

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.

eine grosse Zahl von Untersuchern beschäftigt. Die Arbeiten entstammen hauptsächlich 5 Arbeitsgruppen:

<i>Barth</i>	mit österreichischen Mitarbeitern	1863—84 ^{c)}
<i>Paterno</i>	„ italienischen	„ 1877—91 ^{d)}
<i>Angelico</i>	„ „	„ 1907—23 ^{e)}
<i>Horrmann</i>	„ deutschen	„ 1910—35 ^{f)}
<i>Robertson</i>	„ englischen	„ 1935—39 ^{g)}

Daneben existiert noch eine grosse Zahl vereinzelter Publikationen^{h)}) sowie nicht gedruckte Dissertationen und Habilitations-schriften. Obwohl Pikrotoxin und seine beiden Spaltprodukte Pikrotoxinin und Pikrotin derart intensiv bearbeitet wurden, ist es bis heute dennoch nicht gelungen, für diese Körper diskutierbare Strukturformeln aufzustellen. Im Vordergrund des Interesses steht natürlich das physiologisch stark wirksame Pikrotoxinin, von dem sich das inaktive Pikrotin nur durch einen Mehrgehalt eines Mols Wasser unterscheidet. Über die verwandtschaftlichen Beziehungen der beiden Körper kann heute noch wenig ausgesagt werden. Vor allem ist es noch nicht gelungen, den einen Körper in den andern überzuführen.

Für das Kohlenstoffskelett des Pikrotoxinins ist dasjenige des *Cadinens^{g)}* (1935) sowie des *Pinens* oder *Sabinens^{g)}* (1936) vorgeschlagen worden. Entsprechende Beweise konnten bis heute aber nicht erbracht werden.

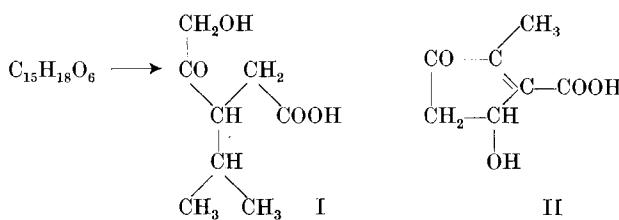
Pikrotoxinin besitzt eine Doppelbindung, während Pikrotin völlig gesättigt ist. Die physiologische Wirkung ist aber nicht an das Vorhandensein dieser Doppelbindung gebunden, denn das α -Dihydro-pikrotoxinin wirkt gleichartig, aber schwächer als das nicht hydrierte Produkt (Befund von Herrn Prof. Dr. R. Meier, CIBA AG.). Auch über die Funktionen der sechs Sauerstoffatome des Pikrotoxinins weiss man wenig. Allgemein wird angenommen, dass vier Sauerstoffatome in zwei Laktonringen vorliegen, dass ein weiteres Sauerstoffatom eine tertiäre Hydroxylgruppe bildet und dass das letzte Sauerstoffatom als Äthersauerstoff vorliegt. Diese Annahmen sind nicht bewiesen, doch können gute Gründe dafür angeführt werden, dass zum mindesten eine normale Lactongruppierung vorliegt.

Bei Pikrotoxinin und Pikrotin unterscheiden wir zwei Gruppen von Abbauprodukten, solche aromatischer und solche hydroaromatischer Natur. Die aromatischen Körper werden meist durch Säureeinwirkung auf die beiden Naturprodukte erhalten. Es handelt sich bei diesen Körpern vorwiegend um substituierte Phtalsäurederivate, die alle aufgeklärt sind. Obgleich wir heute ungefähr 40 aromatische Abbauprodukte kennen, so hat doch keines davon irgendwelche Schlüsse auf die Struktur des Ausgangsmaterials ziehen lassen, da es sich bei diesen Verbindungen um die Produkte eines tiefgreifenden

Molekelumbaus handeln muss. Fast ebenso zahlreich sind die hydroaromatischen Derivate, die meist Produkte der Alkalieinwirkung und in ihrer Struktur unbekannt geblieben sind. Durch schonende Behandlung mit Alkalien wurden lediglich geringe Veränderungen an den Sauerstoffsystemen (z. B. Öffnen von Lactonringen) hervorgerufen und man erhielt grösstenteils Reaktionsprodukte mit der gleichen Kohlenstoffzahl wie das Ausgangsmaterial. Wurde bei erhöhter Temperatur oder erhöhtem Druck gearbeitet, so liess sich nur Aceton nachweisen. Der Rest der Molekel verharzte so stark, dass scheinbar keine weiteren Reaktionsprodukte aus solchen Harzen isoliert werden konnten.

Als wir vor einiger Zeit die Bearbeitung des Pikrotoxinins begonnen haben, waren wir uns klar, dass wir überhaupt nur in neutralem und alkalischem Medium arbeiten durften, wenn wir eine Aromatisierung der Molekel verhindern wollten. Wir haben die Alkalieinwirkung auf Pikrotoxinin bei erhöhter Temperatur erneut untersucht und hofften dabei niedermolekulare Spaltstücke zu erhalten, die irgendwelchen Hinweis auf die Struktur des Ausgangsmaterials geben könnten.

Um die sicher bestehende Polymerisationsgefahr etwas zu verringern, haben wir als Ausgangsmaterial vorerst das α -Dihydro-pikrotoxinin verwendet. Diese Verbindung haben wir mit überschüssiger 10-proz. Sodalösung bei 80° behandelt und haben dabei neben Dihydro-pikrotoxinsäure $C_{15}H_{20}O_7$ und viel Harz die beiden Säuren $C_8H_{14}O_4$ (I) und $C_7H_8O_4$ (II) isolieren können.

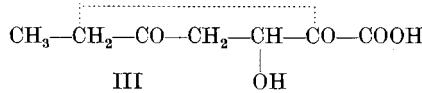


Mit diesen beiden Abbausäuren haben wir höchstwahrscheinlich alle Kohlenstoffatome des α -Dihydro-pikrotoxinins erfasst. Es scheint uns wenig wahrscheinlich, dass gewisse C-Atome dieser beiden Säuren dem gleichen Molekelpartiel des Pikrotoxinins entstammen können, da sich I und II außerordentlich charakteristisch unterscheiden. Deswegen ist auch die Möglichkeit gering, dass bei der Sodaspaltung kleinere Bruchstücke übersehen worden wären.

Wir haben in den beiden vorausgehenden Mitteilungen die Struktur der Säure I¹⁾ abgeklärt und die Säure selbst synthetisiert. Für die Säure II¹⁾ haben wir die genannte Formel als die wahrschein-

¹⁾ Loc. cit. unter Fussnote 1, S. 1855.

lichste beurteilt. Bei II dürfte es sich um ein Kunstprodukt handeln, entstanden durch Alkalieinwirkung unter Wasserabspaltung und Cyclisation aus 1,4-Diketo-2-hydroxy-oenanth säure (III).



Die Entstehung von I und II aus α -Dihydro-pikrotoxinin beruht neben der hydrolytischen Wirkung der Soda auf einem inneren Oxydationsvorgang. Setzt man nämlich der Reaktionslösung zu Beginn der Sodaeinwirkung Natriumhydrogensulfit in gleicher Menge wie Substanz zu, so lassen sich weder I noch II isolieren. Es entsteht dann nur die bekannte Dihydro-pikrotoxinsäure.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.)

Sodaspaltung: 15 g fein pulverisiertes α -Dihydro-pikrotoxinin wurden in 2200 cm³ 10-proz. Sodalösung suspendiert und unter gelegentlichem Umschwenken unter Stickstoffatmosphäre während 30 Minuten bei 80° in Lösung gebracht. Mit Wasserdampf wurden 200 cm³ abgeblasen und darin kein Aceton nachgewiesen. Der rotbraunen Flüssigkeit konnte durch 30-stündige Ätherextraktion nichts Neutrales entzogen werden. Bei 0° wurde mit konz. Mineralsäure auf kongoblau angesäuert und dann mit Wasserdampf destilliert, aber ohne ein flüchtiges Produkt zu erhalten. Die nun hellgelbe Lösung extrahierte man 40 Stunden mit Äther. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers verblieben 14,805 g rotgelbes Öl, das nach 2-tägigem Stehen im Eiskasten durchkristallisierte. Der ölige Krystallkuchen wurde nun mit wenig Äther durchgearbeitet und die sirupöse Lösung abgenutscht. Aus dieser krystallisierte nach einigen Tagen Dihydro-pikrotoxinsäure vom Smp. 261—262° aus. Das immer noch leicht ölige primäre Krystallisat wurde nun in der notwendigen Menge kochendem Äther gelöst und die Lösung etwas eingeeengt. Nach 6—8ständigem Stehen isolierte man 0,8 g farblose Nadelbüschel, die mit Pentan-Äther gewaschen wurden und bei 151—152° schmolzen. Der Schmelzpunkt erhöhte sich nach 2maligem Umkrystallisieren aus Äther auf 157,5—158°.

3,831 mg Subst. gaben 7,570 mg CO ₂ und 1,79 mg H ₂ O
6,892 mg Subst. gaben 2,160 cm ³ CH ₄ (0°, 760 mm) nach Zerewitinoff
C ₇ H ₈ O ₄ Ber. C 53,84 H 5,16 akt. H 1,22% Äq. Gew. 156,13 (156,13) Gef. „, 53,94 „, 5,23 „, 1,41% „, 159,30

Es handelt sich um II¹⁾.

Nach dem Einengen der Mutterlauge krystallisierten 3,380 g eines Gemisches. Nach weiterem Einengen der zweiten Mutterlauge und Zugabe von Pentan bis eben zur Trübung isolierte man 1,2 g farblose, derbe Nadelbüschel, die nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Pentan bei 109,5-110,5° schmolzen.

3,903 mg Subst. gaben 7,890 mg CO ₂ und 2,85 mg H ₂ O
5,876 mg Subst. gaben 1,952 cm ³ CH ₄ (0°, 760 mm) nach Zerewitinoff
5,092 mg Subst. gaben 1,958 cm ³ CH ₄ (0°, 760 mm) id., 10 Min. auf 90° erhitzt
C ₈ H ₁₄ O ₄ Ber. C 55,15 H 8,10 akt. H 1,15% Äq. Gew. 174,13 (174,19) Gef. „, 55,17 „, 8,17 „, 1,50; 1,73 (90%)% „, 173,60

Es handelt sich um I¹⁾.

¹⁾ Loc. cit. unter Fussnote 1, S. 1855.

Trennung des Gemisches von I und II: Einige Schwierigkeiten bereitete anfänglich die Trennung des Gemisches von I und II. Fraktionierte Krystallisation ist sehr mühsam und gibt immer noch viel Restgemisch. Durch Herstellung der Brucinsalze aber lassen sich I und II sauber trennen. 3,380 g Säuregemisch wurden in 30 cm³ absolutem Alkohol gelöst. Von einer aus 10 g Brucin und 160 cm³ kochendem Alkohol bereiteten Lösung wurden 130 cm³ sofort zur alkoholischen Säurenlösung heiß zugegeben und dann tropfenweise weitere Brucinlösung, bis beim Tüpfeln auf Lackmus eben Blaufärbung erschien. Die alkoholische Lösung wurde dann noch einige Sekunden aufgekocht und dann rasch in Eis-Kochsalzmischung abgekühlt, wobei das Brucinsalz von II, wenn nicht sofort, so durch kurzes Anreiben fast quantitativ auskrystallisierte. Man liess über Nacht im Eiskasten stehen, nutzte ab und wusch mit eiskaltem Alkohol. Der Waschalkohol wurde mit der Mutterlauge zusammen auf $\frac{1}{3}$ eingeeengt, wobei noch etwas Brucinsalz von II gewonnen wurde. Den Alkohol dampfte man im Vakuum zum Sirup ein, der das nicht krystallisierende Brucinsalz von I darstellt. Das spielend wasserlösliche, aber alkohol-unlösliche Salz von II wurde wie das alkohollösliche Salz von I mit 2-n. Salzsäure zerlegt und mit Äther 30 Stunden extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat, starkem Einengen und Zugabe von wenig Pentan bis eben zur Trübung krystallisierten I und II aus.

Untersuchung der ölichen Mutterlauge: Die nach der Isolierung von I und II verbleibende ölige, rotbraune Mutterlauge scheidet nach einigen Tagen noch wenig Dihydro-pikrotoxinsäure aus. Durch Anteigen mit Äther und Abnutzen wurde diese entfernt.

8,625 g Öl wurden nun bei 0,3 mm und einer Badtemperatur von 140—150° im Claisen-Wurstkolben destilliert. Bei 98—113° destillierte ein hellgelbes Öl. Bei Steigerung der Temperatur sublimierten noch letzte Reste von Dihydro-pikrotoxinsäure. Das ölige Destillat löste man in 15 cm³ Methylalkohol und verseifte während 2 Stunden auf dem Wasserbad mit 3,4 g Kaliumhydrogencarbonat in 6 cm³ Wasser. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man aus Äther-Pentan 1,2 g der Verbindung I, die als öliges Lacton in der Mutterlauge vorgelegen hatte. Der Rest verblieb als dunkelrotes Öl, das keine Neigung zur Krystallisation mehr aufwies.

Insgesamt wurden aus 15 g α -Dihydro-pikrotoxinin 4,3 g der Verbindung I und 2,28 g der Verbindung II erhalten.

Zusammenfassung.

Es ist erstmals gelungen, die Molekel des Pikrotoxinins unter Erhalt aller Kohlenstoffatome zu spalten, die zwei Spaltstücke zu isolieren und ihre Konstitution aufzuklären.

Chemische Pikrotoxinliteratur bis April 1949.

a) *P. F. G. Boullay*, Bl. Pharm. **4**, 367 (1812).

b) *P. F. G. Boullay*, Dissertation, Paris (1818); J. Pharm. **12**, 106 (1826); *Casaseca*, Ann. Chim. et Phys. **30**, 307 (1825); J. Pharm. **12**, 272 (1826); *J. Pelletier* und *J. P. Couerbe*, Ann. Pharm. **10**, 181 (1834).

c) *L. Barth*, Sitzungsber. Akad. Wien **48**, (2), 25 (1863); J. pr. (1) **91**, 157 (1864); *L. Barth* und *M. Kretschy*, Sitzungsber. Akad. Wien **81**, 7 (1880); *M. I*, 99 (1881); **2**, 796 (1881); **5**, 65 (1884); *B. 13*, 1243 (1880).

d) *E. Paternò* und *A. Oglialoro*, G. **6**, 531 (1876); **7**, 193 (1877); **11**, 36 (1881); **16**, 272 (1886); *B. 12*, 685 (1879); **14**, 539 (1881); *E. Paternò* und Mitarbeiter, *B. 10*, 83, 1100 (1877); G. **9**, 58 (1879); *A. Oglialoro* und *O. Forte*, G. **21**, 213 (1891).

e) *F. Angelico*, G. **36**, 654 (1907); **39**, 302 (1909); **40**, 395 (1910); **41**, 46, 337 (1911); **42**, 540 (1912); Atti R. Accad. Lincei, **19**, (I), 473 (1910); *F. Angelico* und *F. Monforte*, G. **53**, 800 (1923).

f) *P. Horrmann*, B. **43**, 1903 (1910); **45**, 2090, 3434 (1912); **49**, 2207 (1916); A. **411**, 273 (1916); Apoth. Z. **1924**, 1111; *P. Horrmann* und *K. Seydel*, B. **45**, 3080 (1912);

P. Horrmann und H. Wächter, B. **49**, 1554 (1916); *P. Horrmann und H. Prillwitz*, Arch. Pharm. **258**, 200 (1920); *P. Horrmann und M. Hagedorn*, Arch. Pharm. **259**, 7 (1921); *P. Horrmann und W. Behschnidt*, Arch. Pharm. **259**, 69 (1921); *P. Horrmann und F. Bischof*, Arch. Pharm. **259**, 165 (1921); *P. Horrmann und K. Thilo*, Arch. Pharm. **273**, 433 (1935).

⁶⁾ *D. Mercer, A. Robertson und R. S. Cahn*, Soc. **1935**, 997; *D. Mercer und A. Robertson*, Soc. **1936**, 288; *J. C. Harland und A. Robertson*, Soc. **1939**, 937; *R. W. H. O'Donnell, A. Robertson und J. C. Harland*, Soc. **1939**, 1261.

⁷⁾ *E. Schmidt und E. Löwenhardt*, B. **14**, 817 (1881); *E. Schmidt*, A. **222**, 315 (1883); *E. Löwenhardt*, A. **222**, 353 (1883); *R. J. Meyer und P. Bruger*, B. **31**, 2958 (1898); B. **33**, 2963 (1900); *R. J. Meyer*, Ber. dtsch. pharm. Ges. **7**, 17 (1897); *J. Sielisch*, A. **391**, 18 (1912); B. **45**, 2563 (1912); *G. Barger und R. W. L. Clark*, B. **45**, 3166 (1912); *M. Bakunin und F. Giordani*, C. II, 769 (1926); *K. F. W. Hansen*, B. **66**, 849 (1933); *E. P. Clark*, Am. Soc. **57**, 1111 (1935); *K. Tettweiler und I. Drishaus*, A. **520**, 163 (1935); *S. N. Slater*, Soc. **1943**, 50, 143; **1949**, 806.

⁸⁾ Dissertationen: *P. F. G. Boullay*, Paris (1818); *E. Löwenhardt*, Halle (1880); *Römer*, Halle (1882); *P. Bruger*, Berlin (1898); *Kern*, Braunschweig (1930).

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.

247. Pikrotoxin.

4. Mitteilung¹⁾.

Bariumhydroxydspaltungen von Pikrotoxinin und α -Dihydro-pikrotoxinin²⁾

von M. Sutter und E. Schlittler.

(9. VII. 49.)

*Horrmann*³⁾ und *Sielisch*⁴⁾ beobachteten, dass bei der Einwirkung von siedender Kalilauge auf Pikrotoxinin Aceton entsteht. Später hat *Horrmann*⁵⁾ den gleichen Befund auch bei der Umsetzung von Pikrotoxinin mit Bariumhydroxyd gemacht. Er vermochte ungefähr 0,5 Mol. Aceton zu isolieren. Allerdings gelang es ihm nicht, weitere Spaltstücke in reiner Form aufzufinden, sondern er erhielt nur saure, braunrote Öle.

Wir haben die Versuche von *Horrmann* nachgearbeitet. Neben Aceton isolierten wir ungefähr 0,3 Mol. CO₂ (gefasst als Barium-

¹⁾ 3. Mitteilung, Helv. **32**, 1855 (1949).

²⁾ Auszugsweise vorgetragen am 24.8.49 am 1st International Congress of Biochemistry in Cambridge.

³⁾ *P. Horrmann*, B. **45**, 2090 (1912).

⁴⁾ *J. Sielisch*, B. **45**, 2555 (1912).

⁵⁾ *P. Horrmann*, A. **411**, 273 (1916).