

312. Yasuhiko Asahina und Mototaro Inubuse: Über Skimmianin.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokyo.]

(Eingegangen am 19. Juli 1930.)

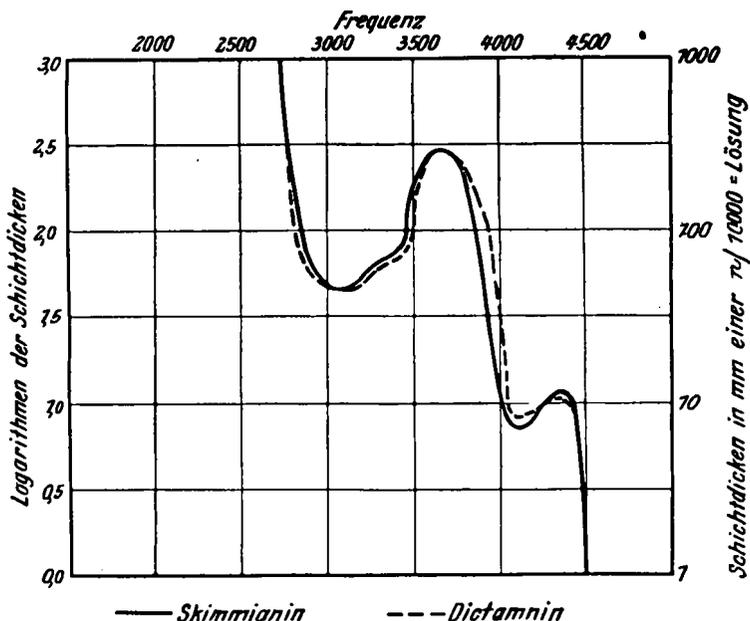
Im Jahre 1904 hatte Honda¹⁾ in den Blättern von *Skimmia japonica*, Thunb., ein krystallinisches Alkaloid vom Schmp. 176° entdeckt und durch die physiologische Untersuchung festgestellt, daß es das giftige Prinzip der Pflanze darstellt. In Anschluß an die chemische Untersuchung von *Skimmia repens*²⁾ haben wir eine Nachprüfung von Hondas Arbeit ausgeführt.

Die Eigenschaften des von uns aus *Skimmia japonica* dargestellten Alkaloids stimmen mit den Angaben von Honda gut überein.

Eine Mischprobe mit Hondas Original-Präparat zeigt keine Depression des Schmelzpunktes. Was die Zusammensetzung des Alkaloids anbetrifft, so hat sich Honda geirrt. Sie ist nicht $C_{32}H_{29}O_9N_3$, wie Honda angab, sondern $C_{14}H_{13}O_4N$.

Das Skimmianin besitzt 3 Methoxygruppen und verhält sich gegen Jodmethyl ganz gleich wie Dictamnin. Beim Erhitzen mit Jodmethyl im zugeschmolzenen Rohr wird das Skimmianin in eine isomere Verbindung (Iso-skimmianin) übergeführt, die nunmehr nur zwei Methoxygruppen enthält und ein Analogon des Isodictamnins bildet. Betrachtet man nun die Zusammensetzung der beiden Basen Skimmianin und Dictamnin unter Berücksichtigung der unten beschriebenen Reaktionen, die ganz analog wie bei Dictamnin verlaufen, so kommt man ungezwungen zur Annahme, daß Skimmianin ein Dimethoxy-Derivat des Dictamnins darstellt.

Daß sie ein und dasselbe Skelett besitzen, ist auch daraus ersichtlich, daß sie fast kongruierende Absorptionsspektren aufweisen.



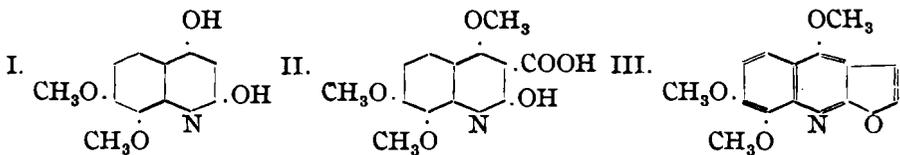
¹⁾ Arch. exp. Pathol. Pharmacol 52, 68.

²⁾ Siehe die vorangehende Abhandlung.

Weder ein Acetyl-Derivat noch ein Oxim noch ein Semicarbazon läßt sich aus Skimmianin darstellen. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat liefert das Skimmianin einen Aldehyd, das Skimmianal, $C_{13}H_{13}O_6N$, und die zugehörige Säure, die Skimmianinsäure, $C_{13}H_{13}O_6N$. Erhitzt man nun die letztere mit konz. Salzsäure, so spaltet sie ein Methyl und Kohlensäure ab und geht in eine Verbindung $C_{11}H_{11}O_4N$ über, die mit salpetriger Säure ein rotes, krystallinisches Nitroso-Derivat gibt. Erhitzt man andererseits Isoskimmianin mit konz. Bromwasserstoffsäure, so erhält man eine Dioxyverbindung $C_{12}H_9O_4N$, die ein Diacetyl-Derivat gibt. Die alkoholische Lösung dieser Phenolbase färbt sich durch Eisenchlorid zunächst grün und schägt dann durch Zusatz von Soda in weinrot um.

Diese Reaktion weist darauf hin, daß die zwei Hydroxyl- resp. Methoxygruppen im Benzolkern des Skimmianin-Moleküls miteinander benachbart sind.

Da nun das Zersetzungsprodukt der Skimmianinsäure, $C_{11}H_{11}O_4N$, das aus Analogie mit Dictamnin wohl als ein Dimethoxy-2.4-dioxy-chinolin angesehen werden darf, sich als identisch mit dem synthetischen 7.8-Dimethoxy-2.4-dioxy-chinolin³⁾ erwies, so bleibt uns nichts anderes übrig, als der Verbindung $C_{11}H_{11}O_4N$, der Skimmianinsäure sowie dem Skimmianin die Konstitutionen I, II und III zu erteilen.



Wie schon Eykman⁴⁾ dargetan hat, enthält *Skimmia japonica* als stickstoff-freien Bestandteil das Skimmetin (Umbelliferon), welches sich beim Alkalischemachen der Pflanzenteile durch seine starke Fluoreszenz verrät. Ferner haben wir eine krystallinische stickstoff-freie Substanz vom Schmp. 120° aufgefunden, die sich als identisch mit der Substanz vom gleichen Schmelzpunkt aus *Skimmia repens* erwies.

Beschreibung der Versuche.

Isolierung der einzelnen Bestandteile der Blätter von *Skimmia japonica*, Thunb.

4 kg noch etwas feuchte Blätter wurden mit 94-proz. Alkohol bei Zimmertemperatur zweimal je 5 Tage maceriert, und der alkoholische Auszug wurde verdampft. Der klebrige, dunkelgrüne Rückstand wurde mit 5-proz. Salzsäure wiederholt geschüttelt, bis die saure Lösung mit Meyerschem Reagens keine Trübung gab. Dann wurde die Lösung mit Soda alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Beim Verdampfen des Chloroforms bleibt Rohskimmianin (ca. 2.5 g) zurück.

Das in Salzsäure unlösliche Extrakt wurde mit Äther behandelt und die ätherische Lösung (A) filtriert. Der in Äther unlösliche Rückstand löst sich in Alkali mit blauer Fluoreszenz, und beim Umkrystallisieren aus Alkohol

³⁾ vergl. die nachfolgende Abhandlung von Asahina und Nakanishi.

⁴⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas 3, 208 [1884].

bilden sich farblose Krystalle vom Schmp. 222°. Eine Mischprobe mit dem synthetischen Umbelliferon zeigte keine Depression des Schmelzpunktes. Die ätherische Lösung (A) hinterläßt beim Verdampfen einen balsamartigen Rückstand, welcher mit Wasserdampf destilliert wurde, Das mit dem Dampf flüchtige Öl siedet unter 17 mm Druck zwischen 105° und 140°. Der nicht flüchtige Rückstand liefert beim Destillieren im Vakuum ein dickes Öl, welches bald krystallinisch erstarrt. Dasselbe schmilzt beim Umkrystallisieren aus Alkohol bei 62°, und eine Mischprobe mit reiner Palmitinsäure zeigte keine Depression des Schmelzpunktes. Das daraus dargestellte Anilid schmolz bei 89°.

Darstellung des Skimmianins im großen.

Die Darstellung des Skimmianins wurde in ganz gleicher Weise und im selben Apparat vorgenommen, wie bei Dictamnin ausgeführt. Das Blattpulver wurde nämlich zunächst mit Sodalösung durchnäßt, mit Petroleum stark umgerührt und die Petroleum-Lösung mit verd. Salzsäure geschüttelt. Um die unangenehmen Beimengungen fern zu halten, benutzten wir diesmal zum Extrahieren der aus saurer Lösung durch Soda in Freiheit gesetzten Base nicht Chloroform, sondern nur Äther. Aus 75 kg luft-trocknen Blättern wurden ungefähr 70 g Krystalle erhalten, welche beim Umkrystallisieren aus Alkohol 52 g Skimmianin und aus der Mutterlauge ca. 10 g einer stickstoff-freien Substanz vom Schmp. 120° lieferten.

Skimmianin.

Aus Alkohol rasch umkrystallisiert, bildet es ein fast farbloses, krystallinisches Pulver oder feinkörnige Pyramiden vom Schmp. 176°. Wenn aber die Krystallisation etwas langsam vor sich geht, so wird es in hell gelblichen, manchmal 2—3 mm langen, 1 mm breiten, 0.5 mm dicken, viereckigen Säulen ausgebildet. Es zeichnet sich durch schwach basische Eigenschaften aus, indem die Salze durch Wasser fast vollständig hydrolysiert werden. Es enthält kein Krystallwasser.

0.0530, 0.0485, 0.0490 g Sbst.: 0.1265, 0.1157, 0.1165 g CO₂, 0.0220, 0.0211, 0.0201 g H₂O. — 0.0734 g Sbst.: 3.4 ccm N (17°, 754 mm). — 0.0658 g Sbst.: 2.9 ccm N (15°, 760 mm).

C₁₄H₁₃O₄N. Ber. C 64.86, H 5.01, N 5.40.
Gef. „ 65.11, 65.08, 64.86, „ 4.64, 4.84, 4.59, „ 5.32, 5.15.

Molekulargewichts-Bestimmung nach Rast.

0.0117, 0.0107 g Sbst.: 0.1056, 0.1036 g Campher, Depression 17.05°, 17.0°.
C₁₄H₁₃O₄N. Ber. Mol.-Gew. 251. Gef. Mol.-Gew. 259.243.

Methoxyl-Bestimmung nach Zeisel.

0.0674, 0.0793 g Sbst.: 0.1818, 0.2077 g AgJ.
C₁₄H₁₄ON(OCH)₃. Ber. CH₃O 35.91. Gef. CH₃O 35.63, 34.61.

Pikrat: Man löst 0.5 g Skimmianin und 0.5 g Pikrinsäure in Alkohol und krystallisiert das ausgeschiedene gelbe Pikrat aus Alkohol um. Gelbe Prismen vom Schmp. 195—197° (unt. Zers.).

0.0470 g Sbst.: 0.0851 g CO₂, 0.0153 g H₂O. — 0.0705 g Sbst.: 6.6 ccm N (15°, 760 mm).
C₁₄H₁₃O₄N, C₆H₃(NO₂)₃O. Ber. C 49.18, H 3.28, N 11.48. Gef. C 49.34, H 3.64, N 10.95.

Einwirkung von Jodmethyl auf Skimmianin: Isoskimmianin.

1 g Skimmianin und 2 g Jodmethyl werden in einem Rohr eingeschmolzen und 3 Stdn. gegen 100° erhitzt. Das Produkt bildet beim Umkrystallisieren aus verd. Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 185°.

0.0490 g Stbst.: 0.1163 g CO₂, 0.0230 g H₂O. — 0.0764 g Stbst.: 3.2 ccm N (15°, 760 mm). — 0.0716 g Stbst.: 0.1290 g AgJ (nach Zeisel).

C₁₄H₁₃O₄N. Ber. C 64.86, H 5.01, N 5.40, 2CH₂O 23.94.
Gef. „ 64.76, „ 5.25, „ 4.90, „ 23.80.

Entmethylierung des Isoskimmianins.

0.5 g Isoskimmianin werden im Zeiselschen Zersetzungskolben mit je 8 ccm Eisessig und konz. Bromwasserstoffsäure 3 Stdn. erhitzt, bis die vorgelegte Silbernitrat-Lösung keine Trübung mehr zeigt. Beim Erkalten scheiden sich aus der Bromwasserstoffsäure reichlich Krystalle aus, die mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert werden. Die so gewonnene Substanz bildet farblose Nadeln vom Schmp. 218°. Ausbeute 0.6 g. Eine alkoholische Lösung färbt sich mit Eisenchlorid grün und dann nach Zusatz von Soda weinrot.

0.0444 g Stbst.: 0.1006 g CO₂, 0.0171 g H₂O.

C₁₃H₉O₄N. Ber. C 62.34, H 3.89. Gef. C 61.79, H 4.29.

Diacetyl-Derivat. 0.5 g der Phenolbase werden in 2 ccm Essigsäure-anhydrid gelöst und mit einem Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Dann wird das Produkt in Wasser gegossen und das Ausgeschiedene aus wenig Alkohol umkrystallisiert. Weiße Nadeln vom Schmp. 183°. Eine alkohol. Lösung wird durch Eisenchlorid nicht gefärbt.

0.0490 g Stbst.: 0.1094 g CO₂, 0.0200 g H₂O.

C₁₂H₇O₂N(O.CO.CH₃)₂. Ber. C 60.95, H 4.12. Gef. C 60.89, H 4.56.

Oxydation von Skimmianin mit Kaliumpermanganat: Skimmianal.

3 g Skimmianin werden in 200 ccm Aceton gelöst und bei Siedehitze ca. 6 g Kaliumpermanganat, in Aceton gelöst, in kleinen Portionen hinzugefügt. Nach dem Erkalten wird die Lösung (A) vom Mangan-Schlamm (B) abfiltriert. Beim Verdampfen hinterläßt die Aceton-Lösung (A) das Skimmianal als krystallinischen Rückstand, der, aus Alkohol umkrystallisiert, farblose Nadeln vom Schmp. 238° bildet. Es ist in kalter Alkalilauge sowie in Sodalösung unlöslich, ist aber in warmer Lauge löslich. Ausbeute ca. 0.5 g.

0.0482, 0.0491 g Stbst.: 0.1054, 0.1068 g CO₂, 0.0214, 0.0205 g H₂O. — 0.0541 g Stbst.: 2.60 ccm N (23°, 758 mm). — 0.0341 g Stbst.: 0.0942 g AgJ (nach Zeisel).

C₁₁H₄O₂N(OCH₃)₃. Ber. C 59.31, H 4.94, N 5.36, CH₂O 35.40.
Gef. „ 59.27, 59.32, „ 4.96, 4.66, „ 5.40, „ 36.50.

Phenyl-hydrizon: 0.5 g Skimmianal und 0.3 g Phenyl-hydrazin werden unter Zusatz von einigen Tropfen Essigsäure in Alkohol gelöst und einige Minuten erwärmt. Beim Verdünnen mit Wasser scheidet sich daraus ein gelber Niederschlag aus, der, aus Alkohol umkrystallisiert, gelbe Nadeln vom Schmp. 210° bildet.

0.0417 g Stbst.: 4.40 ccm N (19°, 758 mm). — C₁₉H₁₉O₄N₃. Ber. N 11.93. Gef. N 12.09.

Oxydiert man eine kleine Probe Skimmianal in Aceton, bis es nicht mehr Permanganat entfärbt, und extrahiert den Mangan-Schlamm mit Sodalösung, so erhält man beim Ansäuern der Sodalösung einen krystallinischen Niederschlag, der, aus Eisessig umkrystallisiert, weiße Nadeln vom Schmp. 248° bildet und sich als identisch mit Skimmianinsäure erweist.

Skimmianinsäure.

Man laugt den Mangan-Schlamm (B) mit Sodalösung aus und säuert die Lösung an. Die hierbei gewonnene Säure (2 g) ist in den meisten gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Am besten krystallisiert man sie aus heißem Eisessig um. Sie bildet farblose Nadeln vom Schmp. 248⁰.

0.0488, 0.0457 g Sbst.: 0.1001, 0.0939 g CO₂, 0.0203, 0.0174 g H₂O. — 0.0344 g Sbst.: 1.7 ccm N (17⁰, 760 mm). — 0.0320 g Sbst.: 0.0805 g AgJ (nach Zeisel).

C₁₀H₄O₃N(OCH₃)₃. Ber. C 55.91, H 4.69, N 5.01, CH₃O 33.33.
Gef. „ 55.94, 55.92, „ 4.65, 4.26, „ 5.72, „ 33.23.

Titration. 0.0770 g Sbst. neutralisierten 2.87 ccm n/10-KOH.
C₁₃H₁₃O₄N. Ber. Mol.-Gew. 279. Gef. Mol.-Gew. 268.

Einwirkung von konz. Salzsäure auf Skimmianinsäure:
2.4-Dioxy-7.8-dimethoxy-chinolin.

0.5 g Skimmianinsäure werden in 60 ccm 30-proz. Salzsäure suspendiert und unter Rückfluß gekocht. Die Substanz wird zunächst klar aufgelöst, dann beginnt starkes Aufschäumen unter Abscheidung von unlöslichen Substanzen. Nach etwa 2 Stdn. ist alles wieder aufgelöst, und beim Erkalten scheiden sich daraus Nadeln aus, die beim Umkrystallisieren aus verd. Alkohol farblose Prismen vom Schmp. 250⁰ bilden. Sie sind in Alkohol und Alkali-carbonat-Lösung leicht löslich. Eine Mischprobe mit dem synthetischen 2.4-Dioxy-7.8-dimethoxy-chinolin⁵⁾ zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

0.0463 g Sbst.: 0.1016 g CO₂, 0.0220 g H₂O. — 0.0633 g Sbst.: 3.3 ccm N (21⁰, 754 mm). — 0.0318 g Sbst.: 0.0652 g AgJ (nach Zeisel).

C₉H₅O₂N(OCH₃)₂. Ber. C 59.72, H 4.97, N 6.33, CH₃O 28.1.
Gef. „ 59.85, „ 5.31, „ 5.88, „ 27.08.

Nitroso-Derivat: 0.5 g 2.4-Dioxy-7.8-dimethoxy-chinolin und 0.6 g Natriumnitrit werden in wenig Kalilauge gelöst und unter Kühlung mit Eis mit verd. Schwefelsäure angesäuert, wobei sich ein ziegelrotes Pulver ausscheidet, das beim Umkrystallisieren aus Eisessig gelbrote Nadeln liefert, die bei 247⁰ unter Zersetzung schmelzen.

0.0360 g Sbst.: 3.8 ccm N (21⁰, 754 mm). — C₁₁H₁₀O₃N₂. Ber. N 11.37. Gef. N 11.91.

Zur Giftwirkung des Skimmianins.

Nach Honda⁶⁾ soll Skimmianin an Frosch(Temporaria)-Muskeln eine starke Starre erzeugen und bei Rana esculenta die Reflex-Irregbarkeit erhöhen wie ein Purin-Derivat. Sonderbar ist, daß er dabei keine reine Skimmianin-Lösung, sondern eine sehr unreine Lösung benutzt hat. Da Skimmianin eine schwache Base ist und das Salz nur bei ziemlich starkem Säure-Überschuß existieren kann, so extrahierte er die in salzsaurem Wasser lösliche Substanz des alkoholischen Extraktes der Blätter nach dem Neutralisieren mit Chloroform. Das Lösen des Chloroform-Extrakts in verd. Salzsäure, Neutralisieren mit Soda und Extrahieren mit Chloroform wurden 4-mal wiederholt. Endlich erhielt er „eine braune, bitter schmeckende Masse, die sich in Salzsäure klar löst und beim Veraschen nichts hinterläßt“. Daraus geht hervor, daß seine Lösung außer etwas Skimmianin noch viel unbekannte Substanzen enthielt, und es ist nicht sicher, ob man die erwähnte charakteristische Giftwirkung ausschließlich dem Skimmianin zuschreiben darf.

⁵⁾ siehe die nachfolgende Abhandlung von Asahina und Nakanishi.

⁶⁾ l. c.