

0.1717 g Sbst.: 0.347 g CO₂, 0.0527 g H₂O. — 0.1872 g Sbst.: 15.2 ccm N (26°, 760 mm).

C₁₄H₁₂O₆N₂. Ber. C 55.55, H 3.94, N 9.21.
Gef. » 55.12, » 3.43, » 9.07.

Die Säure ist fast unlöslich in kaltem, schwer löslich in heißem Wasser, ziemlich schwer löslich in Methyl- und Äthylalkohol und in kaltem Eisessig, sehr schwer löslich in Äther, Benzol und Ligroin. Von Aceton und heißem Alkohol wird sie ziemlich leicht gelöst. Ihr Verhalten gegen Wasser, Alkalien, Säuren, Phenylhydrazin und Benzoldiazoniumchlorid entspricht dem des homologen Äthylderivats.

Technologisches Institut der Universität Berlin.

384. Hermann Leuchs und Paul Reich: Reaktionen der Strychninonsäure und des Strychninolons.

(X. Mitteilung über Strychnos-Alkaloide.)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

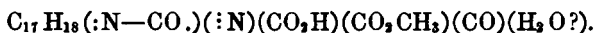
(Eingegangen am 10. August 1910.)

In Fortsetzung früherer Versuche¹⁾ haben wir uns bemüht, in der Strychninonsäure von der Formel C₂₁H₂₀O₆N₂ die Funktionen der Sauerstoff- und Stickstoffatome sicher festzustellen. Es ist schon durch die üblichen Reaktionen nachgewiesen worden, daß eines von jenen in Form einer Ketogruppe vorliegt, daß zwei weitere als Carboxyl vorhanden sind, da die Säure ein Äquivalent Base neutralisiert und einen Monoester liefert. Auf die Anwesenheit eines zweiten Carboxyls wurde daraus geschlossen, daß sich aus einer stark basischen Substanz eine starke Säure gebildet hat, was, wie bei der Asparaginsäure, nur durch intramolekulare Neutralisation des basischen Stickstoffs durch eine zweite saure Gruppe geschehen kann. Ein Diester war jedoch bisher in reiner Form noch nicht dargestellt worden, sondern nur ein amorphes Hydrochlorid, das man auf Grund der Salz- bildung als ein solches des Diesters ansehen konnte.

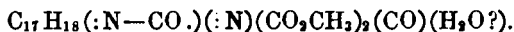
Wir haben diese Reaktion näher untersucht, wobei wir allerdings aus verschiedenen Gründen mit Methylalkohol veresterten. Dabei entstand zuerst in glatter Weise der Monomethylester; dieser ging bei weiterer Einwirkung in salzsäurehaltige Produkte über, die mit Soda- lösung behandelt und in Chloroform aufgenommen wurden. Das eine

¹⁾ Diese Berichte 42, 2494 [1909].

krystallisierte direkt: es war unter Wasseraufnahme aus dem Monomethylester entstanden, hatte also die Formel:



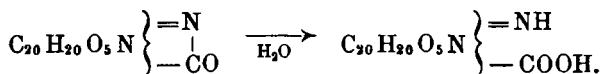
Das zweite wurde nach dem Ansäuern mit Platinchlorid gefällt und scheint nach der Analyse des allerdings amorphen Chloroplatinats das Hydrat eines Dimethylesters von der folgenden Formel zu sein:



Die Methoxygruppen wurden durch die Zeiselsche Bestimmung nachgewiesen. Es ist nun infolge der Wasser-Aufnahme zweifelhaft, ob die zweite Methylgruppe in ein ursprünglich vorhandenes oder in ein neu gebildetes Carboxyl eingetreten ist. Denn die $:N-CO$ -Gruppe wird durch Säure ziemlich leicht aufgespalten unter Bildung einer Iminosäure $=NH:CO_2H-$. Andererseits ist aber auch noch eine Wasser-Anlagerung in anderer Weise möglich, wie die unten beschriebenen Versuche zeigen.

Falls ein neu gebildetes Carboxyl verestert worden ist, so könnte aus sterischen Gründen oder infolge einer betainartigen Maskierung des ursprünglichen Carboxyls seine Reaktionsfähigkeit aufgehoben sein. Die Schwerlöslichkeit der Säure selbst und besonders des Monoesters in Salzsäure spricht für die letztere Annahme.

Die Behandlung der Strychninonsäure mit verdünnter Salzsäure lieferte zwei Hydrate unter Bindung von einem und zwei Molekülen Wasser. Das erste ist auf Grund seiner Löslichkeit in Säure wohl als ein Analogon der Strychninsäure anzusehen, nämlich als eine durch Öffnung der Säureamidgruppe entstandene Iminosäure:

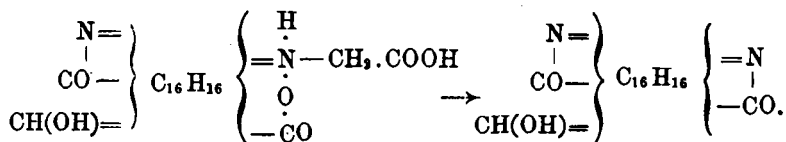


In dem zweiten ist neben dieser Wasser-Anlagerung noch eine weitere erfolgt, für die vielleicht der Übergang der Ketogruppe $-CO-$ in die *ortho*-Form $-C(OH)_2-$ oder die Addition an eine doppelte Bindung in Betracht kommt, eine Frage, die man durch Untersuchung der Strychninolsäure wird entscheiden können.

Die Nitrierung der Strychninonsäure ergab wegen ihrer Neigung, säurelösliche Hydrate zu bilden, nur geringe Mengen des einfachen Nitroderivates.

Die Bildung eines Anilids der Strychninonsäure beim Erhitzen mit der Base auf hohe Temperaturen spricht dafür, daß die Ketogruppe sich nicht in α -Stellung zum Carboxyl befindet. Für die Spaltung der Strychninolsäure, der zugehörigen Alkoholsäure, in Glykolsäure und Strychninolon gelten demnach gleichfalls die in der Mit-

teilung über Brucinolon dargelegten Ansichten¹⁾. Sie kommen in folgendem Schema zu einem etwas abgeänderten Ausdruck:



Wir werden uns bemühen, einfachere Substanzen zu finden, welche die rechtsstehende Gruppierung enthalten. In der Tat enthält nun das Strychninolon eine alkoholische Hydroxylgruppe, wie es das Schema verlangt. Denn wir konnten durch Behandlung mit Acetylchlorid in Eisessiglösung in sehr glatter Weise einen schön kristallisierten Essigsäureester darstellen.

Auch das Vorhandensein zweier Säureamidgruppen glauben wir durch ihre chemischen Umsetzungen nachgewiesen zu haben. Denn durch Behandlung eines möglichst gereinigten Strychninolons mit konzentrierter Salzsäure haben wir die Chlorhydrate zweier isomerer, neutral reagierender Basen gewonnen und aus ihnen diese selbst, die sich durch ein Mehr von einem Molekül Wasser vom Strychninolon unterscheiden. Dieses muß also an zwei Stellen eine Atomgruppierung enthalten, die unter Wasser-Aufnahme in eine mit Säuren Salze bildende übergeführt werden kann. Es kann kein Zweifel bestehen, daß jene eine Säureamidgruppe ist. Bezüglich der Möglichkeit von Stereoisomerie verweisen wir auf das früher Gesagte²⁾.

Das Acetylstrychninolon wird man vielleicht verwerten können für die Reduktion des alkoholischen Hydroxyls auf dem Wege über das Bromid oder Jodid. In Verfolg einer ähnlichen Absicht ließen wir auf das Strychninolon Phosphorchlorid einwirken. Mit Oxychlorid und durch nachfolgende Behandlung mit Alkohol bildete sich ein schön kristallisierter Körper von der Formel $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_7\text{Cl}$, der entstanden sein wird durch Austausch des Hydroxyls gegen Chlor, aber außerdem noch ein Molekül Wasser aufgenommen hat, jedoch jedenfalls nicht an einer Säureamidgruppe, da die Substanz in verdünnter Säure schwer löslich ist. Weniger wahrscheinlich ist eine einfache Addition von Salzsäure, die zur gleichen empirischen Formel führt.

Strychninonsäure-methylester.

1 g Strychninonsäure wurde mit 25 ccm 2 $\frac{1}{2}$ -prozentiger methyloalkoholischer Salzsäure übergossen und 4—5 Minuten erhitzt. Noch

¹⁾ Diese Berichte **42**, 3703 [1909].

²⁾ H. Leuchs und W. Schneider, diese Berichte **42**, 2495 [1909].

ehe die Säure ganz gelöst war, krystallisierte der Ester in schönen Prismen mit schief abgeschnittenen oder dachförmigen Enden. Man stellte 1 Stunde in Eis und erhielt 0.85 g an bereits reiner Substanz, die bei 247—249° ohne Zersetzung schmolz. Aus 110 Volumteilen heißem Methylalkohol schieden sich $\frac{9}{10}$ des Esters in glänzenden Krystallen von demselben Schmelzpunkt wieder ab.

Zur Analyse trocknete man bei 80° im Vakuum über Pentoxyd. Dabei verwitterte die Substanz und verlor 6% an Gewicht. Wahrscheinlich enthielt sie Krystallalkohol.

0.1309 g trockne Subst.: 0.3088 g CO₂, 0.0644 g H₂O.

C₂₇H₂₂O₆N₂ (410). Ber. C 64.39, H 5.41.

Gef. » 64.34, » 5.50.

Kaum löslich ist der Ester in Äther, Petroläther, Benzol. Wasser löst ihn schwer, Essigester, Aceton und Äthylalkohol leicht, Chloroform und Eisessig sehr leicht. Aus diesen Lösungsmitteln vermag er auch zu krystallisieren. Von verdünnter Säure und verdünntem Alkali wird er in der Kälte nicht gelöst und beim Erhitzen nur langsam.

Strychninonsäure-methylester-Hydrat.

1 g Strychninonsäure wurde mit 25 ccm Methylalkohol übergossen und getrockneter Chlorwasserstoff in raschem Strome eingeleitet. Die Säure löste sich auf, und die Flüssigkeit erwärmte sich. Nach 10 Minuten stellte man den Gasstrom ab und kochte noch 5 Minuten. Die farblose Lösung dampfte man im Vakuum auf ein kleines Volumen ein, nahm mit Wasser auf, versetzte im Scheidetrichter mit überschüssiger, verdünnter Sodalösung und extrahierte sofort mit Chloroform. Die Chloroformlösung schüttelte man noch einmal mit reinem Wasser aus, trocknete sie kurze Zeit mit Chlorcalcium und destillierte im Vakuum ab. Den amorphen Rückstand löste man in 5—8 ccm Methylalkohol und erzeugte durch Reiben Krystallisation. Über Nacht waren 0.4—0.5 g an chlorfreier Substanz auskrystallisiert.

Zur Analyse löste man zweimal aus etwa 12 Teilen heißem Methylalkohol um. Daraus schied sich die Substanz in rechtwinkligen Prismen oder Tafeln ab, die bei 184—186° ohne Zersetzung schmolzen. Die lufttrockne Substanz verlor im Vakuum bei 80° über Phosphorsäureanhydrid fast nichts an Gewicht.

C₂₇H₂₄O₇N₂ (428). Ber. C 61.68,

H 5.65,

Gef. » 61.85, 61.33, 61.90, 61.55, » 5.91, 5.89, 5.79.

Das Strychninonsäure-methylester-Hydrat löst sich außer in Methylalkohol auch in Benzol, Aceton, Essigester, Chloroform, Eisessig und Äthylalkohol. Von Wasser wird es in der Hitze ziemlich schwer gelöst, leicht dagegen von verdünnter, kalter Salzsäure. Auch

von kaltem, verdünntem Alkali wird es langsam gelöst. Mit Platinchlorid bildet die Substanz kein schwer lösliches Salz.

Chlorplatinat eines Strychninonsäure-dimethylester-Hydrats.

Die methylalkoholische Mutterlauge von der ersten Krystallisation des Mono-esterhydrates gab, mit Wasser und Platinchlorwasserstoffsäure versetzt, einen gelben amorphen Niederschlag. Diesen erhielt man auch, wenn man den Abdampfrückstand der Reaktionsflüssigkeit in Wasser aufnahm und direkt Platinlösung zugab. Man ließ kurze Zeit absitzen, saugte ab, wusch mit nicht zuviel Wasser nach und trocknete im Exsiccator. Die so behandelte Substanz veränderte sich nicht beim Aufbewahren, während beim Stehen mit Wasser oder Erhitzen mit Lösungsmitteln rasch Zersetzung eintrat. Das Salz konnte daher nicht krystallisiert erhalten werden; selbst eine Reinigung durch Umscheiden war nicht möglich.

Zur Analyse wurde es bei 80° im Vakuum über Phosphorsäureanhydrid getrocknet. Es gab so noch 3—4% Wasser ab, änderte jedoch sein Gewicht bei 105° und selbst bei 135° nicht mehr.

0.1011 g Sbst.: 0.0155 g Pt. — 0.1747 g Sbst.: 0.0264 g Pt, 0.2618 g CO₂, 0.0658 g H₂O. — 0.1129 g Sbst.: 0.1708 g CO₂, 0.0428 g H₂O. — 0.1299 g Sbst.: 0.0950 g AgJ (Methoxyl nach Zeisel).

Ber. I. C 43.8, H 3.99, Pt 15.63, CH₃O 9.84.

II. » 42.6, » 4.20, » 15.20, » 9.57.

III. » 41.4, » 4.39, » 14.80, » 9.31.

Gef. » 40.9, » 4.20, » 15.33, » 9.65.

» 41.3, » 4.24, » 15.11.

Die berechneten Zahlen beziehen sich auf folgende Substanzen:

I. C₄₆H₅₀O₁₂N₄PtCl₆ (1260). Chlorplatinat des Strychninonsäure-dimethylesters.

II. C₄₆H₅₄O₁₄N₄PtCl₆ (1296). Chlorplatinat des Strychninonsäure-dimethylester-Hydrats.

III. C₄₆H₅₈O₁₆N₄PtCl₆ (1332). Chlorplatinat des Dihydrats des Strychninonsäure-dimethylesters.

Der Methoxygehalt der Verbindung beweist, daß die zugrunde liegende Base zwei veresterte Carboxylgruppen enthält. Denn enthielte sie nur eine, so hätte man nur etwa halb so viel Methoxyl finden dürfen. Im übrigen sprechen die gefundenen Zahlen dafür, daß ein Dimethylester-Hydrat vorliegt, was nach den beim Monoester gemachten Erfahrungen nicht wundernehmen kann.

Einwirkung von verdünnter Salzsäure auf die Strychninonsäure.

2 g mit Tierkohle gereinigte Strychninonsäure wurden mit 40 ccm 5-n. Salzsäure 10—15 Minuten gekocht. Es entstand eine klare, farb-

lose Lösung, aus der Chloroform nur noch Spuren der Säure extrahieren konnte. Beim Abdampfen im Vakuum hinterblieb ein schwach gefärbter, amorpher Rückstand. Diesen nahm man in Wasser auf, dampfte nochmals ein und wiederholte dieselbe Operation zweimal, um die Salzsäure möglichst zu entfernen. Schon im Kolben erfolgte zuletzt Krystallisation. Man dampfte daher nicht mehr völlig ein, spülte den Kolbeninhalt mit 40 ccm Wasser in einen Erlenmeyer und ließ fraktioniert krystallisieren. Man kühlte zunächst 2 Stunden in Eis und erhielt 0.8 g undeutliche oder prismatische Krystalle (Fraktion I). Die Mutterlauge blieb über Nacht stehen und schied bis zu 0.3 g feine Nadeln ab (Fraktion II). Ließ man die Mutterlauge dieser Fraktion einige Tage im Exsiccator stehen, so kamen allmählich noch weitere 0.1—0.2 g in Nadeln krystallisierter Substanz heraus (Fraktion III). Fraktion I bestand im wesentlichen aus Strychninonsäure-Dihydrat, Fraktion II und III hauptsächlich aus Strychninonsäure-Monohydrat. Im Durchschnitt wurden von dem ersteren gegen 40% und von dem letzteren gegen 20% des Ausgangsmaterials erhalten. Aus den Endmutterlauge konnten bei wochenlangem Stehen noch weitere 20% allerdings sehr unreiner Substanz gewonnen werden. Im ganzen erhielt man also gegen 80% der angewandten Strychninonsäure an krystallisiertem Material. In den gesammelten Mutterlauge von zahlreichen Versuchen konnten wir nach der früher angewandten Methode geringe Mengen von Glykolsäure nachweisen, ein Zeichen dafür, daß auch die Strychninonsäure in geringem Maße der Spaltung fähig ist, welche die Strychninolsäure durch Alkali so leicht erleidet. Das dem Strychninolon entsprechende Produkt konnten wir auch bei der Einwirkung von Alkali auf die Strychninonsäure nicht gewinnen. Als wir die Säure mit überschüssiger Normallauge stehen ließen, wurde sie vollständig verändert. Die Reaktionsprodukte krystallisierten jedoch nicht.

Strychninonsäure-Hydrat.

Man sammelte die zweiten Fraktionen von mehreren Versuchen und unterwarf sie wiederholt der fraktionierten Krystallisation aus heißem Wasser, von dem ungefähr 50 Teile zur Lösung gebraucht wurden. Es wurde so eine in einheitlichen, langen Nadeln krystallisierende Substanz erhalten in einer Ausbeute von 25—30% des Rohproduktes. Zur Analyse wurde das lufttrockne Präparat, das ungefähr 2 Moleküle Krystallwasser enthielt, bei 105° im Vakuum über Phosphorsäureanhydrid getrocknet.

0.1170 g Sbst.: 0.2605 g CO₂, 0.0578 g H₂O. — 0.1149 g Sbst.: 7.05 ccm N bei 24° (21.5°, 750 mm).

$C_{21}H_{32}O_7N_2$ (414). Ber. C 60.87, H 5.31, N 6.76.
Gef. » 60.72, » 5.53, » 6.81.

Das Strychninonsäure-hydrat färbt sich von 240° an und schmilzt unter Zersetzung gegen 270—275°. Es löst sich sehr leicht in Eisessig und krystallisiert daraus in feinen Nadelchen. Von sonstigen organischen Mitteln löst nur Methylalkohol merkliche Mengen davon auf. Leicht löst es sich in verdünnter Salzsäure, Sodalösung und ganz verdünntem Alkali. Von letzterem reicht 1 Äquivalent zur Neutralisation der Säure.

0.2349 g trockne Sbst. brauchten 5.5 ccm $\frac{1}{10}$ -n. Natronlauge zur Lösung und 5.63 ccm zur Neutralisation mit Lackmus als Indicator, während 5.67 ccm berechnet sind.

Die Lösung wurde zur optischen Untersuchung verwendet.

0.2349 g Sbst. Gesamtgewicht der Lösung 6.047 g. Prozentgehalt 3.89. Drehung für filtriertes Gasglühlicht im 0.5-dm-Rohr +0.77°. Mithin

$$[\alpha]_D^{20} = + 39.6^\circ \text{ (ca.)}$$

Strychninonsäure-dihydrat.

Man sammelte die ersten Fraktionen mehrerer Versuche und krystallisierte sie aus heißem Wasser um. 3.15 g brauchten 350 ccm zur Lösung, das sind 110 Teile. Man kühlte mit Wasser auf Zimmertemperatur. Dabei schieden sich in 20 Minuten Krystalle von eigentümlicher, schildartiger Form aus (0.6 g). Die Mutterlauge ließ bei 0° prismatische Krystalle fallen (1 g). Die beiden Fraktionen erwiesen sich aber als zwei verschiedene Formen derselben Substanz, vielleicht zwei verschiedene Krystallwasserverbindungen. Denn beim Umkrystallisieren der ersten Fraktion aus Wasser erhielt man bei 0° dieselben einheitlichen Prismen, aus denen die zweite Fraktion bestand. Um ein einheitliches Hydrat zu bekommen, krystallisierte man die Substanz noch zweimal mit der Vorsicht aus heißem Wasser um, daß man die Lösung bis fast auf 0° abkühlte und nun erst durch Impfen die Krystallisation anregte. Es wurden einheitliche, rechtwinklige Prismen erhalten, die man zwischen Fließpapier 1½ Stunden trocknete und dann, kaum noch feucht, im verschlossenen Wägelgäschen aufbewahrte.

Zur Analyse ließ man die im Schiffchen abgewogene Substanz kurze Zeit bedeckt an der Luft stehen.

0.1841 g Sbst.: 0.3762 g CO_2 , 0.0955 g H_2O .

$C_{21}H_{26}O_9N_2$ (450). Ber. C 56.00, H 5.82.
Gef. » 55.73, » 5.80.

Die unter den beschriebenen Bedingungen abgewogene Substanz unterscheidet sich also von der Strychninonsäure, $C_{21}H_{20}O_6N_2$, durch ein Mehr

von 3 Molekülen Wasser. Um den Krystallwassergehalt zu bestimmen, wurden 0.2275 g der zwischen Fließpapier getrockneten Substanz unter annähernd denselben Bedingungen wie zur Analyse auf einem Uhrglase abgewogen. Die Krystalle verwitterten ziemlich rasch und gaben, an der Luft stehend, 0.0083 g Wasser ab, d. i. 3.6 %. Die luftkonstante Substanz pulverte man fein und wog 0.2148 g im Wägegläschen ab. Beim Stehen im Vakuumexsiccator wurden noch 0.0017 g Wasser abgegeben, d. i. 0.8 %. Als man nun die Substanz im Viktor Meyerschen Apparat an der Luft auf 100° erhitze, blieb ihr Gewicht konstant. Die Substanz gab also 4.4 % Wasser ab, entsprechend einem Krystallwassergehalt von 1 Mol. Berechnet sind für $C_{21}H_{24}O_8N_2 + H_2O$: 4.0 %.

Demnach sind zwei Moleküle Wasser fester gebunden, und die Substanz ist als Strychninonsäure-dihydrat anzusprechen. Dies wird durch die Analyse des bei 100° an der Luft getrockneten Präparats bestätigt.

0.1917 g Sbst.: 0.4084 g CO_2 , 0.0957 g H_2O . — 0.1616 g Sbst.: 0.3445 g CO_2 , 0.0812 g H_2O .

$C_{21}H_{24}O_8N_2$ (432). Ber. C 58.33, H 5.59.
Gef. » 58.11, 58.14, » 5.58, 5.62.

Wenn man die bei 100° an der Luft bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Substanz im Vakuum über Phosphorsäureanhydrid auf 105° erhitze, so nahm sie weiter an Gewicht ab. Doch entsprach die Wasserabgabe keinem molekularen Verhältnis. Unter diesen Bedingungen bis zum konstanten Gewicht erhitze Präparate gaben Analysenzahlen, die weder auf ein Dihydrat, noch ein Monohydrat der Strychninonsäure stimmten. Bei 135° nahm das Gewicht zwar noch weiter ab; aber die Färbung der Substanz zeigte beginnende tiefere Zersetzung an.

Das Strychninonsäure-dihydrat schmilzt unter Bräunung bei 235—240°. Es löst sich in etwa 10 Teilen heißem Eisessig und kristallisiert daraus in feinen, verfilzten Nadelchen. Von sonstigen organischen Mitteln wird es wenig oder gar nicht gelöst. Leicht löst es sich in verdünnter Salzsäure und in verdünnter Soda- oder Alkalilauge. Mit letzterer läßt es sich als einbasische Säure titrieren.

Denn 0.1874 g der bei 100° an der Luft getrockneten Substanz lösten sich in 4 ccm $\frac{1}{10}$ -n. Natronlauge und neutralisierten 4.29 ccm mit Lackmus als Indicator. Berechnet sind 4.34 ccm für 1 Äquivalent Alkali.

Aus der Lösung schied sich nach einiger Zeit das Natriumsalz des Dihydrats in schmalen Prismen aus, die erst in ca. 125 Teilen kaltem Wasser löslich sind und gegen 250—255° unter Zersetzung schmelzen. In einer bei 80° im Vakuum über Phosphorsäureanhydrid getrockneten Probe bestimmte man durch Abrauchen mit konzentrierter Schwefelsäure den Natriumgehalt.

0.1254 g Sbst.: 0.0203 g Na_2SO_4 .

$C_{21}H_{28}O_8N_2Na$ (454). Ber. Na 5.08. Gef. Na 5.25.

Nitro-strychninonsäure.

Man vermischte 2 g Strychninonsäure mit 5 g Harnstoff, fügte 50 ccm 5-n. Salpetersäure hinzu und erhitzte zum Sieden. Nach drei Minuten erhielt man eine klare Lösung, die sich in weiteren drei Minuten unter Gasentwicklung goldgelb und dann tiefrot färbte. Beim Abkühlen mit Eis krystallisierte Harnstoffnitrat aus. Man saugte nach kurzer Zeit ab, wusch mit Wasser nach und extrahierte das Filtrat so lange mit Chloroform, als dieses sich noch stark gelb färbte. Die vereinigten Chloroform-Auszüge wurden auf dem Wasserbade verdampft und hinterließen einen gelben, krystallinischen Rückstand. Dieser löste sich in etwa 15 ccm kochendem Eisessig auf. Aus der heiß filtrierten Lösung krystallisierten beim Abkühlen 0.4—0.5 g Nitrostrychninonsäure aus, das ist etwa 20—25 % des Ausgangsmaterials. Das Rohprodukt wurde aus 60 Teilen heißem Eisessig umgelöst. Man erhielt so kleine, sechseckige Blättchen, die bei 264—266° unter Zersetzung schmolzen.

Zur Analyse trocknete man die Säure bei 105° im Vakuum über Ätznatron.

0.1092 g Sbst.: 0.2282 g CO₂, 0.0430 g H₂O. — 0.1160 g Sbst.: 10.15 ccm N (18°, 751 mm).

C₂₁H₁₉O₈N₃ (441). Ber. C 57.14, H 4.34, N 9.53.
Gef. » 57.00, » 4.41, » 9.98

In heißem Wasser löst sich die Substanz sehr schwer (in ca. 600 Teilen) und krystallisiert daraus in haarfeinen, verfilzten Nadelchen. Leicht löst sie sich in heißem Eisessig, schwer in Methyl- und Äthylalkohol, sowie in Aceton. Von Essigester, Benzol wird sie etwas, von Äther, Petroläther gar nicht gelöst. In Chloroform ist die krystallisierte Substanz nur sehr schwer löslich. Normalalkali bildet eine dunkelgelb gefärbte Lösung.

Anilid der Strychninonsäure.

2 g Strychninonsäure wurden mit 20 ccm frisch destilliertem Anilin eine Stunde am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Eindampfen im Vakuum hinterblieb ein bräunlich gefärbter Sirup. Diesen nahm man in 25 ccm Essigester auf und fällte das Anilid durch 100 ccm Äther in amorphem Zustand aus. Nach kurzem Stehen wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Äther gewaschen und sofort in heißer, 75-proz. Essigsäure aufgenommen. Die Lösung wurde kurze Zeit mit Tierkohle gekocht. Aus dem Filtrat schieden sich bei 0° 0.6—0.8 g krystallisierter Substanz aus. Sie wurde durch Umkrystallisieren aus 75-proz. Essigsäure gereinigt. Man erhielt so kurze, massive Prismen, die nicht scharf gegen 255° unter völliger

Zersetzung schmolzen. Bei 105° im Vakuum blieb das Gewicht der lufttrocknen Krystalle konstant. Die Analyse gab folgende Zahlen:

0.1232 g Sbst.: 0.3098 g CO₂, 0.0607 g H₂O.

C₂₇H₂₅O₅N₃ (471). Ber. C 68.79, H 5.35.

Gef. > 68.58, > 5.51.

Das Anilid ist in Wasser so gut wie unlöslich und wird auch von kochendem Alkali kaum angegriffen. Schwer löst es sich in Alkohol, Methylalkohol, nicht leicht in Chloroform, dagegen sehr leicht in heißem Eisessig. Von sonstigen Mitteln wird es nicht gelöst.

Strychninolon und Salzsäure.

Chlorhydrat des Strychninolon-hydrates I.

2 g ganz reines Strychninolon wurden in 15 ccm rauchender Salzsäure gelöst und die gelbe Lösung 1½ Stunden auf 100° erhitzt. Darauf verdünnte man mit Wasser, extrahierte etwa unverändertes Strychninolon mit Chloroform, dampfte im Vakuum ein und wiederholte das Abdampfen nach Zusatz von Wasser. Den amorphen Rückstand löste man in 10 ccm Methylalkohol und rief durch Reiben Krystallisation hervor. Über Nacht schied sich ca. 1 g chlorhaltiger Substanz ab, die sich in heißem Methylalkohol nur schwer wieder löste. Aus ca. 10 Teilen heißem Wasser wurde sie in glänzenden Prismen krystallisiert erhalten, die gegen 305—310° unter Zersetzung schmolzen. Die Substanz enthielt kein Krystallwasser; beim Trocknen bei 105° blieb das Gewicht konstant.

0.1238 g Sbst.: 0.2738 g CO₂, 0.0638 g H₂O. — 0.1286 g Sbst.: 0.0482 g AgCl.

Das Chlorsilber wurde aus der wäßrigen Lösung des Chlorhydrates mit Silbernitrat gefällt.

C₁₉H₂₁O₄N₃Cl (376.5). Ber. C 60.56, H 5.62, Cl 9.42.

Gef. > 60.32, > 5.76, > 9.27.

Das Salz löst sich nicht in Chloroform, Aceton, ziemlich in Alkohol, sehr leicht in Eisessig. Von verdünnter Salzsäure wird es schwieriger gelöst als von Wasser, sehr leicht dagegen von konzentrierter. Die freie Base, das Strychninolon-hydrat I, aus dem salzsauren Salz in reinem Zustande herzustellen, gelang nicht. Als man die wäßrige Lösung des reinen Chlorhydrates mit überschüssiger, verdünnter Sodalösung versetzte und mit Chloroform extrahierte, wurde das Salz zersetzt, und das Chloroform hinterließ beim Eindunsten die Base als sehr luftempfindlichen, chlorefreien Sirup, der nicht krystallisiert erhalten werden konnte. Auf Zusatz von Salzsäure oder Salpetersäure krystallisierte dagegen das entsprechende Salz sofort in schönen Prismen aus.

Strychninolon-hydrat II.

Die methylalkoholische Mutterlauge des rohen Chlorhydrates ließ bei längerem Stehen nur noch wenig Substanz fallen, enthielt also noch gegen 50% des Ausgangsmaterials. Ließ man sie sehr lange stehen, so färbte sie sich grün, erschien aber bei durchfallendem Licht violett. Zur Gewinnung des isomeren Hydrates dunstete man den Methylalkohol ab, löste den zurückbleibenden Sirup in 10 ccm warmem Wasser, versetzte mit Soda bis zur schwach alkalischen Reaktion und schüttelte mit Chloroform durch. Dieses nahm Verunreinigungen auf, so daß nun aus der wäßrigen Schicht das in Chloroform schwer lösliche Hydrat II in einer Menge von ca. 0.3 g auskrystallisierte.

Aus der Chloroformlösung konnte durch Eindampfen und Aufnehmen des Rückstandes in kochendem Wasser eine in dicken Prismen krystallisierte Substanz von anderen Eigenschaften isoliert werden. Diese löste sich in verdünnter Natronlauge nicht auf, nur schwer in heißem Wasser, schmolz gegen 235° und enthielt kein Chlor. Sie wurde wegen ihrer geringen Menge nicht näher untersucht.

Zur Analyse krystallisierte man das Strychninolon-hydrat II mehrmals aus ca. 20 Teilen heißem Wasser um, aus dem es schnell in prachtvollen, langen Nadeln oder schmalen Prismen sich abschied. Die Krystalle sinterten im Capillarrohr von 230° an und schmolzen bei 239—240°. Sie enthielten vier Moleküle Krystallwasser, das durch Trocknen bei 80° im Vakuum über Phosphorpentoxyd entfernt wurde.

0.1232 g lufttrockne Sbst.: 0.0221 g H₂O. — 0.1510 g Sbst.: 0.0281 g H₂O.

C₁₉H₃₀O₄N₂ + 4H₂O. Ber. H₂O 17.5. Gef. H₂O 17.9, 18.1.

Die trockne Substanz lieferte folgende Zahlen:

0.1011 g Sbst.: 0.2480 g CO₂, 0.0558 g H₂O. — 0.1229 g Sbst.: 8.85 ccm N (21°, 753 mm).

C₁₉H₃₀O₄N₂ (340). Ber. C 67.06, H 6.22, N 8.24.

Gef. » 66.90, » 6.17, » 8.13.

In Eisessig löst sich die Substanz sehr leicht, ziemlich leicht in Alkohol und Methylalkohol, sehr wenig in Chloroform. Andere organische Mittel lösen das Hydrat nicht. Die wäßrige Lösung der Substanz reagiert neutral. Äußerst leicht löst sie sich in verdünnter Salzsäure und auch in Sodalösung. Sie zeigt also den Charakter einer Aminosäure. Versuche, das salzsaure Salz dieses Hydrates in reinem Zustand zu gewinnen, schlugen fehl. Wir erhielten es nur als glasig amorphe Masse, auch als wir von ganz reinem Hydrat ausgingen. Dieses Verhalten ist beweisend dafür, daß das Hydrat II mit dem Hydrat I nicht identisch sein kann, da dieses so leicht krystallisierende Salze bildet

Acetyl-strychninolon.

1 g Strychninolon wurde in 10 ccm Eisessig gelöst und die gelbe Lösung mit 10 ccm Acetylchlorid versetzt. Man kochte am eingeschlifenen Rückflußkühler 1½ Stunden lang. Nach dieser Zeit hatte die anfangs reichliche Chlorwasserstoff-Entwicklung fast ganz aufgehört. Man dampfte die nunmehr farblose Lösung im Vakuum ein. Es hinterblieb ein farbloser Sirup, der allmählich zu krystallisieren anfang. Man löste ihn indessen in 5 ccm kochendem Methylalkohol auf. Beim Erkalten krystallisierte das Acetylderivat rasch in prächtigen Säulen mit flächenreichen Enden aus. Seine Menge betrug 0.85 g; doch konnten aus der Mutterlauge noch 0.1 g erhalten werden. Zur Analyse krystallisierte man die Substanz aus 20 Volumteilen heißem Methylalkohol um und trocknete sie im Vakuum bei 80° über Phosphorpentoxyd.

0.1377 g Sbst.: 0.3435 g CO₂, 0.0687 g H₂O. — 0.1516 g Sbst.: 0.3827 g CO₂, 0.0746 g H₂O. — 0.1623 g Sbst.: 11.0 ccm N (23°, 761 mm).

C₂₁H₂₀O₄N₂ (364). Ber. C 69.23, H 5.54, N 7.70.
Gef. » 69.08, 69.85, » 5.58, 5.51, » 7.66.

Die Substanz schmilzt bei 126—128° unter Aufschäumen. In Petroläther und Äther ist das Acetyl-strychninolon kaum löslich. Dagegen wird es von Alkohol, Essigester, Benzol, Aceton gelöst. Sehr leicht löst es sich in Chloroform und Eisessig, nur schwierig in Wasser. Konzentrierte Salzsäure nimmt die Substanz ohne Färbung leicht auf.

Strychninolonchlorid-hydrat.

0.6 g reines Strychninolon (Schmp. 230°, Drehung in Eisessig: $[\alpha]_D^{20} = -110^\circ$) wurden in 10 ccm Chloroform in einer Stöpselflasche gelöst und bei 0° langsam unter Umschwenken mit 1 ccm Phosphoroxychlorid versetzt. Das Strychninolon reagierte sofort; zuerst entstand ein Niederschlag, der sich bald wieder löste. Die gelbliche Flüssigkeit blieb 2 Stunden bei 0° stehen. Zur Zerstörung des überschüssigen Phosphoroxychlorids versetzte man das Reaktionsgemisch mit 30 ccm Alkohol und dampfte die nunmehr wasserhelle, klare Flüssigkeit im Vakuum ein. Während des Eindampfens krystallisierte der neue Körper im Kolben in feinen Nadeln aus. Als ¾ der Flüssigkeit verdampft waren, stellte man 1½ Stunden in Eis, saugte dann ab und deckte mit Alkohol. Die Ausbeute betrug 0.4 g. Zur Analyse krystallisierte man das Produkt zweimal aus 60 Volumteilen absolutem Alkohol um. Beim schnellen Abkühlen schied sich die Substanz in feinen Nadeln wieder aus. Ihr Schmelzpunkt lag scharf bei 236°. Im Vakuum bei 105° getrocknet, veränderten sie ihr Gewicht nicht.

0.1388 g Sbst.: 0.3236 g CO₂, 0.0678 g H₂O. — 0.1788 g Sbst.: 0.0710 g AgCl.

C₁₉H₁₉O₂N₂Cl (358.5). Ber. C 63.60, H 5.34, Cl 9.89.
Gef. » 63.59, » 5.46, » 9.82.

In heißem Wasser ist die Substanz nur schwer löslich und krystallisiert daraus in kleinen, sechseckigen Blättchen. Die wäßrige Lösung reagiert nicht mit Silbernitrat, enthält also keine Chlorionen, Sehr leicht löst sich das Produkt in Eisessig, Chloroform und Methylalkohol; auch von Aceton, Benzol, Essigester wird es gelöst, nicht aber von Äther und Petroläther. Von verdünnten Säuren und Alkalien wird es in der Hitze nur schwer aufgenommen.

385. Emil Abderhalden und L. E. Weber: Synthese von Polypeptiden. Derivate des *l*-Leucins.

[Aus dem Physiologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule, Berlin.]

(Eingegangen am 15. August 1910.)

Die Polypeptide eignen sich in ganz hervorragendem Maße als Substrat zu Untersuchungen über die Wirkung der peptolytischen Fermente. Wendet man optisch-aktive Polypeptide an, dann läßt sich der Gang der Hydrolyse unter der Einwirkung einer Fermentlösung sehr leicht durch die Beobachtung der Änderung des ursprünglichen Drehungsvermögens feststellen. Werden komplizierter gebaute Polypeptide angewandt, dann läßt sich aus der Art der Drehungsänderung erkennen, in welcher Art das Substrat abgebaut wird. Ein Beispiel möge das eben Gesagte erläutern. Gehen wir von einem Tripeptid, z. B. *d*-Alanyl-glycyl-glycin, aus. Dieses dreht 31° nach rechts. Wird bei der Spaltung durch Fermente zuerst *d*-Alanin frei, dann muß das Drehungsvermögen der Lösung abnehmen, denn das entstehende Dipeptid Glycyl-glycin ist optisch-inaktiv. Wird dagegen zuerst Glykokoll abgespalten, dann erhalten wir *d*-Alanyl-glycin. Dieses dreht stärker nach rechts als das Ausgangsmaterial, nämlich $+50^\circ$. Der direkte Versuch hat ergeben, daß die peptolytischen Fermente der normalen Gewebe das genannte Tripeptid in der zuerst genannten Art abbauen. Dagegen wurde das Tripeptid von Preßsaft aus Carcinomzellen wiederholt in umgekehrter Weise gespalten. Es eröffnet sich hier ein weites Feld zu vergleichenden Untersuchungen über die Art der peptolytischen Zellfermente normaler und pathologisch veränderter Gewebe.

Damit dieses Gebiet erfolgreich bearbeitet werden kann, ist es notwendig, eine große Zahl von Polypeptiden aufzubauen, an deren Bau die in der Natur vorkommenden Aminosäuren beteiligt sind. Es ist notwendig, alle einzelnen Zwischenstufen, die zum Aufbau komplizierterer Polypeptide führen, genau zu kennen, damit man in der