

## 462. Ernst Späth und Friedrich Galinovsky: Zur Kenntnis des Oxonitins und Bemerkungen zu einer Arbeit von S. Akabori und K. Saito.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 31. Oktober 1930.)

Unter den Abbauprodukten des Aconitins beansprucht das Oxonitin ein besonderes Interesse. Es ist eine charakteristische, gut krystallisierte Verbindung, die Carr<sup>1)</sup> bei der Einwirkung von verd. Schwefelsäure auf Aconitin-Permanganat erhalten hat. Dieser Stoff, dem Carr die Formel  $C_{23}H_{29}O_9N$  zuschrieb, besaß noch den ester-artigen Charakter des Aconitins, enthielt 3 Methoxylgruppen und zeigte, im Gegensatz zum Aconitin, keine basischen Eigenschaften mehr. Über den anderen, bei der Oxydation des Aconitins abgesprengten Rest, den man unter Zugrundelegung der Aconitin-Formel von Freund und Beck<sup>2)</sup> zu  $C_{11}H_{18}O_2$  annehmen kann, hat Carr, außer der Tatsache, daß bei der Oxydation des Aconitins Acetaldehyd gebildet wird, keinerlei Aussagen gemacht. Immerhin schien ihm die weitere Untersuchung des Oxonitins der am meisten versprechende Weg, um einen Einblick in die Konstitution des Aconitins zu erlangen.

Bald nachher untersuchten Brady<sup>3)</sup>, ferner Barger und Field<sup>4)</sup> das Oxonitin. Brady schlug für das Oxonitin die Formel  $C_{24}H_{29}O_9N$  vor, zweifelte aber an der Identität des von ihm erhaltenen Abbauproduktes mit dem von Carr gewonnenen Oxonitin. Barger konnte durch Oxydation des Aconitins mit Kaliumpermanganat in Aceton die Ausbeute erheblich verbessern. Auf Grund seiner analytischen Ergebnisse schrieb er dem Oxonitin die Formel  $C_{24}H_{29}O_9N$  bzw.  $C_{24}H_{31}O_9N$  zu. Majima und Sugimoto<sup>5)</sup> konnten den Nachweis erbringen, daß die Oxonitine, die sie aus den von Majima und Mitarbeitern<sup>6)</sup> getrennten isomeren Japaconitinen und Aconitinen herstellten, miteinander identisch waren. Sie gewannen einige neue Derivate des Oxonitins, das Pyroxonitin und das Pyroxonin, und gelangten durch die Analyse dieser Stoffe und die Methoxyl-Bestimmung des Oxonitins zur Formel  $C_{25}H_{33}O_{10}N$  für die letztere Verbindung. Letzthin fand S. Morio<sup>7)</sup>, daß durch Oxydation des Mesaconitins dasselbe Oxonitin wie aus Aconitin entsteht.

Diese Untersuchungen zeigen, daß der Oxonitin-Komplex in mehreren der bisher untersuchten Aconitine vorhanden ist, und beweisen die Wichtigkeit dieser Verbindung für die Aufklärung dieser Naturstoffe.

Die Oxydation des Aconitins hatte ergeben, daß auch bei energischer Einwirkung neben ganz einfachen Stoffen fast nur hochmolekulare Verbindungen gebildet werden. Unter der Annahme, daß dem Oxonitin eine Formel mit 23–25 Kohlenstoffatomen zukommt, konnte man erwarten, daß der nach der Abspaltung des Acetyl- und Benzoylrestes und der 3 Methoxylgruppen gebildete Stoff eine Verbindung mit 11–13 Kohlenstoffatomen vorstellen werde, deren Aufklärung zu erhoffen war. Aber schon unsere ersten Versuche ließen uns an der Richtigkeit der von Carr, Brady,

<sup>1)</sup> Journ. chem. Soc. London **101**, 2241 [1912].

<sup>2)</sup> B. **27**, 433 [1894].

<sup>3)</sup> Journ. chem. Soc. London **103**, 1821 [1913].

<sup>4)</sup> Journ. chem. Soc. London **107**, 231 [1915].

<sup>5)</sup> B. **58**, 2047 [1925].

<sup>6)</sup> B. **57**, 1456, 1466 [1924].

<sup>7)</sup> A. **476**, 181 [1929].

Barger und Majima für das Oxonitin ermittelten Formeln zweifeln, und die genauere Bearbeitung dieser Frage bestätigte diese Vermutung. Während die Oxonitin-Formeln der genannten Autoren einen Stickstoffgehalt von 3.04–2.76% verlangen, erhielten wir im Durchschnitt 2.21% Stickstoff. Dementsprechend hat Oxonitin nicht, wie bisher angenommen wurde, 3, sondern 4 Methoxylreste. Bei der Oxydation des Aconitins zum Oxonitin bleiben die 4 Methoxylreste des Ausgangsstoffes ungeändert. Die früheren Bearbeiter des Oxonitins haben fast durchwegs zu niedrige Methoxylwerte angegeben. Besonders beweisend für die Unrichtigkeit der früheren Oxonitin-Formeln war die genaue Bestimmung der Benzoylreste im Aconitin und im Oxonitin. Zu diesem Zwecke wurden diese Stoffe durch Erhitzen mit alkohol. Kalilauge verseift, die durch Ansäuern in Freiheit gesetzte Benzoesäure im Schliiff-Extraktor mit reinem Äther ausgezogen und dann unter Einhaltung bestimmter Vorsichtsmaßregeln bei 10 mm und 130–150° Luftbad sublimiert. Das Sublimat wurde gewogen und stellte nach Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt reine Benzoesäure vor. Zur Sicherheit haben wir diese Benzoyl-Bestimmungsmethode am Aconitin, dessen Bruttoformel  $C_{34}H_{47}O_{11}N$  durch zahlreiche Analysen vieler Derivate ziemlich festgelegt erscheint, geprüft. Wir fanden hierbei Werte von 16.16 und 16.09% Benzoyl, während 16.27% berechnet werden kann. Die genau so durchgeführte Benzoyl-Bestimmung des Oxonitins ergab die Werte 16.28 und 16.08%, während sie nach den früheren Formeln 4.1–6.1% höher sein sollten. Die Elementaranalyse lieferte im Durchschnitt 60.48% Kohlenstoff und 6.90% Wasserstoff.

Die folgende Tabelle<sup>6)</sup> gibt eine Übersicht der bisher erhaltenen Analysen-Resultate und der aufgestellten Formeln des Oxonitins:

| Autor                  | Formel                | Analysen |       |      |      |      |      |                   |       |                                  |       |
|------------------------|-----------------------|----------|-------|------|------|------|------|-------------------|-------|----------------------------------|-------|
|                        |                       | C        |       | H    |      | N    |      | CH <sub>3</sub> O |       | CO.C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |       |
|                        |                       | gef.     | ber.  | gef. | ber. | gef. | ber. | gef.              | ber.  | gef.                             | ber.  |
| Carr                   | $C_{23}H_{29}O_9N$    | 59.3     | 59.6  | 6.35 | 6.26 | 3.2  | 3.04 | 19.3              | 20.1  | 18.42                            | 22.67 |
| Brady                  | $C_{24}H_{29}O_9N$    | 60.7     | 60.6  | 6.55 | 6.15 | 3.2  | 2.95 | 18.2              | 19.2  | —                                | 22.1  |
| Barger                 | $C_{24}H_{29}O_9N$    | 60.6     | 60.6  | 6.6  | 6.15 | —    | 2.95 | 18.5              | 19.2  | —                                | 22.1  |
|                        | $(C_{24}H_{31}O_9N)$  | —        | 60.35 | —    | 6.5  | —    | 2.94 | —                 | 19.1  | —                                | 22.01 |
| Majima                 | $C_{25}H_{33}O_{10}N$ | 59.52    | 59.14 | 6.36 | 6.56 | —    | 2.76 | 18.35             | 18.35 | —                                | 20.71 |
| Späth<br>u. Galinovsky | $C_{32}H_{43}O_{12}N$ | 60.48    | 60.63 | 6.90 | 6.84 | 2.21 | 2.21 | 19.50             | 19.59 | 16.18                            | 16.58 |

Das Oxonitin besitzt demnach die Formel  $C_{32}H_{43}O_{12}N$ , unterscheidet sich also wesentlich von den Formeln mit 23–25 Kohlenstoffatomen, welche die früheren Bearbeiter dieses Stoffes angeben. Wenn auch unsere Analysen möglichst genau durchgeführt und vielfach belegt sind, ist es dennoch klar, daß die tatsächliche Formel des Oxonitins von der angegebenen um 2 Wasserstoffatome abweichen könnte. Diese Frage wird sich wohl erst durch die restlose Konstitutions-Ermittlung dieser Stoffe entscheiden lassen. Die

<sup>6)</sup> Falls von den zitierten Autoren mehrere Analysen derselben Art vorliegen, wurde der Mittelwert eingesetzt. Die Benzoesäure-Bestimmung, die Carr beim Oxonitin angibt, wurde auf Benzoyl (CO.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) umgerechnet.

Hoffnungen, die wir in die Konstitutions-Ermittlung des Oxonitins unter der Voraussetzung der einfacheren Formeln setzten, haben sich als trügerisch erwiesen. Die Aufklärung der Struktur des Oxonitins ist ein Problem von etwa derselben Schwierigkeit wie die des Aconitins.

In einer unlängst erschienenen Arbeit über eine Synthese von Harman und Harmin beschreiben S. Akabori und K. Saito<sup>9)</sup> das  $\beta$ -[6-Methoxy- $\beta'$ -indolyl]-äthylamin. Bei dieser Gelegenheit zitieren sie eine Arbeit von Späth und Lederer<sup>10)</sup> über diese Base derart, daß man den Eindruck gewinnt, als ob Späth und Lederer ihr Produkt vom unscharfen Schmp. 112–130° für die reine Base hielten, für die die japanischen Autoren nunmehr den Schmp. 142.5–143.5° angeben. Diese Auffassung entspricht aber nicht den Tatsachen. Die von Späth und Lederer durchgeführte Synthese diesesamins erfolgte nach einem nach 2 Seiten verlaufenden Ring-schluß, der naturgemäß keine reinen Endprodukte geben konnte. Späth und Lederer haben sich auf eine Trennung des Gemisches der erhaltenen freien Basen gar nicht eingelassen, sondern dieselben in Form ihrer leichter rein darstellbaren *N*-Acetyl-Derivate, die für den weiteren Verlauf der Synthese von Wichtigkeit waren, getrennt.

Die von Akabori und Saito beschriebene Synthese von Harman und Harmin ist ein Spezialfall der von Späth und Lederer<sup>11)</sup> aufgefundenen Synthese von 4-Carbolinen.

### Beschreibung der Versuche.

Das Oxonitin wurde in einer der Angabe Bangers ähnlichen Weise dargestellt. 10 g Aconitin kryst. Merck wurden in 500 ccm reinem Aceton gelöst und im Laufe von 3 Tagen 22 g feingepulvertes Kaliumpermanganat und 25 ccm Eisessig, der in 250 ccm Aceton gelöst war, eingetragen, wobei immer, wenn Entfärbung eingetreten war,  $\frac{1}{5}$  der angegebenen Substanzmengen zugefügt wurde. Die Oxydation ging in ungefähr der Hälfte der Zeit, die Banger angibt, vor sich. Es schieden sich bald schön ausgebildete Krystalle ab, die mit dem Braunstein abgesaugt und mit Aceton gewaschen wurden. Das Gemisch von Braunstein und Oxonitin wurde dann in 200 ccm Wasser suspendiert, unter Kühlung  $\text{SO}_2$  eingeleitet und das zurückbleibende Oxonitin abgesaugt. Durch Einengen des Acetons wurden noch weitere Mengen Oxonitin gewonnen, so daß die Ausbeute im ganzen 5 g betrug. Durch Versetzen der Aceton-Mutterlaugen mit Wasser wurden noch 3 g einer Substanz ausgefällt, die nicht einheitlich schien und mit dem Oxonitin nicht vereinigt wurde. Das Oxonitin wurde aus Chloroform-Äther umgelöst, bei 100° im Vakuum von 10 mm getrocknet und schmolz dann im Vakuum-Röhrchen unter Braunfärbung und Zersetzung bei 277–278°, nachdem es in ein Bad von 260° gebracht worden war. Carr und Banger geben als Zers.-Pkt. 276–277° an, während Majima und Mitarbeiter 282° finden.

3.481, 4.500, 3.268, 3.512, 4.033 mg Sbst.: 7.730, 9.965, 7.255, 7.780, 8.940 mg  $\text{CO}_2$ , 2.11, 2.775, 2.04, 2.165, 2.50 mg  $\text{H}_2\text{O}$  (Pregl). — 7.120, 10.334, 6.315, 10.69 mg Sbst.: 0.146 (28°, 743 mm), 0.199 (21°, 744 mm), 0.121 (21°, 744 mm), 0.205 (21°, 746 mm) ccm N (Pregl). — 4.780, 3.290, 1.932, 1.770, 1.991 mg Sbst.: 7.034, 4.852, 2.852, 2.623, 2.944 mg AgJ (Zeisel-Pregl-Friedrich).

$\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{O}_{12}\text{N}$ . Ber. C 60.63, H 6.84, N 2.21,  $\text{CH}_3\text{O}$  19.59.

Gef. C 60.56, 60.39, 60.55, 60.42, 60.46, H 6.78, 6.90, 6.99, 6.90, 6.94, N 2.27, 2.19, 2.18, 2.19,  $\text{CH}_3\text{O}$  19.44, 19.48, 19.50, 19.58, 19.54.

<sup>9)</sup> B. 63, 2245 [1930]. <sup>10)</sup> B. 63, 120 [1930]. <sup>11)</sup> B. 63, 2102 [1930].

Die optische Aktivität wurde in Chloroform-Lösung bestimmt:  $c = 0.3122$ ,  $\alpha_D = -0.30^\circ$  (2-dm-Rohr);  $[\alpha]_D^{25} = -48^\circ$ .

Carr fand  $[\alpha]_D = -62^\circ$ , Majima und Mitarbeiter im Durchschnitt  $[\alpha]_D = -42^\circ$ .

Die Bestimmung der Benzoylgruppe des Oxonitins: Nach einigen Versuchen am Aconitin, die gute Resultate ergaben (es wurden 16.16, bzw. 16.09% Benzoyl statt der für die Formel  $C_{34}H_{47}O_{11}N$  berechneten 16.27% gefunden), wurde die quantitative Bestimmung der durch die Verseifung des Oxonitins entstandenen Benzoesäure nach folgender Methode, wie sie ähnlich von v. der Haar angewendet worden war, vorgenommen: 1.1634 g Oxonitin wurden mit 30 ccm 10-proz. methylalkohol. Kalilauge 2 Stdn. am Schliff-Rückflußkühler erhitzt. Es trat klare Lösung des Oxonitins ein. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und der Methylalkohol am Wasserbade weggedunstet. Die wäßrige Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und im Schliff-Extraktor mit reinem Äther erschöpfend ausgezogen. Die ätherische Lösung der Benzoesäure wurde mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und quantitativ in ein Kugelhörchen gebracht, in welchem nach vorsichtigem Abdampfen des Äthers die Benzoesäure im Vakuum von 10 mm bei einer Luftbad-Temperatur von 130—150° sublimiert wurde. Die übergegangene Benzoesäure, die durch Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt identifiziert wurde, wurde zur Wägung gebracht. Es gingen 0.2202 g Benzoesäure über, was einem Benzoylgehalt des Oxonitins von 16.28% entspricht. Eine zweite Bestimmung ergab aus 0.214 g Oxonitin 0.040 g Benzoesäure, entsprechend 16.09% Benzoyl. Carr fand 18.42% Benzoyl.

Für  $C_{32}H_{43}O_{12}N$  berechnen sich 16.58%, für  $C_{25}H_{32}O_{10}N$  (Majima) 20.71%, für  $C_{24}H_{29}O_9N$  (Barger-Brady) 22.10% und für  $C_{23}H_{26}O_8N$  (Carr) 22.67% Benzoyl.

#### 463. Ernst Späth und Hermann Bretschneider: Zur Konstitution der Strychnos-, Yohimbe- und Quebracho-Alkaloide.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 31. Oktober 1930.)

Zahlreiche Arbeiten der letzten Jahre von Leuchs, Wieland, Perkin und Robinson, sowie deren Schülern hatten die analytische Aufklärung der beiden Alkaloide Strychnin und Brucin zum Gegenstande. Das Studium der auf oxydativem Wege gewinnbaren Abbaustoffe, begonnen von Hanssen und Tafel, wurde vor allem von Leuchs<sup>1)</sup> auf breiter Basis in sehr mühevollen Untersuchungen gefördert und ließ die Vermutung, daß Strychnin und Brucin sehr ähnlich gebaute Basen seien, zur Gewißheit werden. Die bei diesen Abbau-Reaktionen erhaltenen, ziemlich hochmolekularen Substanzen, die vornehmlich Säuren mit 16—21 Kohlenstoff- und 2 Stickstoffatomen vorstellen, erlauben noch keine strengen Schlüsse auf die Konstitution dieser Basen und werden voraussichtlich erst Bedeutung erlangen, wenn das diesen Naturstoffen zugrunde liegende Ringsystem einigermaßen sicher ermittelt sein wird. Von diesem Zeitpunkt sind wir aber noch entfernt, und alle bisher für Strychnin und Brucin vorgeschlagenen Formelbilder, so die von Perkin und Robinson 1910, 1928 und 1930<sup>2)</sup> mitgeteilten Strukturen, müssen als kühne, wenn auch vielleicht der Wahrheit nahe kommende Spekulationen angesehen werden. Wie wenig Sicheres man über die Konstitution dieser Stoffe weiß, kann daraus erkannt werden, daß für

<sup>1)</sup> B. 63, 2215 [1930]

<sup>2)</sup> Journ. chem. Soc. London 1910, 305, 1928, 3082, 1930, 830.