

245. Strychnos-Alkaloide.

11. Mitteilung¹⁾.

Über die Beziehungen zwischen Konstitution und Basizität bei Strychnos-Alkaloiden und ihren Derivaten

von V. Prelog und O. Häfliger.

(6. VII. 49.)

Im Laufe der Untersuchungen über Strychnos-Alkaloide, welche in den letzten Jahren in unserem Laboratorium durchgeführt wurden, hatten wir oft Gelegenheit, die Basizität verschiedener Verbindungen dieser Gruppe zu vergleichen. Nachdem heute die Konstitutionsaufklärung der Strychnos-Alkaloide als abgeschlossen gelten darf, indem die auf chemischem Wege abgeleiteten Formeln durch röntgenographische Untersuchungen bestens bestätigt wurden²⁾, ist es nicht uninteressant, die Zusammenhänge zwischen der chemischen Konstitution und Basizität zu betrachten.

Als Mass für die Basizität haben wir die scheinbaren Dissoziationskonstanten

$$K' = K[S]^3 = \frac{[B][SH^+]}{[BH^+]} ; (p_{K'} = -\log K')$$

durch elektrometrische Titration mit der Glaselektrode nach dem Mikroverfahren von W. Ingold⁴⁾ gemessen. Die Apparatur und die sonstigen Versuchsbedingungen waren dieselben wie bei früheren Arbeiten⁵⁾. Da es sich um wasserunlösliche Verbindungen handelt, wurde als Lösungsmittel wieder das bewährte 80-proz. Methyl-cellulosolve verwendet. Als Titrationsflüssigkeit dienten 0,1-n. Salzsäure und 0,1-n. Tetramethylammoniumhydroxyd-Lösung. Die Konzentration der titrierten Lösungen war etwa $6 \cdot 10^{-3}$ m, die Messtemperatur $20^\circ \pm 1^\circ$.

Die absolute Genauigkeit der so gemessenen Dissoziationskonstanten ist wegen der Nichtberücksichtigung verschiedener Faktoren nicht sehr gross. Bei Einhaltung der gleichen Versuchsbedingungen lassen sich dagegen leicht auf $\pm 0,05 p_{K'}$ -Einheiten reproduzierbare relative Werte erhalten, welche die wichtigen Zusammenhänge zwischen Basizität und Konstitution erkennen lassen.

In der Tabelle I sind die Formeln der untersuchten Verbindungen und ihre $p_{K'}$ -Werte zusammengestellt.

Die Strychnos-Alkaloide und ihre Derivate, über die hier berichtet wird, enthalten zwei Stickstoffatome, von welchen nur das eine, welches meistens als N(b) bezeichnet wird, basisch ist.

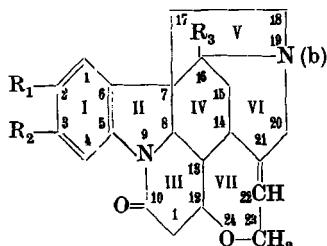
¹⁾ 10. Mitt. Helv. **32**, 1052 (1949).

²⁾ C. Bokhoven, J. C. Schoone und J. M. Bijvoet. Proc. Koninkl. Akad. Wetenschappen **50**, 825 (1947); **51**, 990 (1948); **52**, 120 (1949).

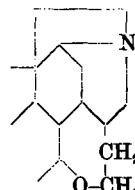
³⁾ S = Lösungsmittel.

⁴⁾ Helv. **29**, 1929 (1946).

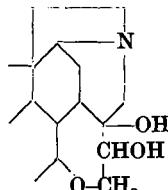
⁵⁾ V. Prelog, K. Wiesner, W. Ingold und O. Häfliger, Helv. **31**, 1325 (1948); L. Ruzicka, M. Kobelt, O. Häfliger und V. Prelog, Helv. **32**, 544 (1949).

Tabelle I¹⁾.

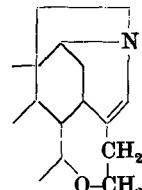
- I R₁ = R₂ = R₃ = H, Strychnin 7,37
 II R₁ = R₂ = OCH₃, R₃ = H, Brucin 7,45
 III R₁ = R₂ = H, R₃ = OH, Pseudostrychnin 5,60
 IV R₁ = R₂ = H, R₃ = OCH₃, Pseudostrychnin-methyläther 5,58



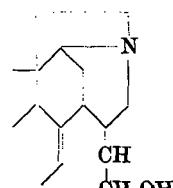
V 21,22-Dihydrostrychnin 7,45



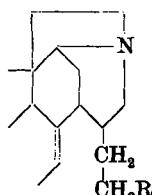
VI 21,22-Dioxy-21,22-dihydrostrychnin 7,34



VII Neostrychnin ~3,8

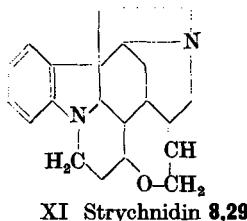


VIII Isostrychnin 7,07

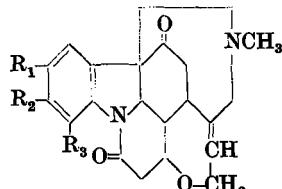


IX R = OH, 21,22-Dihydro-isostychnin 7,10

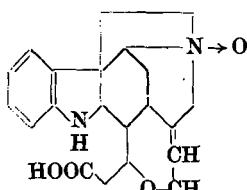
X R = H, 23-Desoxy-21,22-dihydro-isostychnin 7,05



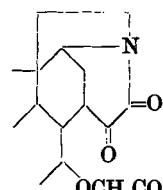
XI Strychnidin 8,29

XII R₁ = R₂ = H, R₃ = OH, Vomicin 5,88XIII R₁ = R₂ = R₃ = H, N-Methyl-pseudo-stychnin 6,07XIV R₁ = R₂ = OCH₃, R₃ = H, N-Methyl-pseudo-brucin 6,08

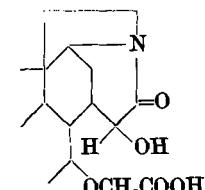
XV Strychnin-N-oxyd 5,17



XVI Strychninsäure-N-oxyd 5,09; 6,65



XVII Strychninonäsäure 5,45



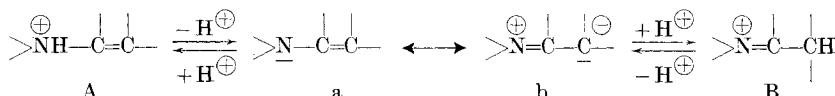
XVIII Strychninolsäure 6,01

¹⁾ Numerierung nach R. B. Woodward und W. J. Brehm, Am. Soc. 70, 2109 (1948).

Wenn wir bei unseren Betrachtungen vom Strychnin (I) ausgehen, so zeigt sich, dass bei Erhaltung des polycyclischen Gerüstes die Änderungen an Kohlenstoffatomen, welche nicht unmittelbar mit N(b) verbunden sind, die p_K -Werte wenig beeinflussen. So besitzen das Brucin (II), das 21, 22-Dihydro-strychnin (V) und das 21, 22-Dioxy-21, 22-dihydro-strychnin (VI) Dissoziationskonstanten, die sich nur wenig von derjenigen des Strychnins unterscheiden.

Die Hydroxy- oder Alkoxy-Gruppe am α -ständigen Kohlenstoffatom 16 zu N(b) im Pseudostrychnin (III) und Pseudostrychnin methyläther (IV) erniedrigt dagegen die Basizität um fast 2 p_K -Einheiten. Es handelt sich hier wohl um einen kombinierten induktiven und sterischen Effekt¹⁾.

Bemerkenswert ist die sehr geringe Basizität des Neostrychnins (VII), bei welchem die Doppelbindung in α, β -Stellung zu N(b) steht. Die Mesomerie, welche durch die Grenzformeln a und b darstellbar ist, stabilisiert in dieser Verbindung die Base gegenüber dem Salz A.



Es sei bei dieser Gelegenheit daran erinnert, dass man oft eine entgegengesetzte Wirkung der Doppelbindung in α, β -Stellung auf die Basizität des Stickstoffatoms beobachten kann²⁾. Dies lässt sich dadurch erklären, dass sich von den beiden mesomeren Grenzformeln a und b zwei tautomere Ammonium-Ionen A und B ableiten lassen, von welchen das stabile B einer starken Base entspricht. Die Bildung eines Ions von der Struktur B ist jedoch bei Neostrychnin nicht möglich, da das polycyclische System die Bildung einer von N(b) ausgehenden Doppelbindung nicht erlaubt³⁾. Die geringe Basizität des Neostrychnins ist unserer Ansicht nach dadurch bedingt, dass die Mesomerie a \leftrightarrow b sterisch noch nicht stark gehindert ist, die Bildung des tautomeren Salzes B dagegen aus sterischen Gründen nicht mehr stattfindet.

Die Verbindungen der Isostrychnin-Reihe, bei welchen der Ring VII des Strychnin-Gerüstes geöffnet ist: das Isostrychnin (VIII) selbst, das 21, 22-Dihydro-isostychnin (IX) und das 23-Desoxy-21, 22-dihydro-isostychnin (X), zeigen alle

¹⁾ Vgl. H. C. Brown und Mitarbeiter, Am. Soc. **66**, 431, 435 (1944); **69**, 1332 (1947); **70**, 2878 (1948); R. Spitzer und K. S. Pitzer, Am. Soc. **70**, 1261 (1948).

²⁾ Vgl. z. B. R. Adams und J. E. Mahan, Am. Soc. **64**, 2588 (1942).

³⁾ Es handelt sich hier um die sterische Hinderung der Resonanz der p-Elektronenbahnen, wie bei den schon längere Zeit bekannten, durch die Bredt'sche Regel erfassten Einschränkungen der Lagen einer Doppelbindung in bicyclischen Systemen [vgl. V. Prelog, P. Barman und M. Zimmermann, Helv. **32**, 1288 (1949)].

gleiche, um ungefähr 0,3 niedrigere p_{K^+} -Werte als das Strychnin. Zur Erklärung des Einflusses der Ringöffnung kann man annehmen, dass das polycyclische, etwas gespannte Gerüst durch die Öffnung des Ringes entspannt wird, wodurch die Bindungen am N(b) eine andere sterische Lage annehmen, was zu einer Schwächung der basischen Eigenschaften führt¹⁾.

Einen ähnlichen sterischen Effekt könnte man eventuell auch bei Strychnidin (XI) vermuten. Für die verhältnismässig hohe Basizität dieser Verbindung, in welcher nur der weit von N(b) entfernte Carbonyl-Sauerstoff durch Wasserstoffe ersetzt ist, konnten wir sonst keine einfache plausible Erklärung finden.

Eine Gruppe für sich bildet das dritte Hauptalkaloid der Strychnos-Reihe, das Vomicin (XII)²⁾, zusammen mit den entsprechenden N-Methyl-Derivaten des Pseudostychnins (XIII)³⁾ und des Pseudobrucins (XIV)³⁾, in welchen die Bindung zwischen dem Kohlenstoffatom 16 und N(b) geöffnet ist. Die schwache Basizität dieser Verbindungen lässt sich leicht erklären, wenn man bedenkt, dass es sich um Derivate des N-Methyl-octamethylen-imins handelt⁴⁾. Der allgemeine Effekt des elektrophilen Kohlenstoffatoms 16, welcher in diesen Verbindungen N(b) gegenüber liegt, trägt wahrscheinlich auch zur Verminderung der Basizität bei.

Schliesslich seien noch einige Verbindungen erwähnt, in welchen nicht das Stickstoffatom N(b) als Protonacceptor dient. Das Strychnin-N-oxyd (XV) ist erwartungsgemäss eine viel schwächere Base als das Strychnin. Das Strychninsäure-N-oxyd (XVI) besitzt zwei Dissoziationskonstanten, von welchen die erste dem Gleichgewicht



und die zweite dem Gleichgewicht



entspricht.

Bemerkenswert ist der Unterschied zwischen der Acidität der Strychninonsäure (XVII) und Strychninolsäure (XVIII), welche wahrscheinlich auf einen starken allgemeinen Effekt des Carbonyl-Sauerstoffs am Kohlenstoffatom 21 zurückzuführen ist. Ein solcher Effekt hat wahrscheinlich auch eine Bedeutung für die alkalische Spaltung von Strychninolsäure zum Strychninolon a. Im Gegensatz zur Strychninolsäure ist bekanntlich die Strychninonsäure gegen Alkalien ziemlich beständig.

¹⁾ Vgl. H. C. Brown und Mitarbeiter, loc. cit.

²⁾ Für die Überlassung eines Musters von Vomicin danken wir Hrn. Dr. R. Huisgen, München.

³⁾ Die beiden Verbindungen verdanken wir Hrn. Dr. A. S. Bailey, Oxford.

⁴⁾ W. F. K. Wynne-Jones und G. Salomon, Trans. Farad. Soc. **34**, 1321 (1938); L. Ruzicka, M. Kobelt, O. Häfliger und V. Prelog, Helv. **32**, 544 (1949).

Die bei den Strychnos-Alkaloiden und ihren Derivaten gesammelten Erfahrungen zeigen, dass bei Verbindungen, bei welchen der Stickstoff in ein polycyclisches System eingebaut ist, neben den Induktions- und Resonanzeffekten die allgemeinen und die sterischen Effekte die Basizität beeinflussen. Um die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Basizität bei diesen Verbindungen zu verstehen, ist eine genauere Erforschung dieser letzteren Effekte erforderlich. Eine umfassendere Kenntnis dieser Zusammenhänge soll aber in Verbindung mit einer bequemen Arbeitsmethodik ermöglichen, die Dissoziationskonstanten öfters zur Konstitutionsaufklärung von basischen Naturstoffen heranzuziehen, als es bisher geschehen ist.

Zusammenfassung.

Es wurden die Dissoziationskonstanten von Strychnos-Alkaloiden und einer Reihe ihrer wichtigen Derivate in 80-proz. Methyl-cellosolve gemessen und anschliessend die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Basizität besprochen.

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

246. Pikrotoxin.

3. Mitteilung¹⁾.

Sodaspaltung von α -Dihydro-pikrotoxinin²⁾

von M. Sutter und E. Schlittler.

(9. VII. 49.)

Das Pikrotoxinin $C_{15}H_{16}O_6$, ein stickstoffreier, physiologisch hochaktiver Körper, bildet zusammen mit dem physiologisch inaktiven Pikrotin $C_{15}H_{18}O_7$ eine leicht in diese Bestandteile zerlegbare Molekularverbindung, das Pikrotoxin. Dieses wurde erstmals von *Boullay*^{a)}³⁾ im Jahre 1812 aus den Früchten von *Anamirta cocculus* *Wight et Arnott* isoliert. Der Entdeckung folgten dann kurz nachher einige Arbeiten^{b)}, die sich mit der Reindarstellung und der Bruttotformel des Pikrotoxins befassten. Ab 1863 hat dann das Pikrotoxin

¹⁾ 1. Mitteilung: Helv. **30**, 403 (1947); 2. Mitteilung: Helv. **30**, 2102 (1947). Die beiden Arbeiten wurden damals nicht als zu der Pikrotoxinserie gehörend bezeichnet.

²⁾ Auszugsweise vorgetragen am 24. 8. 49. am 1st International Congress of Biochemistry in Cambridge.

³⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten finden sich in der vollständigen Literaturtabelle am Schluss dieser Arbeit.