} \approx 3$ Hz; H-C(17)); 4,04 (scharfes D ; $J_{2,16} = 10$ Hz; H-C(2)); 4,32 und 5,05 (zwei D ; $J_{18,18} = J_{18,18} = 15$ Hz; H-C(18) und H'-C(18)); 3,92 (doppeltes D ; 1 H; H-C(3)); 3,64 (S ; 2 H; H-C(21) und H'-C(21)); die Region 3,5-2,5 enthält die Signale der Protonen H-C(23) und H'-C(23) (Entkoppelungsexperiment); 1,66 (doppeltes D ; $J_{16,2} = 10$ Hz; $J_{16,17} = 2,5$ Hz; 1 H; H-C(16)). CR. nil. $H_2SO_4-HNO_3$: violett.

$C_{21}H_{19}Cl_3N_2O_2$	Ber. Cl 24,30%	Mol.-Gew. 437,75	Gef. Cl 24,20%	Mol.-Gew. 436 ¹²
--------------------------	----------------	------------------	----------------	-----------------------------

38. 10-Chlor-23-isonitroso-strychnin-hydrochlorid (61a). - In der in Abschnitt 1 beschriebenen Apparatur (500 ml Inhalt) wurden in analoger Weise 21,49 g 10-Chlorstrychnin (**58**) mit 117 ml abs. Äthanol und 35 ml reinem Isoamylnitrit versetzt und mit einer Lösung von 5,43 g Natrium in 146 ml abs. Äthanol behandelt. Man erhielt 18,1 g (71%) kristallines *10-Chlor-23-isonitroso-strychnin-hydrochlorid (61a)*, das aus Wasser umkristallisiert und zur Analyse 16 Std. bei 75° über P_2O_5 getrocknet wurde. Beim Erhitzen Zers. ab 250°. $[\alpha]_D^{25} = -137^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,10$; Methanol). UV.: λ_{max} 237 (4,22), 297 (3,98), 310 (3,96); λ_{min} 261 (3,55), 305 (3,95). IR. (KBr): 1673 (Lactam), 1597 (Indolin), 820 (2 benachbarte arom. H).

$C_{21}H_{20}ClN_3O_3, HCl$ (434,32)	Ber. C 58,07	H 4,87%	Gef. C 57,89	H 5,01%
--------------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Base 61: 10-Chlor-23-isonitroso-strychnin-hydrochlorid (**61a**) wurde, analog wie in Abschnitt 2 beschrieben, mit Ammoniak in die Base übergeführt. Zur Analyse wurde aus Dimethylformamid-Wasser umkristallisiert und 16 Std. bei 85° getrocknet. Ab 220° Zersetzung. UV.: λ_{max} 237,5 (4,05), 297 (3,72), 313,5 (3,74); λ_{min} 227 (4,04), 263,5 (3,39), 302,5 (3,71); in 0,01N alkohol. Lauge: λ_{max} 302 (4,31), 312 (4,30); λ_{min} 254,5 (3,75), 308,5 (4,29). IR. (KBr): 1668 (Lactam), 1590 (Indolin), 819 (2 benachbarte arom. H).

$C_{21}H_{20}ClN_3O_3$	Ber. C 63,39	H 5,07%	Mol.-Gew. 397,85
	Gef. ,, 63,04	„ 5,29%	„ 397 ¹²

39. Direkte Umwandlung von 10-Chlor-23-isonitroso-strychnin-hydrochlorid (61a) in 10-Chlor-WGA (62). – 9,31 g bei 75° getrocknetes, rohes, kristallines 10-Chlor-23-isonitroso-strychnin-hydrochlorid wurden unter Rühren portionenweise im Verlaufe von 5 Min. in 45 ml Thionylchlorid eingetragen. Im Verlaufe von 30 Min. löste sich alles. Das Gemisch wurde insgesamt 4 Std. bei 20° gerührt, dann im Vakuum bei 45° eingedampft, der hinterbleibende Schaum vorsichtig mit 200 ml 1N Salzsäure versetzt und 4 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Hydrolysegemisch soda-alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Auszüge wurden auf 300 ml eingengt und über 60 g Aluminiumoxid filtriert. Aus dem eingengten Eluat kristallisierten nach Versetzen mit Aceton und Stehen über Nacht bei 0° 4,54 g (61%) 10-Chlor-WGA (62). Zur Analyse wurde die Substanz aus Chloroform-Methanol-Aceton-Hexan umkristallisiert und 16 Std. bei 90–95° getrocknet. Smp. 225–227°. $[\alpha]_D^{25} = -176 \pm 5^\circ$ ($c = 0,10$; Chloroform). UV.: λ_{max} 253,5 (4,00), 310 (3,48); λ_{min} 230 (3,69), 280 (3,02). IR. (KBr): 3360 (–N–H), 1603 (Indolin), 815 (2 benachbarte arom. H).

$C_{19}H_{21}ClN_2O_2$	Ber. C 66,17	H 6,14%	Mol.-Gew. 344,83
	Gef. „ 66,01	„ 6,46%	„ 344 ¹²⁾

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Dissertation J. R. HYMON, Universität Zürich 1966.
- [2] 135. Mitteilung: CH. SCHLATTER, E. E. WALDNER & H. SCHMID, *Helv.* 52, 776 (1969).
- [3] H. WIELAND & W. GÜMLICH, *Liebigs Ann. Chem.* 494, 191 (1932).
- [4] H. WIELAND & K. KAZIRO, *Liebigs Ann. Chem.* 506, 60 (1933).
- [5] M. HESSE, *Indolalkaloide in Tabellen*, Springer-Verlag, Heidelberg 1964; *Ergänzungswerk*, 1968.
- [6] A. R. BATTERSBY & H. F. HODSON, in R. H. F. MANSKE's *The Alkaloids*, Vol. VIII, p. 515, Academic Press, New York 1965.
- [7] G. F. SMITH, *ibid.*, Vol. VIII, p. 592.
- [8] K. BERNAUER, in L. ZECHMEISTER, «Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe», Vol. XVII, p. 183, Springer-Verlag, Wien 1959.
- [9] F. A. L. ANET & R. ROBINSON, *Chemistry & Ind.* 1953, 245.
- [10] F. A. L. ANET & R. ROBINSON, *J. chem. Soc.* 1955, 2253.
- [11] P. N. EDWARDS & G. F. SMITH, *J. chem. Soc.* 1961, 152.
- [12] H. P. FISCHER & C. A. GROB, *Helv.* 45, 2528 (1962); H. P. FISCHER, C. A. GROB & E. RENK, *ibid.* 45, 2539 (1962); C. A. GROB, H. P. FISCHER, W. RAUDENBUSCH & J. ZERGENYI, *ibid.* 47, 1003 (1964); H. P. FISCHER, *ibid.* 48, 1279 (1965).
- [13] J. A. DEYRUP, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 45, 2266 (1962).
- [14] W. KLYNE, in E. A. BRAUDE & F. C. NACHOD, «Determination of Organic Structures by Physical Methods», p. 96, Academic Press, Inc., New York 1955.
- [15] N. S. BHACCA & D. H. WILLIAMS, «Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry», p. 47, Holden-Day, San Francisco 1964.
- [16] M. HESSE, H. HILTEBRAND, CH. WEISSMANN, W. VON PHILIPSBORN, K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 44, 2211 (1961).
- [17] J. R. HYMON & H. SCHMID, *Helv.* 49, 2067 (1966).
- [18] H. LEUCHS & K. STEINBORN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 71, 1577 (1938).
- [19] P. ROSENMUND, *Chem. Ber.* 94, 3342 (1961).
- [20] H. SCHMID, J. KEHRLE & P. KARRER, *Helv.* 35, 1864 (1952).
- [21] H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 29, 1853 (1946); 33, 512 (1950).
- [22] E. SCHLITTLER & J. HOHL, *Helv.* 35, 29 (1952).