

Zum Schluss sei noch erwähnt, dass Brucin mit Wasserstoff-superoxyd ebenfalls ein schön krystallisiertes Oxyd giebt, mit dessen Untersuchung der Eine von uns auch beschäftigt ist.

Bei einem Theile der vorliegenden Versuche hat uns Hr. Dr. H. Ernst in sehr dankenswerther Weise unterstützt.

Genf, Pharm.-chem. Laboratorium der Universität.

493. A. Bacovescu und Amé Pictet: Ueber Isostrychnin.

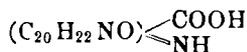
(Eingeg. am 17. Juli 1905; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. L. Spiegel.)

Im Jahre 1879 untersuchten Gal und Etard¹⁾ die Einwirkung von Barytwasser auf Strychnin und erhielten dabei zwei »Hydrate« des Alkaloides:

das Dihydrostrychnin, $C_{21}H_{26}N_2O_4$ ($C_{21}H_{22}N_2O_2 + 2H_2O$) und
das Trihydrostrychnin, $C_{21}H_{28}N_2O_5$ ($C_{21}H_{22}N_2O_2 + 3H_2O$).

Zwölf Jahre später nahm Tafel²⁾ das Studium dieser Reaction wieder auf, konnte aber nur die erste der beiden genannten Verbindungen finden. Er bestätigte für den über Schwefelsäure getrockneten Körper die von Gal und Etard ermittelte Zusammensetzung, bemerkte jedoch, dass er bei 135° ein Molekül Krystallwasser verliert, dass ihm also die Formel $C_{21}H_{24}N_2O_3 + H_2O$ zukommen muss. Somit erschien die Substanz als ein Isomeres des Strychnols, welches Loebisch und Schoop³⁾ durch Behandeln des Strychnins mit alcoholischem Natron erhalten hatten.

Bei der näheren Untersuchung dieser Körper erkannte Tafel weiter, dass Strychnol und Dihydrostrychnin Imidosäuren sind, und unter einander die grösste Analogie zeigen, sodass beide durch dieselbe Formel



auszudrücken sind. Die Ursache der Isomerie, die nicht weiter aufgeklärt wurde, liegt also in der Structur der in Klammern gesetzten Gruppe.

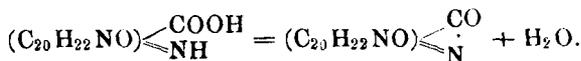
¹⁾ Bull. Soc. chim. [2] 31, 98 [1879].

²⁾ Ann. d. Chem. 264, 33 [1891].

³⁾ Monatsh. für Chem. 7, 83 [1886].

Um die Säurenatur der beiden Körper, sowie ihren engen Zusammenhang besser hervortreten zu lassen, schlug Tafel vor, die von ihren Entdeckern gewählten Namen zu verlassen, und führte die Bezeichnungen Strychninsäure für das Strychnol und Isostrychninsäure für das Dihydrostrychnin ein.

Der Hauptunterschied zwischen den beiden Isomeren liegt, wie Tafel fand, in ihrem Verhalten gegen Mineralsäuren und gegen Wärme. Wird Strychninsäure mit verdünnter Salzsäure gekocht oder im Wasserstoffstrom auf 190° erhitzt, so verliert sie die Elemente eines Moleküls Wasser und regenerirt unter Ringschliessung ihr inneres Anhydrid, das Strychnin:



Die Isostrychninsäure dagegen wird unter gleichen Umständen nicht verändert, und es gelang Tafel nicht, aus derselben durch Wasserabspaltung ein Isostrychnin darzustellen, welches zu dem natürlichen Alkaloid in derselben Beziehung gestanden hätte, wie die Isostrychninsäure zur Strychninsäure.

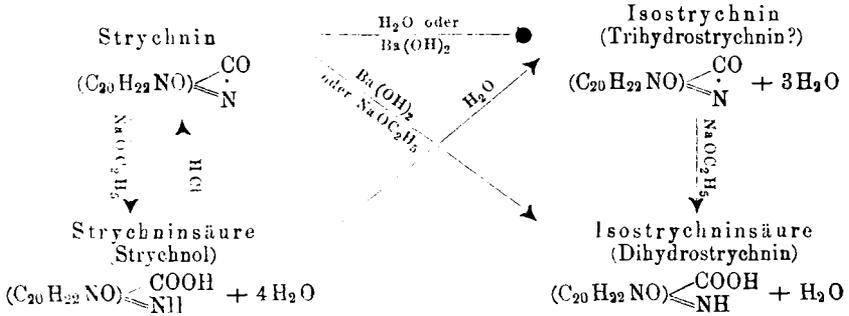
Dieses Isostrychnin haben wir nun auf einem anderen Wege erhalten, nämlich durch Erwärmen von Strychnin mit Wasser in zugeschmolzenen Röhren auf 160—180°. Wird diese Temperatur überschritten, so bilden sich Harze. Sonst löst sich allmählich im Laufe einiger Stunden das Strychnin klar auf, und beim Erkalten, resp. Concentriren der fast farblosen Lösung krystallisiren schöne, lange Nadeln der neuen Verbindung aus. Denselben Körper haben wir auch durch gleiche Behandlung der Strychninsäure erhalten; man muss dann etwas höher, bis auf 205°, erhitzen. Die Ausbeute beträgt 70—75 pCt.

Dass der so entstandene Körper wirklich Isostrychnin im Sinne obiger Auffassung, d. h. das innere Anhydrid der Isostrychninsäure ist, folgt aus der Thatsache, dass er diese Säure durch Kochen mit alkoholischer Natriumäthylatlösung liefert, also unter den gleichen Bedingungen, bei welchen Strychnin in Strychninsäure übergeht.

Zugleich ist dieses Isostrychnin wahrscheinlich mit dem Trihydrostrychnin von Gal und Etard identisch. Die genaue Identificirung ist bei der spärlichen Beschreibung, welche die Autoren von diesem Körper geben, leider nicht möglich. Die Zusammensetzung des lufttrocknen Isostrychnins ist dieselbe wie die des Trihydrostrychnins, auch stimmen die meisten Eigenschaften und das Verhalten der beiden Verbindungen gegen gewisse Agentien gut überein; dagegen liessen sich einige Farbenreactionen des Trihydrostrychnins beim Isostrychnin

nicht wiederfinden, was möglicherweise auch davon herrühren könnte, dass Gal und Etard ihre Verbindung nicht in ganz reinem Zustande in den Händen hatten.

Der genetische Zusammenhang dieser verschiedenen Umwandlungsproducte des Strychnins kann folgendermaassen veranschaulicht werden:



Isostrychnin.

Das directe Product der Einwirkung von Wasser auf Strychnin oder Strychninsäure erhält man durch Unkrystallisiren aus heissem Wasser in Form schmaler, prismatischer Nadeln, deren Länge 2 cm erreichen kann. Dieselben schmelzen ohne Zersetzung bei 214.5°. Sie lösen sich ziemlich leicht in kochendem Wasser (in ca. 65 Theilen), wenig in kaltem, jedoch genügend, um ihm eine ausgesprochene alkalische Reaction zu ertheilen. In Alkohol, Eisessig und verdünnten Mineralsäuren ist der Körper leicht löslich, in Alkalien unlöslich. In Benzol und Chloroform löst er sich schwer, in Aether und Petroleumäther sehr schwer. In festem Zustande ist er luftbeständig; in saurer Lösung aber, oder in Berührung mit Alkalien zersetzt er sich allmählich unter Braunfärbung.

Die Zusammensetzung der lufttrocknen Substanz entspricht derjenigen des Trihydrostrychnins:

0.1201 g Subst.: 0.2853 g CO₂, 0.0770 g H₂O.

C₂₁H₂₃N₂O₃. Ber. C 64.95, H 7.22.

Gef. » 64.79, » 7.12.

(Gal und Etard hatten C 65.2 und H 7.8 gefunden.)

Die Substanz enthält aber 3 Mol. Krystallwasser, welche sie bei 110° verliert.

0.7723 g Subst. verloren 0.1061 g. — 0.5534 g Subst. verloren 0.0762 g.

C₂₁H₂₂N₂O₂ + 3H₂O. Ber. H₂O 13.92. Gef. H₂O 13.74, 13.77.

Die Analyse der wasserfreien Substanz ergab:

0.2450 g Sbst.: 0.6740 g CO₂, 0.1505 g H₂O. — 0.2602 g Sbst.: 0.7180 g CO₂, 0.1549 g H₂O. — 0.2062 g Sbst.: 15.9 ccm N (21°, 731 mm). — 0.1427 g Sbst.: 11 ccm N (24°, 729 mm).

C₂₁H₂₂N₂O₂. Ber. C 75.45, H 6.59, N 8.38
Gef. » 75.02, 75.26, » 6.83, 6.61, » 8.43, 8.33.

Das entwässerte Isostrychnin krystallisirt aus Benzol in kleinen, glänzenden Nadeln. Es schmilzt bei derselben Temperatur wie die wasserhaltige Substanz, nämlich bei 214–215°. Sein Geschmack ist ebenso intensiv bitter wie der des Strychnins.

Mit Kaliumbichromat und concentrirter Schwefelsäure giebt Isostrychnin eine violette Färbung, die bald in eine gelbe und endlich in eine hell blaugrüne übergeht, während beim Strychnin die ursprüngliche violette Farbe in eine dauernd gelbe umschlägt. Nach Tafel¹⁾ soll diese Farbenreaction auch für viele Anilide charakteristisch sein und durch die Gruppe .CO.N: bedingt werden.

Bromwasser erzeugt in der wässrigen Lösung des Isostrychnins einen hellgelben Niederschlag, aber keine Färbung, zum Unterschied von der Isostrychninsäure, die dabei purpurroth wird.

Diese zwei Reactionen stimmen nicht mit den Angaben von Gal und Etard überein, nach welchen das Trihydrostrychnin keine Färbung mit Kaliumbichromat und eine intensive purpurne Färbung mit Bromwasser geben soll.

Eisenchlorid färbt die wässrige Lösung des Isostrychnins in der Kälte nicht; beim Erwärmen wird die Flüssigkeit roth.

Durch Zusatz von Salpetersäure wird die Lösung der Base in concentrirter Schwefelsäure nicht verändert (Unterschied von Strychninsäure und Isostrychninsäure, die dabei eine rothe Färbung geben).

Mit Mandelin's Reagens färbt sich Isostrychnin wie Strychnin blauviolett; die Lösung wird allmählich hellbraun (beim Strychnin orangeroth).

Das Isostrychnin reducirt Gold- und Platin-Salze in der Wärme und Silberlösung unter Spiegelbildung.

In alkoholischer Lösung (0.1324 g Sbst. in 10 ccm) ist Isostrychnin optisch inactiv. Dieser Umstand hatte uns zuerst vermuthen lassen, dass die Wirkung des Wassers bei hoher Temperatur auf das Strychnin auf einer blossen Racemisirung beruhe, wie es zum Beispiel beim Nicotin der Fall ist²⁾. Das verschiedene chemische Verhalten der beiden Basen und besonders ihrer Hydrate, Strychninsäure und Isostrychninsäure, zeigt aber, dass wir hier wirklich mit einer Structurisomerie zu thun haben.

¹⁾ Ann. d. Chem. 268, 233 [1892].

²⁾ Pictet u. Rotschy, diese Berichte 33, 2353 [1900].

Das Isostrychnin bildet mit Säuren Salze, die sich von denjenigen des Strychnins durch ihre grössere Löslichkeit in Wasser und durch ihre geringe Krystallisationsfähigkeit unterscheiden. Wie die Analyse des Chlorhydrats zeigt, verhält sich dabei das Isostrychnin wie eine einsäurige Base.

Dieses Chlorhydrat bildet kleine, farblose Krystalle, die 3 Mol. Wasser enthalten und bei ca. 314° unter Zersetzung schmelzen.

0.3641 g Subst. verloren bei 110° 0.0456 g.

$C_{21}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl + 3H_2O$. Ber. H_2O 12.72. Gef. H_2O 12.52.

0.2144 g entwässerte Subst.: 0.0836 g AgCl.

$C_{21}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$. Ber. Cl 9.57. Gef. Cl 9.64.

In der Lösung des Chlorhydrats erzeugen Platin- und Goldchlorid amorphe, hellgelbe Fällungen. Mit Quecksilberchlorid entsteht ein krystallinisches, bei 228° schmelzendes Doppelsalz, mit Pikrinsäure gelbe, an der Luft roth werdende Krystalle, die sich bei ca. 245°, ohne zu schmelzen, schwärzen.

Gall und Etard geben an, dass concentrirte Kalilauge das Trihydrostrychnin angreift, unter Bildung eines Oeles, welches einen ausgesprochenen Chinolingeruch besitzt. Beim Isostrychnin haben wir beobachtet, dass es sich beim Kochen mit Alkalien in ein braunes Pech verwandelt, indem sich eine ölige Base mit den Wasserdämpfen verflüchtigt. Letztere Substanz, die in der That einen an Chinolin erinnernden Geruch verbreitet, bildet sich aber nur in kleinen Mengen, und es war uns bis jetzt nicht möglich, eine genügende Quantität derselben zu erhalten, um über ihre Natur etwas Bestimmtes zu erfahren.

Durch 6-stündiges Kochen mit alkoholischer Natriumäthylatlösung wird Isostrychnin in Isostrychninsäure übergeführt. Strychninsäure bildet sich dabei nicht. Das Product besitzt die Zusammensetzung und alle von Tafel¹⁾ angegebenen Eigenschaften und Farbenreactionen.

0.2289 g Subst. (bei 100° getrocknet): 0.6010 g CO_2 , 0.1440 g H_2O .

$C_{21}H_{24}N_2O_3$. Ber. C 71.59, H 6.81.

Gef. • 71.61, • 6.99.

Der directe Vergleich mit einer Probe aus Strychnin bereiteter Isostrychninsäure zeigte uns die vollkommene Identität der beiden Körper.

Hr. Dr. B. Wiki hat auf unsere Bitte im hiesigen Universitätslaboratorium für experimentelle Therapie die physiologische Wirkung des Isostrychnins an Fröschen, Meerschweinchen und Kaninchen geprüft, wofür wir ihm hier unseren besten Dank ausdrücken. Die Hauptresultate seiner Untersuchung sind folgende:

¹⁾ Ann. d. Chem. 264, 69 [1891].

Die Giftigkeit des Isostrychnins, verglichen mit der des Strychnins, ist gering. Die tödtliche Gabe beträgt, auf 1 Kilo Körpergewicht berechnet:

bei Kaninchen ca. 0.02 g,

bei Meerschweinchen 0.035—0.04 g.

Nach subcutaner Einspritzung, oder nach Injection in das Blut von Säugthieren, führt das Isostrychnin den Tod durch Athmungslähmung herbei. Je nach der Grösse der angewandten Dosis, und je nach der Art der Einführung des Giftes in den Organismus, ist der Tod des Thieres von mehr oder weniger starken, aber nie fehlenden Krampferscheinungen begleitet, die nicht einzig von der Asphyxie abhängen, sondern theilweise vom Isostrychnin selbst ausgelöst werden. Der Respirationsstillstand ist nicht centralen Ursprungs, sondern durch die curare-artige Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven bedingt.

Bevor diese Lähmung eintritt, bewirkt das Isostrychnin eine Steigerung der Reflexerregbarkeit des Centralnervensystems, die unter Umständen bis zum Tetanus gehen kann.

Ein Einfluss des Isostrychnins auf die sensiblen Nerven scheint nicht vorhanden zu sein.

Die Wirkung nicht tödtlicher Gaben ist ziemlich schnell vorübergehend. Es ist daher anzunehmen, dass das Gift im Organismus rasch zerstört oder ausgeschieden wird.

Es besteht also ein ganz gewaltiger Unterschied zwischen Strychnin und Isostrychnin. Letzteres ist ein dem Curare ähnlich wirkendes Gift. Man kann es viel besser mit dem Brucin als mit dem Strychnin vergleichen.

Strychnin — Brucin — Isostrychnin — Curare bilden eine fortlaufende Reihe, in welcher die krampferregende Wirkung vom ersten zum letzten Gliede abnimmt, während die die motorischen Nervenendigungen lähmende Wirkung in der gleichen Reihenfolge zunimmt.

Genf, Pharm.-chem. Laboratorium der Universität.

494. Alfred Einhorn und Gustav Schupp: Ueber Benzoylirung des Salicylamids.

[Mittheilung aus dem Laborat. der Königl. Akad. der Wissensch. zu München.]

(Eingegangen am 4. August 1905.)

Gerhardt und Chiozza¹⁾ haben schon im Jahre 1856 durch Erhitzen von Salicylamid mit Benzoylchlorid oder Benzamid das Benzoylsalicylamid vom Schmp. 200° dargestellt. Denselben wurde bisher die Formel $C_6H_5.CO.O.C_6H_4.CO.NH_2$ zugeschrieben, trotzdem seine Eigenschaften — es löst sich in Lauge und Ammoniak mit gelber

¹⁾ Jahresbericht 1856, 502; vergl. auch Limpricht, Ann. d. Chem. 99, 249 [1856].