

Experimenteller Teil.

Die experimentellen Belege für die Konstanten des Glycerins, Sorbits, Mannits, Dulcits, Arabinose, Glucose, Galaktose, Fructose, Mannose, Saccharose, Lactose, Raffinose finden sich in der Arbeit von L. Michaelis und P. Rona, l. c. Die hier noch hinzukommenden Untersuchungen wurden gemeinschaftlich mit W. Lipschitz ausgeführt.

470. Hermann Leuchs und Georg Schwaebel:
Über einige nicht-saure Produkte der Strychnin-Oxydation.
(Über Strychnos-Alkaloide. XVIII.)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin].

(Eingegangen am 8. November 1913.)

Die Oxydation des Strychnins mit Kaliumpermanganat in Aceton hatte bisher nur saure Stoffe, die Dihydro-strychninon- und die Strychninonsäure geliefert. Bei der weiteren Ausarbeitung des Verfahrens ist nun die Auffindung dreier weiterer krystallisierter Produkte gelungen, die kaum mehr sauren Charakter oder basischen zeigen.

Die Oxydation wird jetzt in etwas andrer Weise ausgeführt; die wesentliche Änderung besteht in der Zufügung des Strychnins in Chloroformlösung statt als Pulver, was wegen der geringen Löslichkeit des Alkaloids in Aceton von Nachteil gewesen war.

Die Isolierung der im Braunstein-Niederschlag befindlichen Produkte wurde in zweierlei Weisen vorgenommen.

Beim ersten Verfahren wurden sie wie früher aus dem Schlamm mit Wasser ausgelaugt. Dann wurden sie mit Salzsäure versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Es erwies sich als praktisch, durch Behandlung der Chloroformschicht mit Kaliumbicarbonatlösung die Säuren in diese überzuführen, worauf man sie beim Ansäuern gleich in reiner Form erhielt, während die neutralen und basischen Stoffe im Chloroform verblieben. Durch Auskochen mit Benzol konnten diese zerlegt werden in einen darin löslichen, amorphen Anteil und einen unlöslichen krystallinischen. Dieser, der in einer Menge von $\frac{1}{3}$ % (bezogen auf Strychnin) erhalten wurde, erwies sich als ein Körper $C_{19}H_{20}O_4N_2$ von so schwach saurer Natur, daß er sich zwar noch im Überschuß von Laugen, aber nicht von Ammoniak löste.

Die Ausbeute an der amorphen Substanz war 2.7 %. Sie lieferte erst bei der Behandlung mit Methylalkohol und Salzsäure in der

Kälte ein krystallisiertes Produkt und zwar in einer Menge von 60 %o. Es stellte ein Salz von der Formel $C_{18}H_{16}O_3N_2 \cdot HCl + H_2O$ dar. das aber vielleicht auch ein Chlormethylat, $C_{17}H_{16}O_3N_2 \cdot CH_3Cl + H_2O$, ist.

Ob die zugrunde liegende Base schon als solche im amorphen Stoff vorhanden gewesen oder erst durch die Behandlung entstanden ist, bleibt unentschieden.

Die zweite Art der Verarbeitung des Mangan-Schlammes bestand darin, ihn in schwefliger Säure aufzulösen. Auch hier wurden die organischen Produkte in Chloroform übergeführt, soweit sie sich nicht als Harz abschieden, und durch Bicarbonat in saure und nichtsaure getrennt. Im Gegensatz zum ersten Verfahren wurde hierbei ohne weiteres ein krystallisiertes Produkt erhalten, das in Bicarbonat wie in Chloroform sehr schwer löslich war. Weitere Mengen davon ließen sich durch Benzol-Auskochung des Chloroformrückstandes gewinnen, so daß die Ausbeute auf 1—1½ %o stieg. Die Formel dieser Substanz wurde zu $C_{21}H_{22}O_3N_2$ ermittelt. Sie war danach wie nach ihren Eigenschaften durchaus verschieden von dem in ähnlicher Weise nach dem ersten Verfahren isolierten Körper $C_{19}H_{20}O_4N_2$, der hier gar nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Substanz $C_{21}H_{22}O_3N_2$ löst sich nur in warmen Laugen, offenbar unter Veränderung, da sie nicht zurückzugewinnen ist.

Die Menge der im Benzol gelösten amorphen Substanz war beim zweiten Verfahren beträchtlich größer, nämlich 8—11 %o, wobei der Teil einbegriffen ist, der aus dem vom Chloroform nicht angegriffenen Harz isoliert wurde. Die amorphe Substanz lieferte das erwähnte salzsaure Salz ebenfalls in einer Menge von 60 %o.

Die Verarbeitung des Harzes (vergl. exp. Teil) lieferte neben der angeführten Substanz noch beträchtliche Mengen von Dihydro-strychninon und Strychninonsäure, so daß nach dem zweiten Verfahren die Ausbeute an diesen auf 28—32 %o stieg, während das erste nur 23—24 %o gegeben hatte.

Die drei neuen Oxydationsprodukte zeigen alle die Ottosche Reaktion des Strychnins, leiten sich also zweifellos von diesem ab. Über die Art ihrer Entstehung und die Beziehung zu andren Abbauprodukten können wir nichts Bestimmtes sagen vor einer weiteren Untersuchung, die erst die völlige Sicherstellung der ermittelten Formeln bringen muß.

Oxydation des Strychnins.

Für die Verarbeitung größerer Mengen des Alkaloids eignet sich das frühere¹⁾ Verfahren schlecht; es ist praktischer, eine Chloroform-

¹⁾ H. Leuchs, B. 41, 1718 [1908].

Lösung von Strychnin zur Kaliumpermanganat-Aceton-Flüssigkeit zufließen zu lassen ¹⁾).

Man gibt 200 g Permanganat und die Auflösung von 100 g Strychnin in 700 ccm Chloroform in 10 gleichen Portionen zu 4 l Aceton, das ständig turbiniert und auf 15–20° gehalten wird. Die Zugabe neuer Mengen erfolgt erst, wenn das Permanganat verbraucht ist. In 4–5 Stunden ist die ganze Oxydation zu Ende.

Der Mangan-Schlamm wird am besten sofort verarbeitet.

Isolierung der Oxydationsprodukte aus dem Braunstein-Niederschlag.

A. Durch Ausziehen mit Wasser.

Der abgesaugte und mit Aceton nachgewaschene Manganschlamm wurde dreimal mit je 1½ l Eiswasser, das zur Ausschaltung der Alkaliwirkung Chlorammonium enthielt, extrahiert. Die wäßrigen, schwach gelben, ammoniakalischen Lösungen wurden mit verdünnter Salzsäure übersäuert und mit je 700 ccm Chloroform in einigen Portionen ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge wurden ohne weiteres auf dem Wasserbad auf 250–300 ccm eingeeengt. Zu dieser Lösung gab man 100 ccm Wasser und ließ nach dem Erkalten unter Umschwenken *n*-Kaliumbicarbonatlösung zufließen, bis eben bleibende alkalische Reaktion eingetreten war. Dann trennte man die Chloroformschicht ab und schüttelte noch mit 50 ccm Chloroform aus.

Die wäßrig-alkalische Lösung wurde auf 400 ccm verdünnt, mit verdünnter Essigsäure schwach angesäuert und zur Entfernung des Chloroforms und zur Wiederauflösung ausgefallter Säuren kurz aufgeköcht. Man erhielt dann ein sehr gut krystallisiertes Produkt, wenn man die heiße Flüssigkeit mit möglichst wenig überschüssiger Essigsäure übersäuerte, sie langsam abkühlen und schließlich in Eis stehen ließ.

Das so gewonnene Produkt bestand aus Dihydro-strychninon und Strychninonsäure; die durchschnittliche Ausbeute an Gemisch betrug 23–24% des angewandten Strychnins, der Gehalt an Dihydro-säure 3.5–4% des Gemenges oder 1% des Ausgangsmaterials.

Neutraler Körper C₁₉H₂₀O₄N₂.

Der die nicht sauren Produkte enthaltende Chloroform-Auszug wurde mit Natriumsulfat getrocknet und auf dem Wasserbad eingedampft. Es hinterblieb eine braune, harzig-feste Masse, die in folgender Weise weiterbehandelt wurde. Man kochte das Harz am besten solange es noch dünnflüssig, jedoch schon vom Chloroform möglichst befreit war, am Rückflußkühler mit Benzol, bis es sich in pulveriger Form abzusetzen begann. Dies trat nach vier bis acht Stunden ein. Für die aus 300 g Strychnin erhaltene Menge wurden gegen 300 ccm Benzol verwendet.

¹⁾ Vergl. Dissertation von P. Reich, Berlin 1911.

Der darin ungelöst gebliebene Anteil wurde in der Kälte abfiltriert und wenn nötig zerkleinert. Zur weiteren Reinigung des stark gefärbten Stoffes kochte man ihn möglichst fein verteilt mit 30–50 ccm Aceton aus, wobei $1\frac{1}{4}$ – $1\frac{1}{2}$ g fast farbloses Produkt erhalten wurden. Schließlich krystallisierte man es unter Zusatz von Tierkohle aus 150 Tln. heißem Alkohol um, woraus es sich zur Hälfte wieder in wasserhellen, domatischen Prismen abschied. Eine ebenfalls analysenreine zweite Fraktion wurde durch Einengen gewonnen. Die lufttrockne Substanz änderte im Vakuum bei 105° über Phosphorpentoxyd ihr Gewicht nicht.

$C_{19}H_{20}O_4N_2$ (340).

Ber. C 67.06, H 5.88,

N 8.23,

Gef. » 66.73, 66.84, 67.03, » 5.74, 5.67, 5.48, » 7.99, 8.26.

$C_{19}H_{18}O_4N_2$ (338). Ber. C 67.45, H 5.32.

Beim Erhitzen im Salpeterbad bräunt sich die Substanz schwach von 290° an und schmilzt gegen 320° unter Zersetzung.

Sie löst sich schwer in warmem Chloroform, leichter in heißem Eisessig; von kochendem Äthyl- und Methylalkohol verlangt sie 350 Raumteile, von heißem Wasser 550 Tle. zur Auflösung; in heißem Essigester, Aceton und Benzol löst sie sich wenig, nicht in Äther und Ligroin.

Sie wird von Alkalilauge aufgenommen, aber nicht von Ammoniak und Sodalösung oder verdünnten Mineralsäuren. Konzentrierte Salzsäure löst leicht; auf Zusatz von Wasser fällt die Substanz wieder chlorfrei aus.

Sie gibt die Ottosche Strychnin-Reaktion und schmeckt bitter.

Körper $C_{18}H_{19}O_3N_2Cl + H_2O$.

Die Hauptmenge der nicht-sauren Oxydationsprodukte war in der oben erwähnten Benzollösung enthalten. Sie wurden daraus durch Zugabe des doppelten Volumens Petroläther in Form voluminöser, fast farbloser, amorpher Flocken ziemlich vollständig ausgefällt. Die Ausbeute an bei 100° getrockneter Substanz betrug 8 g auf 300 g Strychnin. Versuche, die Substanz selbst zum Krystallisieren zu bringen, blieben erfolglos; durch Behandlung mit Salzsäure wurde jedoch ein wohl charakterisiertes Salz gewonnen:

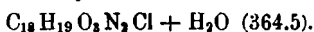
3 g Substanz wurden in 5 ccm konzentrierter Salzsäure gelöst, mit 50 ccm Methylalkohol versetzt und im verschlossenen Gefäß bei 0° aufbewahrt. Nach fünf Tagen begann die Abscheidung äußerst feiner verfilzter Nadelchen, deren Menge nach weiteren 5 Tagen 1.05 g betrug. Eine zweite Krystallisation von 0.6 g war nach wieder 14 Tagen entstanden und geringe Mengen lieferte noch passendes Einengen der Mutterlauge, so daß die Ausbeute auf 60% des Ausgangsstoffes stieg.

Ein besonderer Versuch zeigte, daß bei der Behandlung mit Salzsäure keine Abspaltung saurer Reste, etwa von Oxal-, Malon- oder Glykolsäure eingetreten war.

Das Rohprodukt löste man aus 400 Tln. heißem, gewöhnlichem Alkohol um, woraus sich langsam einheitliche, charakteristische, fünf- oder vierseitige Blättchen ausschieden.

Die lufttrockne Substanz veränderte ihr Gewicht beim Trocknen über Schwefelsäure nicht. Über Phosphorpentoxyd im Vakuum bei 78° verloren 0.1330 g Subst. sehr langsam 0.0064 g Wasser; an der Luft wurden in 3 Tagen 0.0062 g wieder aufgenommen.

Zur Analyse diente die lufttrockne Substanz.



Ber. C 59.39, H 5.76, N 7.68, Cl 9.72, H₂O 4.93.
Gef. » 59.32, 59.35, » 5.98, 6.24, » 7.54, » 9.82 (nach Carius), » 4.81.

Das Salz färbt sich von 270° an braun und schmilzt bei 296–300° unter Zersetzung. An der Luft wird es in wasserfreiem Zustande leicht oberflächlich schwach rosa.

In Wasser ist es mäßig leicht löslich und gibt die Reaktion auf Chlor-Ionen. In konzentrierter Salzsäure ist es leicht löslich, in verdünnter aber schwerer als in reinem Wasser. Aus diesen Mitteln krystallisiert es in rechtwinkligen Tafeln. Es schmeckt bitter und zeigt die Ottosche Reaktion.

Die freie Base wurde auf Zusatz von Kalilauge oder Bicarbonat nicht abgeschieden, sie scheint in Wasser sehr leicht löslich zu sein.

Das gleiche Salz wurde auch erhalten, als die Aufarbeitung des Manganschlammes in der unten beschriebenen Weise (Verfahren B) vorgenommen wurde. Die Behandlung mit Benzol usw. war dabei genau die gleiche. Die Ausbeute an Salz war jedoch die 3–4-fache, da auch von dem amorphen Produkt entsprechend mehr als bei A, also 8–11% erhalten wurden.

B. Behandlung des Braunstein-Niederschlages mit schwefliger Säure.

Da bei der Auflösung des Manganschlammes in schweflige Säure sich harzige Klumpen bilden, war es nötig, in folgender Weise zu arbeiten:

Der bei der Oxydation von 100 g Strychnin erhaltene Schlamm wurde in möglichst feiner Verteilung nach und nach in 1½ l eiskalte, schweflige Säure eingetragen, die mit 1–1½ l Chloroform unterschichtet war. Das zur jeweiligen Auflösung nötige Einleiten von Schwefeldioxyd wirbelte das Chloroform auf, so daß die frei gemachten Säuren sofort von diesem aufgenommen wurden und sich nur wenig Harz abschied. Die Temperatur wurde durch Einwerfen von Eis unter 20° gehalten. Nach beendeter Auflösung goß man

die ganze Flüssigkeit in einen Scheidetrichter, indem man dafür sorgte, daß das Harz nicht mit hineinfloß.

Das Chloroform wurde abgetrennt und das Ausschütteln noch zweimal mit je 200 ccm Chloroform wiederholt. Die vereinigten Auszüge wurden mit Natriumsulfat getrocknet und auf dem Wasserbade eingeeengt. Die Lösung wurde dann derselben Behandlung mit n -Kaliumbicarbonat zur Trennung der sauren von den nichtsauren Produkten unterzogen, wie dies bei Verfahren A beschrieben ist. Aber während dort zwei klare Schichten entstanden, blieb hier eine sowohl in Chloroform wie in Bicarbonat unlösliche Substanz, die sich je nach ihrer Menge entweder nur an der Trennungsfläche ansammelte oder als lästige Suspension in der unteren Schicht schwebte. Nach gründlichem Durchschütteln der schwach alkalisch gemachten Flüssigkeit filtrierte man sie deshalb zuvor durch eine Nutsche und trennte erst dann die alkalische Schicht ab, die man wie unter A angegeben auf freie Dihydrostrychninon- und Strychninonsäure verarbeitete.

Die Durchschnittsausbeute an diesen entsprach der nach Verfahren A erhaltenen. Es ließen sich jedoch aus dem bei der Auflösung des Mangan-Schlammes gebildeten Harz noch wesentliche Mengen der beiden Säuren in folgender Weise gewinnen:

Das Harz wurde in 200–300 ccm siedendes Wasser eingetragen und weiter gekocht. Es zerfloß anfänglich, später setzte sich am Boden ein pulveriger Niederschlag ab, worauf man, um Stoßen zu vermeiden, auf dem Wasserbade weiter erhitze. Nach einer halben Stunde filtrierte man heiß und behandelte den Rückstand in der üblichen Weise mit Chloroform und Kaliumbicarbonat-Lösung. In der Regel war es nicht nötig, hierbei zu filtrieren. Die Chloroformschicht, die nur sehr wenig Substanz enthielt, wurde mit der Hauptlösung vereinigt; und aus der alkalischen Schicht wurden die Säuren isoliert. Man erhielt durch diese Behandlung des Harzes noch bis zu 12 g des Säuregemisches.

Die Gesamtausbeute an Säuren betrug durchschnittlich 28%, in den besten Fällen 32% wovon bis 2% (auf Strychnin bezogen) Dihydrosäure waren.

Das heiße Filtrat von den rohen Säuren setzte beim Erkalten ein in dieser Form wieder in Chloroform schwer lösliches Harz ab. Man ließ deshalb nur auf 40° abkühlen, und nahm die Trennung mit Chloroform und Bicarbonat sogleich vor. Die alkalische Schicht gab kein brauchbares Produkt mehr. Die chloroformische wurde ähnlich der Hauptlösung verarbeitet.

Körper $C_{21}H_{22}O_5N_2$.

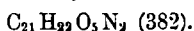
Die Chloroform-Auszüge der nicht-sauren Oxydationsprodukte mit Ausnahme desjenigen von der Verarbeitung des Harzes, der gesondert behandelt wurde, wurden getrocknet und auf dem Wasserbade eingeeengt, worauf man den Rückstand in derselben Weise mit Benzol

auskochte, wie es für die Isolierung des Körpers $C_{19}H_{20}O_4N_2$ vorgeschrieben ist.

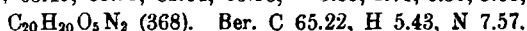
Schon nach vierstündigem Extrahieren erhielt man eine Suspension völlig fester Substanz, die heiß abfiltriert und noch mit 100 ccm heißem Aceton ausgezogen wurde. Die Menge des so gewonnenen gelblichen Rückstandes war 1.4 g (aus 300 g Strychnin). Man krystallisierte ihn aus 150 Raumteilen Alkohol unter Zusatz von Tierkohle um und die abgeschiedenen 0.9 g wieder aus 700 Tln. Wasser von 100°. Man erhielt 0.8 g matt strohgelbe, äußerst feine vierseitige Blättchen, die sich gegen alle Erwartung als verschieden erwiesen von dem durch die gleiche Benzol-Behandlung nach Verfahren A isolierten Körper $C_{19}H_{20}O_4N_2$.

Eine sehr reine Form der gleichen Substanz stellte der bei der Chloroform-Bicarbonat-Trennung (B) isolierte unlösliche Körper dar, dessen Menge 1.8—4.2 g war (auf 300 g Strychnin). Durch Umlösen aus heißem Alkohol wurde er in ganz farblosen Krystallen erhalten, ebenso wie die strohgelben Blättchen des ersten Präparates durch Digerieren mit Chloroform.

Zur Analyse diente die lufttrockne Substanz verschiedener Darstellungen:



Ber. C 65.97, H 5.76, N 7.33.
Gef. » 65.04, 65.49, 65.99, 65.64, 65.98, » 5.85, 5.71, 6.30, 5.68, 5.80, » 7.75.



Die Substanz schmilzt bei 252—255° unter Gasentwicklung, nachdem sie von 247° an gesintert ist.

Sie löst sich in fast allen organischen Mitteln, besonders auch in warmem Chloroform, ferner in Wasser, nur sehr wenig. In heißem Eisessig ist sie ziemlich löslich und krystallisiert daraus in der Kälte. Von verdünnten Mineralsäuren wird sie nicht aufgenommen, leicht hingegen von warmen, verdünnten Alkalilaugen zu einer gelben Lösung; durch Ansäuern in der Kälte wird jedoch nur ein ganz geringer Teil in amorpher, veränderter Form wieder ausgefällt. Kalte Laugen lösen langsam unter Gelbfärbung, Ammoniak und Soda nicht.

Die Substanz schmeckt bitter und gibt die Strychnin-Reaktion mit Chromsäure.

Die bei der Isolierung des Körpers erhaltene Benzollösung gab mit Petroläther gefällt 4—6% des Produktes, aus dem das Chlorhydrat, $C_{18}H_{19}O_5N_2Cl + H_2O$, gewonnen wird. Ebensoviel davon lieferte die Benzol-Auskochung des Harzes, während dort der Rückstand ein ziemlich unreines Präparat darstellte.